

GABAergic excitation of vasopressin neurons: possible mechanism underlying sodium-dependent hypertension.

Kim YB, Kim YS, Kim WB, Shen FY, Lee SW, Chung HJ, Kim JS, Han HC, Colwell CS, Kim YI.

Circ Res. 2013 Dec 6;113(12):1296-307.

- 1.食塩感受性高血圧のメカニズムとして、バソプレッシン（AVP）の過剰分泌が考えられている。
- 2.AVP ニューロンは視床下部室傍核（PVN）と視索上核（SON）に存在する。
- 3.神経ペプチドの分泌刺激はグルタミン酸で興奮性に、 γ -アミノ酪酸（GABA）で抑制性に調節される。

背景②

- 1.GABAA 受容体は Cl⁻チャネルを内蔵したイオンチャネル型受容体である。
- 2.成熟動物の脳内において GABA は主要な抑制性伝達物質であるが、発達期には GABA は興奮性に作用し、神経回路形成などに重要な役割を果たしていることが近年注目されている。
- 3.この GABA の興奮性から抑制性へのスイッチの異常と、統合失調症や自閉症などの病態との関わりが報告されている。

目的 「食塩感受性高血圧では AVP ニューロンにおいて GABA の抑制性作用が変化している」という仮説を検証する。

方法

対象動物：deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt hypertension model rats

In vitro 実験 ①脳スライスパッチクランプ法を使用した electrophysiological study

②組織免疫染色

③ウェスタンブロット法による Cl⁻チャネル発現解析

In vivo 実験 ①SON 局所投与、脳室内投与実験

②麻酔下急性血圧測定、神経活動記録

③血漿 AVP 濃度測定

結果 DOCA-salt model の AVP ニューロンでは

- 1.GABA 平衡電位が脱分極側にシフトしており、GABA の作用は抑制性から興奮性に変化していた。
- 2.圧受容器反射による抑制作用が興奮作用に変化し、AVP 分泌が促進していた。
- 3.この電気生理学的変化は数週の経過で徐々に進行し、AVP 分泌が増加し血圧が上昇した。
- 4.Cl⁻ importing transporter NKCC1 の発現が増加していた。
- 5.NKCC1 阻害剤の脳室内投与により、DOCA-salt model の血圧は低下し血漿 AVP 濃度は低下した。

本研究結果から、食塩感受性高血圧では AVP ニューロンにおける GABA の抑制伝達作用が障害されていた。その障害は NKCC1 の過剰発現に起因し、NKCC1 阻害剤の脳室内投与により血圧が低下した。臨床応用に向けて：血液脳関門を通過する NKCC1 阻害剤の内服薬が治療手段になるかもしれない。