

現在、既存の降圧療法に抵抗性を示す患者が高血圧患者の4分の1以上であることから、高血圧は世界的に公衆衛生において重要な課題である。高血圧は、交感神経活動（SNA）と相関していることが知られており、心臓血管中枢（BCC）がSNAを制御することで血圧レベルを調節していることが報告されている。大脳辺縁系の脳領域である扁桃体は、ヒト、ラットおよびその他の哺乳類の脳において、ストレスに反応し、負の感情を制御している。また、扁桃体は血圧値を調整する重要な領域である、孤束核などの他のBCCとも線維連絡を行なっている。扁桃体はエストロゲン受容体を多く発現しており、ストレスや恐怖に対する行動やホルモン反応の制御に関与していることが知られている。閉経後のホルモンの変化（エストロゲンの減少）は、高血圧や感情のコントロールの変化に関与していると考えられており、卵巣摘出ラットにおいて、内側扁桃体にエストロゲン受容体アゴニストを注射すると、ストレスによる血圧上昇が抑制されることが報告されている。しかし、これらのメカニズムへの性ホルモンの関与や、血圧コントロールの変化に関わる神経ホルモンのメカニズムは未だ明らかになっていない。

我々は、高エストロゲンレベルが、基礎血圧レベル、意欲、体重を調節するメカニズムに関与する扁桃体の特定の遺伝子と経路を活性化することで、プレ更年期（30代半ば～40代半ば）に寄与しているという仮説を立てた。我々は、卵巣摘出若齢雌性高血圧発症ラットの扁桃体における、遺伝子発現に対するエストラジオール1ヶ月投与の効果を検証した。エストラジオール投与は、卵巣摘出ラットの血圧を有意に低下させ、体重増加を防ぎ、自発的な身体活動を増加させた。これと並行して、エストラジオール投与は、卵巣摘出ラットの扁桃体において、「エストロゲンシグナル伝達経路」、「コリン作動性シナプス」、「ドーパミン作動性シナプス」、「長期抑圧」経路に関連する遺伝子の発現を低下させた。これらの結果から、若齢雌の高血圧発症ラットにおいて、扁桃体がエストロゲン依存性の血圧、体重のコントロール、行動の制御に関与している可能性が示唆された。

心血管機能は、複数の遺伝的および環境的要因の相互作用によって生じる複雑な特色をもつ。最近の研究では、ナノプラスチック（NPs）の汚染物質が、生体膜を通過し細胞に取り込まれ、生物の中樞神経系に有害である可能性が示されており、摂取されたNPsは腸管壁を通過し、様々な組織に蓄積することが報告されている。また、慢性的にNPsを経口投与すると、ラットの行動が変化したり、発生初期の海洋生物の運動能力が低下したりすることが示されており、NPsが中樞神経系に到達し、その機能を変化させることがわかっている。NPsは、血液脳関門を通過すると考えられており、細胞レベルでは、神経毒性、炎症、酸化ストレス、アポトーシス反応を引き起こし、グリア細胞の一つである、ミクログリアに取り込まれることが示されている。しかし、脳室周囲（CVO）のような中樞神経系の血液脳関門の存在しない領域に対するNPsの影響に焦点を当てた研究はほとんどない。CVOの一つである最後野（AP）は、脳幹の延髄に位置する一対の構造体であり、脳

幹にある孤束核や他の自律神経制御中枢と連結し、体液の恒常性維持や血圧の制御に関与している。しかし、生体内の神経組織に対するNPsの影響についてはほとんど知られていない。そこで本研究では、ラットに慢性的にNPsを経口投与することで、循環するNPsの量が一定になると仮定し、NPsがAPと相互作用し、ミクログリアの活性化を通じてAPの分子特性や自律神経機能を変化させるという仮説を検証した。

我々は、NPsをラットに慢性的に経口投与すると、(1)生理的・生物学的パラメータの変化、(2)APのミクログリアの形態の変化、(3)APの遺伝子発現の変化と関連するかどうかを調べた。我々は、ラットにNPsを2ヶ月間毎日経口投与したところ、体重、摂餌量、摂水量、尿量などの生理的パラメータに影響を与えることなく、心拍数の減少と尿量の増加が有意に観察されたことを報告した。これらの結果は、迷走神経反射や浸透圧調節に関わるメカニズムが、NPsによって影響を受けていることを示唆している。さらに、NPsに曝されたラットの脳では、APのミクログリアの反応性が高いことがわかった。これらの結果から、APのミクログリアは、循環するNPsに敏感に反応し、周辺の神経細胞の機能変化を媒介して、心拍数の調節や尿の浸透圧調節に関わるメカニズムに影響を与える可能性が示唆された。これらのデータは、NPsの定期的な経口摂取が、血液脳関門欠損領域の分子特性や自律神経機能に影響を与える可能性を論じる、我々が知る限り初めての知見である。