

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01653

研究課題名(和文) 摂取を避けたいと感じる塩分濃度の個人差の解明と減塩指導への応用

研究課題名(英文) Inter-individual Difference in Sensitivity of Aversive Salt Taste

研究代表者

磯村 実 (Isomura, Minoru)

島根大学・人間科学部・教授

研究者番号：40272497

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：生物にとって塩は必須の栄養素であるが、過剰な摂取は逆に有害なものとなる。塩の過剰摂取を防ぐため、低濃度の塩をおいしい味、高濃度の塩を不味い味として脳に伝達する仕組みがある。本研究では不味い塩味の感度(忌避反応感度)と塩分摂取量の検討を行った。特定検査に参加した住民を対象として忌避反応検査を行った結果、忌避反応を示した濃度と塩分摂取量には相関を認めなかった。しかし、塩分チェックシートのスコアは忌避反応濃度と正の相関が認められ、塩分摂取と忌避反応の間に関連があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Salt is an indispensable nutrient, but excessive amount of salt intake becomes harmful. In order to prevent excessive intake of salt, there is a mechanism to feel high concentration salt as an aversive taste. In this study, we analyzed relationship between inter-individual difference in sensitivity of aversive salt taste and amounts of daily salt intake. After obtained written informed consent, individuals who came annual health checkups were recruited for this study. Although we compared sensitivities of aversive salt taste of each individual and daily salt intake that estimated by urine, there were no difference between them. However, daily salt intake that estimated by dietary questionnaire showed clear relationship, in which individuals with the high sensitivities of aversive salt taste consumed the more amount of salt.

研究分野：高血圧学

キーワード：塩分摂取量 減塩

1. 研究開始当初の背景

日本人の成人における一日の塩分摂取の目標値は、男性 10g 未満、女性 8g 未満とされている(日本人の食事摂取基準 2005 年版)。減塩をより進めていくことは、高血圧症並びに脳血管障害などの合併症を予防する上で重要になっている。ところで、同じ塩分濃度であっても塩味の感じ方には個人差がある。この塩味の味覚感受性の個人差を予測することができれば、より効果的な減塩指導ができるものと期待される。

塩味に対する生体反応には 2 種類あることが知られている。生物にとって塩は必須の栄養素であるが、過剰な摂取は逆に有害なものとなる。塩の過剰摂取を防ぐため、低濃度の塩をおいしい味、高濃度の塩を不味い味として脳に伝達する仕組みがある。薄い塩味を好む反応である誘引的反応には上皮性ナトリウムチャンネル(ENaC: epithelial sodium channel)の関与が示唆されている。また濃い塩味を回避する反応である忌避的反応のメカニズムについては、苦味の味覚経路と酸味の味覚経路の関与を示唆されることが近年報告されたばかりである(Oka, Y. et al. *Nature*, 494:472-475, 2013)。現状では、これらのメカニズムに關与する遺伝子の多型が塩味の味覚感受性にどのように影響を及ぼすかについての報告はない。

2. 研究の目的

本研究では忌避的反応に焦点を当て、摂取を避けたいと感じる塩分濃度の個人差を解明し、さらに個人差に關連する因子を遺伝子レベルで解明する。これらの成果をもとにより効果的な減塩指導法の開発へつなげる

3. 研究の方法

まず、忌避的反応を検査する方式の検討、検査に使用する塩分濃度の検討などを行い、忌避的反応を検査する方法を確立した。

次に上記にて開発した検査法を用いて塩味の忌避反応の個人差を調査し、塩分摂取量との関連を明らかにした。具体的には特定健診に参加した住民を対象とし、文章によるインフォームドコンセントを得た後に、忌避反応の試験を行った。またその際に塩分チェックシートを用いた塩分摂取状況のデータ収集を行い、加えて随意尿を使用し Tanaka 式を用いて塩分摂取量の推定を行った。

また、実験動物を用いて塩味の味覚感受性の系統差を同定し、味覚感受性に關連する遺伝子を QTL 解析の手法にて同定を試みた。

4. 研究成果

まず忌避反応の検査法の検討を行った。濾紙法では濾紙そのものにも味があることから不適切と考え、食塩水を用いる方法を取ることとした。舌上への滴下法は検査時間が長くなるため、少量の食塩水を口中に含み、その塩味の摂取を避けたいかどうかを答えて

もらう方法をとった。濃度勾配は 5 種類の異なる濃度の食塩水(0.25%、0.5%、1%、1.5%、2%)とし、薄い濃度のものから順にテストをする方法とした。これらの濃度の食塩水を用意し、被験者には薄い濃度より少量を口に含んでもらい、これ以上濃い塩味は飲めないと感じた濃度を忌避反応感度とした記録することとした。

次にこの方法を用いてヒトにおける忌避反応の個人差を調査した。島根県県下で行われている特定健診の受診者を対象とし、U 市にて 1,254 名、OK 町にて 738 名、ON 町にて 589 名について調査を行った。

各調査における、忌避反応感度の分布は以下の通りである。

図1 U市における忌避反応感度の分布

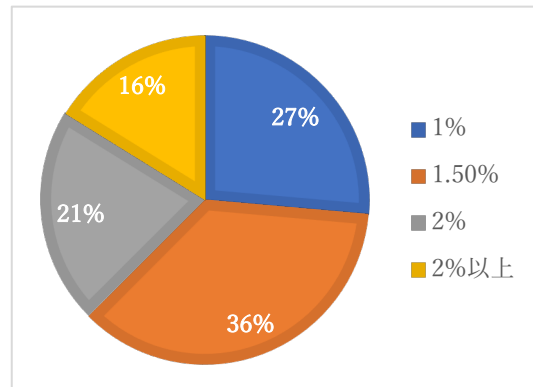


図2 OK町における忌避反応感度の分布

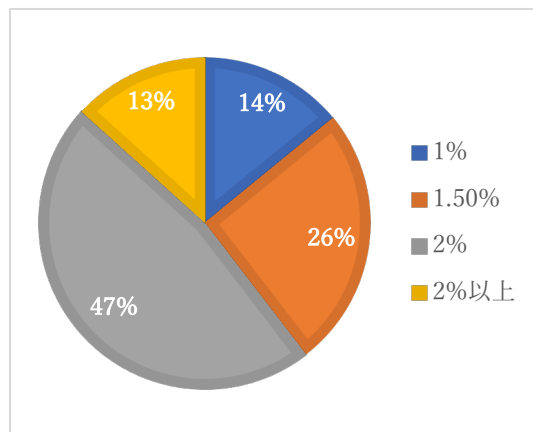
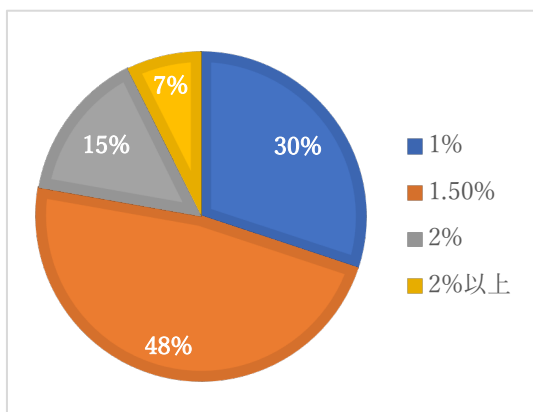


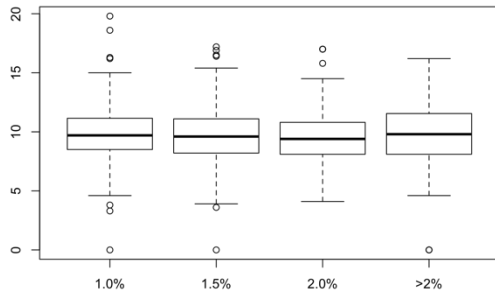
図3 ON町における忌避反応感度



これらの結果から、忌避反応感度には個人差があることが示唆された。

次に、忌避反応感度と塩分摂取量との関連を図4に示す。

図4 忌避反応の個人差と塩分摂取量



忌避反応感度と塩分摂取量には関連が認められなかった。

次に塩分チェックシートの点数との関連を示す。図5では忌避反応感度毎に塩分チェックシートの点数分布を比較した。この結果より忌避反応感度が高い人ほど塩分チェックシートの点数が高いことが示された。

図5 忌避反応の個人差と塩分スコア

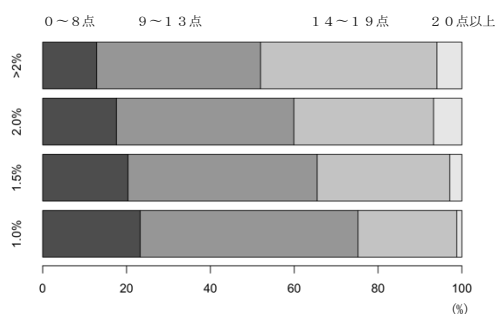


表1に忌避反応感度と塩分摂取量、塩分スコアの平均を示す。

表1

忌避反応感度	1%	1.5%	2%	2%以上
塩分摂取量	9.8g	9.7g	9.5g	9.7g
塩分スコア	11.1	11.9	12.7	13.4

図4で示したとおり、忌避反応感度と尿から推定した塩分摂取量との間には相関が見られなかったが、塩分スコアとの間には有意な差を認めた。これまでに塩分スコアと塩分摂取量とは正の相関を認める報告が多数ある。この乖離については今後検討を加える必要がある。塩味の忌避的反應感度と塩分チェックシートの点数との相関が認められたことから、普段より塩分の多い食生活をしている人は塩

味の忌避的反應を示す濃度が高いことが示された。すなわち塩味への慣れがあると高濃度の塩水を許容してしまう可能性があり、将来的に塩分摂取量が高くなる可能性が示唆された。

塩味の味覚感受性の系統差については、2ボトルテストをもちいて調査を行った。SHRとその対照ラットあるWKYを用いて、ケージ内に2つのボトルを与えて、片方には蒸留水、もう一方には種々の濃度の食塩水を与え、24時間における各ボトルの消費量を測定した。この消費量を比較することにより、塩水の嗜好の差異を同定した。

その結果、0.5%の食塩水ではSHRとWKYとで食塩水に対する嗜好は差がなかったが、2%の食塩水では、WKYは全体の飲水量のうち食塩水の割合が8%程度であったのに対し、SHRは食塩水の割合が30%であった。このことはWKYとSHRではSHRのほうが濃い食塩水を好むことを示している。2%食塩水ではきひはんのうが惹起されることが考えられることから、両系統間では忌避反応の感度に差があることが示唆された。

次に、この忌避反応の系統差に関与している遺伝子を同定する目的で、SHR、WKYを交配してF1世代を作成し、さらにこのF1同士を交配して、F2世代300匹を得た。このF2ラットを用いて、2ボトルテストによる忌避反応の個体差を調査した。現在このラットのQTL解析を行い、忌避反応の系統差2巻レンスの遺伝子座の同定を行っている。このラット遺伝子座に存在する遺伝子の多型をラットゲノムデータを比較することにより同定し関連する遺伝子の同定を試みている。現在のところ、忌避反応に関連する遺伝子座は複数あることが示唆されており、polygenicなメカニズムで制御されていることが示唆されている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計9件)

- 1) Notsu Y, Yano S, Takeda M, Yamasaki M, Isomura M, Nabika T, Nagai A: Association of High-Density Lipoprotein Subclasses with Carotid Intima-Media Thickness: Shimane CoHRE Study. J Atheroscler. 査読有, 2018 Jan 1;25(1):42-54. doi:10.5551/jat.38844
- 2) Takeuchi F, Katsuya T, Kimura R, Nabika T, Isomura M, Ohkubo T, Tabara Y, Yamamoto K, Yokota M, Liu X, Saw WY, Mamatyusupu D, Yang W, Xu S, Teo YY, Kato N. The fine-scale genetic structure and evolution of the Japanese population. PLoS One.

- 査読有, 2017 Nov 1;12(11):e0185487.
doi: 10.1371/journal.pone.0185487
- 3) Yano S, Nabika T, Nagai A, Hamano T, Yamasaki M, Isomura M, Shiwaku K, Yamaguchi S, Yamaguchi T, Sugimoto T: Interrelationship between glucose metabolism and undercarboxylated osteocalcin: a cross-sectional study in a community-dwelling population. *Asia Pac J Clin Nutr.* 査読有, 2015;24(3):489-95.
doi:10.6133/apjcn.2015.24.4.02
 - 4) Zahid HM, Ferdaus MZ, Ohara H, Isomura M, Nabika T. Effect of p22phox depletion on sympathetic regulation of blood pressure in SHRSP: evaluation in a new congenic strain. *Sci Rep.* 査読有, 2016 Nov 8;6:36739. doi: 10.1038
 - 5) Ito T, Takeda M, Hamano T, Kijima T, Yamasaki M, Isomura M, Yano S, Shiwaku K, Nabika T. Effect of salt intake on blood pressure in patients receiving antihypertensive therapy: Shimane CoHRE Study. *Eur J Intern Med.* 査読有, 2016 Mar;28:70-3. doi: 10.1016
 - 6) Kohno K, Niihara H, Li X, Hamano T, Nabika T, Shiwaku K, Isomura M, Morita E, Sundquist K, Zöller B. Familial Transmission of Hospital-Treated Varicose Veins in Adoptees: A Swedish Family Study. *J Am Coll Surg.* 査読有, 2016 Sep;223(3):452-60. doi:10.1016
 - 7) Ferdaus SI, Kohno K, Hamano T, Takeda M, Yamasaki M, Isomura M, Shiwaku K, Nabika T: Altitudes of residential areas affect salt intake in a rural area in Japan: a Shimane CoHRE Study. *Hypertens Res.* 査読有, 2015 Dec;38(12):895-8
doi:10.1038/hr.2015.91
 - 8) Yano S, Nagai A, Isomura M, Yamasaki M, Kijima T, Takeda M, Hamano T, Nabika T. Relationship between Blood Myostatin Levels and Kidney Function:Shimane CoHRE Study. *PLoS One.* 2015 Oct 26;10(10):e0141035.
doi: 10.137
 - 9) Isomura M, Wang T, Yamasaki M, Hasan MZ, Shiwaku K, Nabika T: Aldehyde Dehydrogenase Polymorphisms and Blood Pressure Elevation in the Japanese: A Cross-Sectional and a Longitudinal Study over 20 Years in the Shimane CoHRE Study. *Dis Markers.* 査読あり, 2015;2015:825435.
doi:10.1155/2015/825435
- [学会発表] (計7件)
- 1) Odongoo Batbayar, Minoru Isomura, Toru Nabika : Association of Cognitive Impairment with Apolipoprotein E Gene Polymorphism: a Cross-sectional Study in Japanese. 第40回日本高血圧学会総会, 2017年10月21日, 愛媛県県民文化会館ひめぎんホール (愛媛県松山市)
 - 2) 磯村 実, 並河 徹 : 摂取量を避けたい感じる塩分濃度の個人差と塩分摂取量との関連. 第40回日本高血圧学会総会, 2017年10月21日, 愛媛県県民文化会館ひめぎんホール (愛媛県松山市)
 - 3) Minoru Isomura , Toru Nabika T: Inter-individual Difference in Sensitivity of Aversive Salt Taste, Hypertension council 2017, San Francisco CA, USA
 - 4) 磯村 実, 並河 徹 : 2年間の健診データから得られた塩分摂取量と食習慣の地域差. 第39回日本高血圧学会総会, 2016年9月30日, 仙台国際センター (宮城県仙台市)
 - 5) Minoru Isomura , Toru Nabika T: Salt taste sensitivity is associated with daily salt intake, Hypertension council 2016, Orlando FL, USA
 - 6) 磯村 実, 並河 徹 : 高血圧の遺伝環境因子としての塩味味覚誘因反応と忌避反応. 第38回日本高血圧学会総会, 2015年10月11日, 愛媛県県民文化会館ひめぎんホール (愛媛県松山市)
 - 7) Minoru Isomura, Kathrin Saar, Hiroki Ohara, Norbert Hübner, Toru Nabika: Comparison of the whole genome sequence revealed genetically distinct loci between SHR/Izm and SHRSP/Izm, European Society of Hypertension 2015, Milan, Italy
6. 研究組織
(1)研究代表者
磯村 実 (Minoru Isomura)
島根大学・人間科学部・教授
研究者番号: 40272497