

食塩過剰摂取による血管弛緩機能障害 - SHRを用いて -

武庫川女子大学薬学部薬理学教室 籠田智美, 篠塚和正, 国友勝

日本人の本態性高血圧患者のうち、約4割が食塩感受性であるといわれている。食塩感受性高血圧は、食塩摂取量に応じて血圧が上昇する特徴を有し、脳、心臓、腎臓の障害を合併しやすいことが知られている¹⁾。食塩感受性が生じる原因のひとつは遺伝であり、食塩感受性高血圧動物モデルとしてDahlラットはよく知られるところである。一方、若齢のSHRも食塩感受性であると報告されている²⁾が、その機序についてはあまり検討されていない。

食塩による高血圧発症の機序として、循環血漿量の増加、交感神経活性の亢進、腎のナトリウム排泄の低下などが報告されている。我々は、その他の機序として、一酸化窒素(NO)-cGMP系を介した血管弛緩機能の低下を予測し、SHR/lzmを用いて食塩過剰摂取が及ぼす影響について検討してきた。図1は我々の結果をまとめたものである。本稿ではこの結論に至った研究内容の経緯を紹介させていただく。

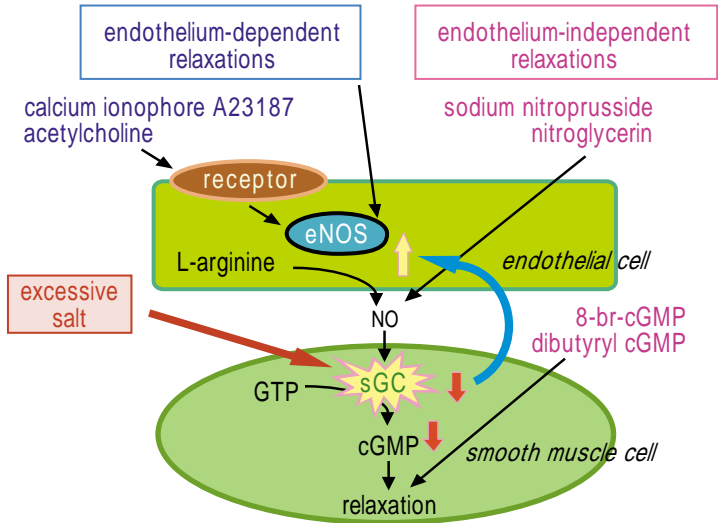


図1. SHRにおける食塩過剰摂取による血管弛緩機能減弱の機序

食塩負荷の影響³⁾

4週齢の雄性SHR/lzm (SHR) を高食塩食 (8% NaCl含) または正常食塩食 (0.3% NaCl含) を与えて4週間飼育した。食塩負荷2週目より収縮期血圧の有意な上昇が観察された。このようなSHRから胸部大動脈を摘出し、マグヌス法によりその血管反応性を測定した。その結果、食塩を負荷したSHRの胸部大動脈における内皮依存性弛緩反応 (内皮細胞によるNO産生を介した弛緩反応) は著明に減少していた (図2左上下)。また、NOドナー (ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン) に対する内皮非依存性弛緩反応は有意な減少を示したが (図2中上下)、cGMPに対する弛緩反応は正常を保持していた (図2右上下)。一方、WKY/lzmにおいては食塩負荷による弛緩反応の変化はほとんど認められなかった (Data not shown)。

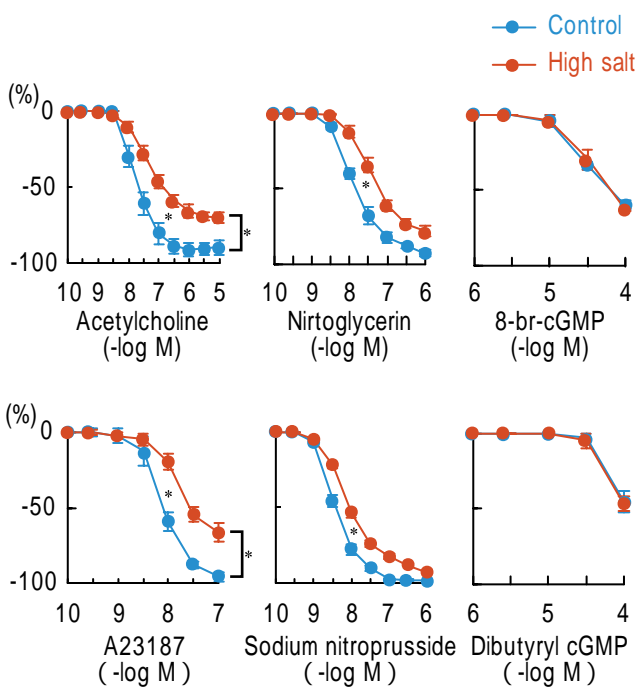


図2. SHR胸部大動脈における内皮依存性弛緩反応及び内皮非依存性弛緩反応に及ぼす食塩負荷の影響

弛緩反応減弱の機序³⁾

始めに、内皮細胞のNO産生量に影響があるか否かを、サンドイッチ法を用いて検討した。その結果、食塩負荷SHRの胸部大動脈において、NO産生はむしろ亢進していることが認められた。また、NO代謝物 (NO₂ + NO₃) の一日尿中排泄量においても食塩負荷により著明な増加が認められた (Griess法)。さらに、Western blot法によりNO合成酵素 (eNOS) 蛋白発現量を測定したところ、食塩負荷により有意に増加していた (図3左)⁴⁾。

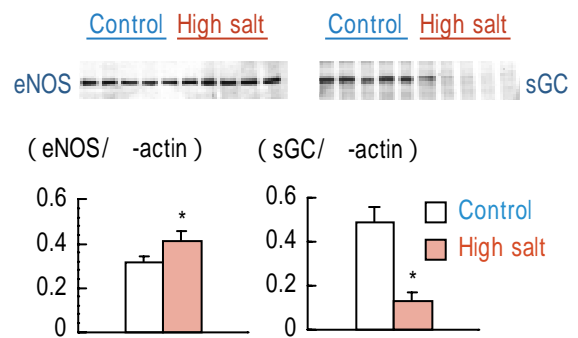


図3. SHR胸部大動脈における内皮型NO合成酵素 (eNOS) 及び可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 蛋白発現量に及ぼす食塩負荷の影響

次いで、NOを介した細胞内情報伝達機構に及ぼす食塩負荷の影響を検討した。アセチルコリンおよびニトロプルシドナトリウム刺激によるcGMP産生量を酵素免疫法により測定したところ、食塩負荷SHR胸部大動脈におけるcGMP産生量は有意に低下していた(図4)。また、NOのターゲット酵素であるsGC蛋白発現量は食塩負荷により著しく減少していた(図3右, western blot法)。

食塩過剰摂取による血管弛緩反応障害は、食塩の直接効果か、血圧上昇による二次効果か

SHRを4% NaCl食または6% NaCl食にて4週間飼育した場合、すなわち一日あたりの食塩負荷量を減らした場合、食塩摂取量が少ないほど弛緩反応への影響は軽度であった。また、8%NaCl食にて4週間負荷後、正常食塩食に切り替えてさらに4週間飼育した場合、弛緩反応性の減弱は改善された⁴⁾。一方、高食塩食を負荷しながら、降圧薬(1日1回ニフェジピン30 mg/kg経口投与)の処置を行い、正常食塩食負荷SHRの収縮期血圧レベルまで降圧させた場合には、弛緩反応の減弱、eNOS蛋白発現量の増加及びsGC蛋白発現量の減少は改善されなかった⁴⁾(図5)。

まとめ(図1)

以上の結果、SHRにおいては、食塩摂取により血管弛緩反応性が減弱すること、その機序として、内皮細胞のNO産生は亢進しているにもかかわらず、平滑筋細胞のNOに対する弛緩反応性が減弱していることが明らかになった。また、この効果は、血圧上昇による二次的なものではなく、食塩摂取による直接効果であることが示唆された。このような食塩によるNO-cGMP系機能障害は、SHRにおける食塩感受性高血圧の発症機序のひとつであると考えられる。

日本人はもともと食塩摂取量が多く、現在でも1日平均12g程度の食塩を摂っている。厚生労働省の1日摂取量10g以下、WHOの5g程度という目標を達成するには、まだまだ減塩が必要である。食塩による血管壁障害の程度が食塩摂取量に依存すること、食塩過剰摂取を中止するとその障害が改善されるという今回の結果は、減塩効果の有益性を実証している。

若齢SHRが食塩感受性高血圧動物モデルとしても広く利用され、食塩が及ぼす様々な機能障害の機序解明に寄与することが期待される。

参考文献

- 1) Morimoto A., (1997) Lancet 350: 1734-1737.
- 2) Ando K *et al.*, (1993) J Hypertens 11: 373-377.
- 3) Kagota S, *et al.*, (2001) Br J Pharmacol 134: 737-744.
- 4) Kagota S, *et al.*, (2002) J Pharmacol Exp Ther 302: 344-351.

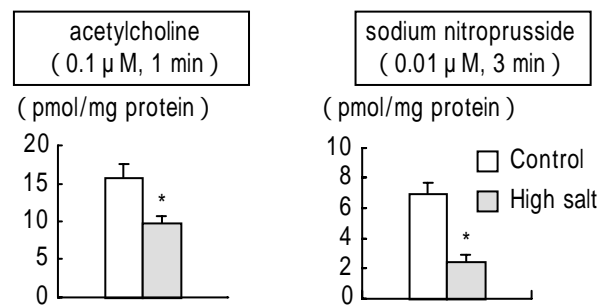


図4. SHR胸部大動脈におけるアセチルコリン及びニトロプルシドナトリウム刺激によるcGMP産生に及ぼす食塩負荷の影響

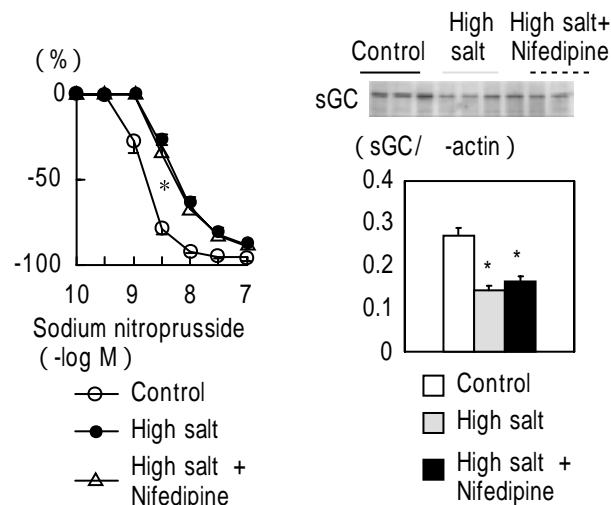


図5. 食塩負荷SHR胸部大動脈における内皮非依存性弛緩反応及び可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)蛋白発現量に及ぼす降圧治療の効果

SHR等疾患モデル共同研究会

事務局
〒606-8413 京都市左京区浄土寺下馬場町86番地
国際健康ビル2F TEL & FAX : 075-761-2371
E-mail:dmcra@j.email.ne.jp

生産管理部 責任者 土倉 寛
〒433-8114 浜松市葵東3丁目5番1号
TEL & FAX : 053-414-0626
E-mail:shrtsuchikura@h5.dion.ne.jp