

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K00879

研究課題名(和文) マグネシウム欠乏による高血圧発症の生理学的メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of physiological mechanism(s) of magnesium deficiency-induced hypertension

研究代表者

家崎 貴文 (IESAKI, TAKAFUMI)

順天堂大学・保健医療学部・先任准教授

研究者番号：10348956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：マグネシウム(Mg)欠乏は心不全や高血圧など、種々の心血管疾患の発症に関与していることが報告されているが、Mg欠乏状態における血管の反応性に関しては十分には検討されていない。本研究の目的はMg欠乏が全身の血圧と血管の反応性に及ぼす影響を検討することである。慢性的Mg欠乏モデル動物を用いた研究の結果、重症のMg欠乏により貧血や高血圧が引き起こされることが示され、心不全や脱毛、皮膚病変等の合併も認められた。高血圧発症のメカニズムとしては、導管血管における血管平滑筋の過収縮によるものではなく、細動脈レベルにおける血管緊張の増強や心不全に対する何らかの代償機転等の可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性的Mg欠乏状態における血管の反応性に関しては現在まで十分には検討されておらず、本研究により血管の反応性と血圧の変動との因果関係を明らかにし、心機能や個体全体としての症状・徴候も同時に考慮することにより、Mg欠乏と高血圧発症との関連の全体像を明らかにすることは、臨床栄養学と基礎医学研究との橋渡しとなる研究となり得ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Magnesium (Mg) deficiency has been reported to be associated with the development of various cardiovascular diseases including heart failure and hypertension, however, vascular responses in Mg deficient state have not been fully evaluated. The purpose of the present study is to examine the effect of magnesium deficiency in systemic blood pressure and in vascular responses. The results of the present study suggest that Mg deficiency causes elevation of diastolic blood pressure and congestive heart failure, and also causes metabolic disorders including anemia, alopecia and skin lesion. Contractions of vascular smooth muscle in conduit artery were reduced in Mg-Def despite the elevation of diastolic blood pressure through the mechanism(s) which remains to be elucidated.

研究分野：心臓血管生理学

キーワード：マグネシウム欠乏 高血圧 血管収縮 血管平滑筋 心不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

マグネシウム (Mg) は体内に豊富にあるミネラルで生体機能に複雑に関与している。食生活の欧米化に伴い、近年では食事からの摂取不足による Mg 欠乏症のリスクが増加しており、高血圧症、糖尿病、脂質異常症等の発症との関連から、Mg 摂取の重要性が注目されている。Mg 欠乏動物モデルを用いた先行研究の結果、重度の Mg 欠乏状態では血圧は上昇するが摘出血管の収縮性は低下するという一見矛盾する興味深い結果が得られている。

2. 研究の目的

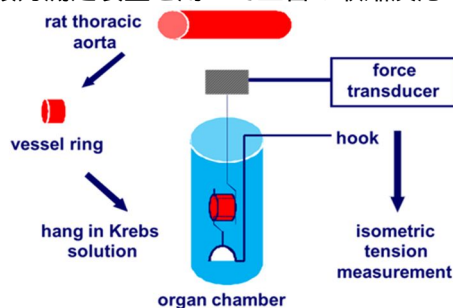
本研究では慢性的 Mg 欠乏が生体におよぼす影響を検討するとともに、特に高血圧発症との関連に注目しそのメカニズムを生理学的に解明することを目的とした。これにより Mg 欠乏による高血圧症の発症の予防、早期発見に役立てるとともに、Mg 補充による治療の有効性・安全性を評価するための基礎となる知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) Mg 欠乏モデルの作製および血圧、心機能、血液検査値 (血漿 Mg、赤血球数、ヘマトクリット) の評価; 5 週齢の雄性 SD ラットに Mg 欠乏食、脱イオン水を 8 週間投与し Mg 欠乏モデルを作製する。テイル・カフ法による血圧測定、および、小動物用超音波高解像度イメージングシステム (Vevo 2100) を用いた心エコー検査を行い心機能を評価する。血圧は心拍出量と総末梢血管抵抗により規定されるため、心機能および後に行う血管機能の両者からの検討を行い高血圧発症のメカニズムを明らかにする。また、血管を摘出する際に採血を行い、血清 Mg 濃度、赤血球数等を測定し、症状・徴候と合わせて Mg 欠乏の重症度の評価の指標とする。

(2) 摘出血管を用いた実験; 胸部大動脈を摘出し、張力測定装置を用いて血管の収縮反応を測定する (図 1)。

現在までの予備的実験の結果、重症の Mg 欠乏では受容体作動性血管収縮物質であるフェニレフリン、および、細胞膜の脱分極によって外液からのカルシウム流入により細胞内カルシウム濃度を上昇させ収縮を引き起こす高濃度カリウム (KCl) に対する収縮が、両者とも低下していることが示されている。作用機序の異なる種々の血管収縮性物質を用いて収縮反応の変化を検討し、Mg 欠乏により血管平滑筋の収縮機序のいずれの段階で変化があるのかを明らかにしていく。この目的のため、



(図 1)

外液のカルシウムを除去した場合の反応や、各種イオノフォア等、種々の薬理的プローブを用いて、血管の反応性の変化の詳細を検討し、血管収縮性の低下の原因が細胞内カルシウム濃度の上昇機序における変化なのか、カルシウム感受性の亢進機序における変化なのか、もしくはそれ以外の機序によるものなのかを明らかにする。

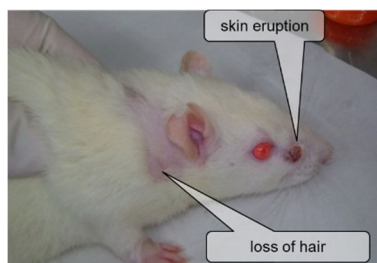
4. 研究成果

慢性的マグネシウム欠乏ラットモデルの体重は有意に減少しており、貧血を認め、血清マグネシウム濃度の低下を認めた (表 1)。

	対照群 (n=9-18)	Mg 欠乏群 (n=11-18)
体重 (g)	483.7 ± 8.5	286.5 ± 6.1**
血漿 Mg 濃度 (Mg/dl)	1.7 ± 0.4	0.4 ± 0.0**
赤血球数 (X10 <sup>4</sup> /μL)	808.7 ± 19.4	629.8 ± 14.0**
ヘマトクリット (%)	39.4 ± 0.8	36.2 ± 0.7**

(表 1) \*\* P<0.05

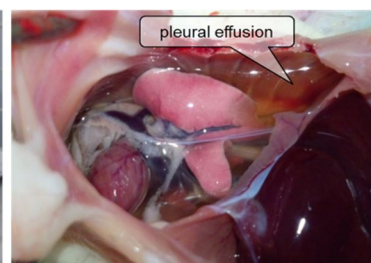
また、脱毛や皮膚病変、四肢の浮腫、胸水貯留などが見られた (図 2-A、B、C)。



(図 2-A)

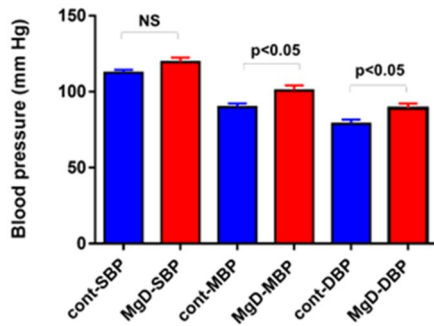


(図 2-B)

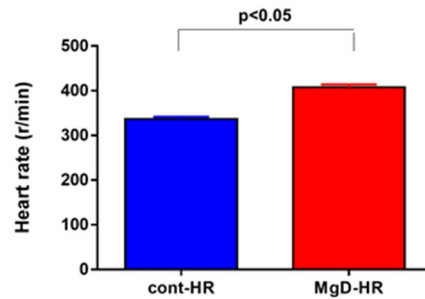


(図 2-C)

血圧は Mg 欠乏群で上昇傾向を認め、拡張期血圧 (DBP) および平均血圧 (MBP) の有意な上昇を認めた (図 3)。また、心拍数は Mg 欠乏群で有意に上昇していた (図 4)。

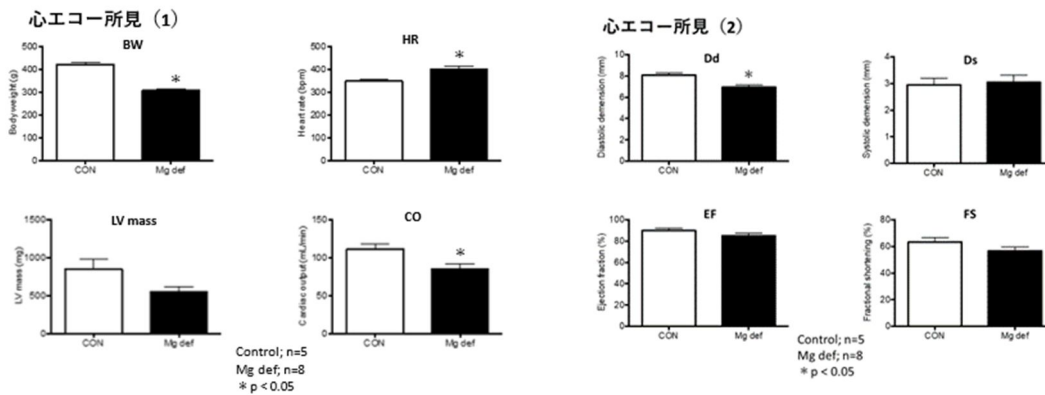


(図 3)



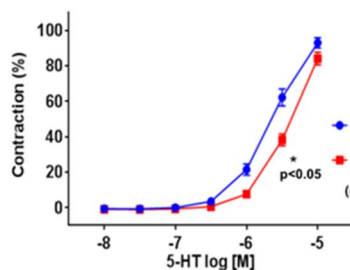
(図 4)

心機能に関しては、左室駆出率 (EF) や左室内径短縮率 (FS) 等の心筋の収縮能を示す指標に有意な差はみられなかったが、左室拡張末期径 (Dd) や心拍出量 (CO) は Mg 欠乏群で有意に低下していた (図 5)。

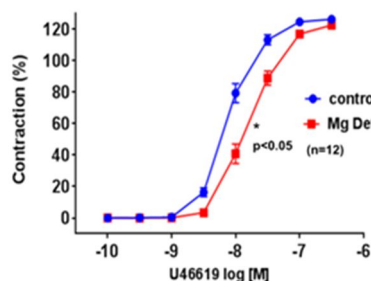


(図 5)

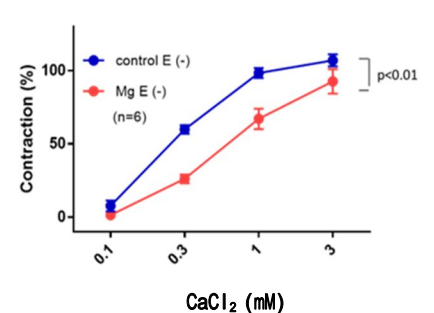
Mg 欠乏群においては、フェニレフリンや高濃度カリウムとは作用機序の異なるヒスタミン (5-HT) や (図 6) プロスタグランジン F<sub>2</sub> のアナログである U-46619 に対する収縮も減弱していた (図 7)。また、外液のカルシウムを除去した場合における、添加した塩化カルシウム (CaCl<sub>2</sub>) に対する直接の収縮反応も減弱していた (図 8)。さらに、血管平滑筋のカルシウム感受性を増強し、カルシウム非依存性収縮を引き起こすとされているホルボールエステル (PDBu) や (図 9) 外液のカルシウム非存在下における U-46619 に対する収縮も減弱していた (図 10)。



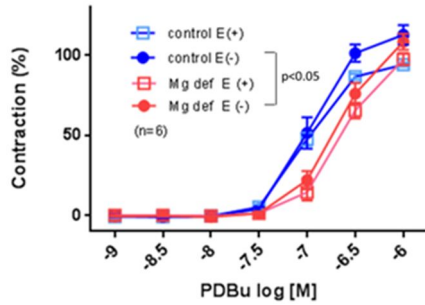
(図 6)



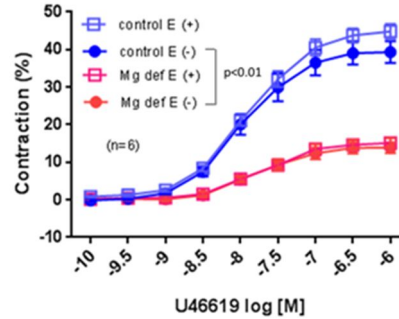
(図 7)



(図 8)



( 図 9 )



( 図 10 )

以上の結果により、慢性的マグネシウム欠乏状態においては高血圧、特に拡張期血圧の上昇が惹起されることが明らかとなった。また、発育不良、貧血、脱毛、皮膚病変等、多彩な徴候が見られることも確認された。胸水貯留や四肢の浮腫等は心不全の徴候と考えられ、高血圧の発症とどのような関連があるかについて考察を行った。心エコーによる解析の結果は、心筋の収縮能自体の障害を示唆する直接的な所見はみられなかったが、心拍量は明らかに低下しており、心不全徴候の出現と密接な関連があることが考えられた。心拍数はMg欠乏群で有意に上昇しており、心不全に対する代償機転が働いている可能性が考えられた。血管の収縮反応に関してはフェニレフリンやヒスタミン等の受容体作動性収縮、および高濃度カリウム溶液による膜電位依存性収縮の両者とも有意に減弱していることが明らかとなった。最大の発生張力には差はみられなかったことから、血管平滑筋の収縮機構自体の障害ではなく、血管平滑筋の収縮メカニズムにおける細胞内シグナリングのいずれかの段階での障害の可能性が考えられた。添加したカルシウム自体に対する収縮が減弱していたことより、平滑筋の収縮機構におけるカルシウム感受性が低下していることが考えられた。ホルボールエステルはプロテインキナーゼCを活性化し、血管平滑筋のカルシウム感受性を上昇させることが知られているが、U-46619による収縮は著明に抑制されていたのに対して、血管内皮が存在する状態では、ホルボールエステルに対する収縮は両群で差が見られなかった。これにより、Mg欠乏群においては血管平滑筋のカルシウム感受性を増強させるメカニズムが障害されている可能性が考えられた。

慢性的マグネシウム欠乏状態における高血圧発症の生理学的メカニズムとしては、導管血管における血管平滑筋の収縮反応の増強によるものではなく、他の何らかの要因によるものと考えられた。血管床の違いにより血管の反応性が異なることも考えられ、細動脈レベルにおける血管緊張の増強の可能性や、心不全に対する何らかの代償機転によるもの可能性等、今後のさらなる研究が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Watanabe Makino, Nakamura Kyoko, Kato Megumi, Okada Takao, Iesaki Takafumi	4. 巻 148
2. 論文標題 Chronic magnesium deficiency causes reversible mitochondrial permeability transition pore opening and impairs hypoxia tolerance in the rat heart	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 238 ~ 247
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2021.12.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nonaka Risa, Iesaki Takafumi, Kerever Aurelien, Arikawa-Hirasawa Eri	4. 巻 23
2. 論文標題 Increased Risk of Aortic Dissection with Perlecan Deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 315 ~ 315
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23010315	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takafumi Iesaki
2. 発表標題 Elevation of Diastolic Blood Pressure and Reduction of Vascular Contraction in Magnesium Deficient Rat Model.
3. 学会等名 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 家崎 貴文
2. 発表標題 Magnesium Deficiency Attenuates Vascular Smooth Muscle Contraction in Rat Aorta
3. 学会等名 experimental Biology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	渡邊 マキノ  (Makino Watanabe)  (00255655)	順天堂大学・医学部・准教授   (32620)	
研究 分担者	柿木 亮  (Kakigi Ryo)  (70614931)	順天堂大学・スポーツ健康科学部・非常勤助教   (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------