

令和 2 年 7 月 10 日現在

機関番号：14602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00920

研究課題名(和文) 減塩による心血管疾患のリスクは交感神経活動の増加が原因か？

研究課題名(英文) Is the risk of cardiovascular disease due to low sodium intake due to increased sympathetic nerve activity?

研究代表者

吉本 光佐 (Yoshimoto, Misa)

奈良女子大学・生活環境科学系・准教授

研究者番号：20418784

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)：本研究の目的は、急な減塩によって、生体にどのような影響を及ぼすか、つまり急な減塩は生体にとって負荷となるのか？を実験的に検討することである。そのために、Dahl 食塩感受性ラットに8%の食塩負荷により高血圧を発症させ、その後、通常食に戻して減塩を行なった。食塩負荷により、動脈圧は有意に増加し2週間の負荷中 33 ± 1 mmHg増加した。しかし、交感神経活動は増加せず、交感神経活動が高血圧の上昇に影響を及ぼさないことがわかった。さらに、減塩により、動脈圧は食塩負荷前のレベルに戻ったが、腎交感神経活動は $32 \pm 3\%$ と有意に増加した。つまり、腎交感神経活動は食塩喪失に過敏に反応することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、塩分摂取と心血管イベントのリスクや死亡率は、直線ではなく、Jカーブ、つまり少なすぎても危険であるという調査報告もなされている。本研究成果は、この調査報告を実験的に検証するものである。今回の研究結果より、急激な減塩により血圧は低下するものの腎交感神経活動の著しい増加が見られた。今回の腎交感神経活動の著しい増加が生体に及ぼす影響は明らかではないが、急激な減塩が腎交感神経活動の増加をもたらし、ひいては心血管疾患を引き起こす可能性が示唆される。今回の実験は減塩を再考する結果であり社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：To study the contribution of sympathetic nerve activity (SNA) to the process of low sodium intake, experiments were designed to continuously and simultaneously measure renal (RSNA) and lumbar SNA during the development of hypertension induced by 8% salt loading and then returned to a normal diet to low sodium diet in Dahl salt-sensitive rats. Mean arterial pressure (MAP) significantly increased during 2 weeks of salt loading. However, the sympathetic nerve activity did not increase. After to the process of low sodium intake, MAP returned to the pre-salt loading level, but RSNA was significantly increased by $32 \pm 3\%$. It was suggested that RSNA activity is hypersensitive to salt loss.

研究分野：家政学

キーワード：高血圧 減塩 腎交感神経活動 腰部交感神経活動 動脈圧 ラット

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本を含めた世界各国での食塩摂取と高血圧の有病率を調べた研究結果をはじめ、塩分摂取量と高血圧有病率は直線の関係にあると考えられてきた。一方で近年、塩分摂取と心血管イベントのリスクや死亡率は、直線ではなく、Jカーブ、つまり少なすぎても危険であるという調査報告もなされている。これらは、調査研究から示されたものであり、実験的に過度の減塩が生理的にどのように循環調節に影響を及ぼすかはほとんど検討されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、急な減塩によって、生体にどのような影響を及ぼすか、つまり急な減塩は生体にとって負荷となるのか？を実験的に検討することである。そのために、食塩感受性高血圧ラットを用いて、食塩摂取により高血圧を発症した後に、過度な減塩により血圧が低下する時に、交感神経活動の動向がどのように循環調節に影響を及ぼすかを検討する。

3. 研究の方法

本研究の特色は、交感神経活動と動脈圧を長期間同時に連続して計測することである。これにより、高血圧発症時にのみならず降圧時にも交感神経活動がどのように循環調節に関与するかを定量的かつ経時的に解明できる。

交感神経活動の長期計測：我々の研究室で独自開発した方法である。今回の実験では、自作の神経電極を用いてラットに埋込み有線で腎および腰部交感神経活動を連続測定し、ミリ秒から1ヶ月というタイムスパンで計測を行った。

動脈圧の長期計測：データサイエンス社のテレメトリーシステムを用いて無線による計測を行った。

4. 研究成果

(1) ダール食塩感受性ラットの結果 (高血圧時の急激な減塩結果)

上術の方法を用いて行なった。実験には、ダール食塩感受性高血圧ラット、ダール食塩抵抗性ラット (DR) を使用した。電極・テレメトリーを慢性的に動物体内に埋め込み、1週間の術後回復の後に実験を開始した。3日間のコントロール期間の後に高食塩食負荷を2週間行い、その後通常食に戻すことで1週間の減塩を行なった。

DS群の動脈圧は、コントロール期(平均値 $100.1 \pm 1.1 \text{ mmHg}$) に比べて最初の3日間で急上昇し、 $125.9 \pm 1.3 \text{ mmHg}$ に達し、その後も上昇を続けた(14日目に $141.1 \pm 1.4 \text{ mmHg}$)。一方、DR群の動脈圧は、コントロール期(平均値 $90.0 \pm 1.3 \text{ mmHg}$) に比べ最初の3日間で上昇し、 $105.4 \pm 1.7 \text{ mmHg}$ に達し、その後はほぼ一定値を保った。減塩期に動脈圧は両群とも徐々に低下し、DS群では3日目に、DR群では2日目にコントロールレベルにまで戻った(減塩期5-7日目の平均値: DS群 $106.1 \pm 1.4 \text{ mmHg}$ 、DR群 $89.9 \pm 1.5 \text{ mmHg}$)。腎交感神経活動は、両群ともに食塩負荷による有意な変化はみられなかった(食塩負荷14日目の平均値 DS群 $98.8 \pm 8.1\%$ 、DR群 $93.3 \pm 4.3\%$)。一方で減塩期に、DS群の腎交感神経活動は有意に増加(減塩期5-7日目の平均値 $164.4 \pm 24.2\%$)したが、DR群では有意な変化はみられなかった(減塩期5-7日目の平均値 DR群 $95.0 \pm 5.5\%$)。腰部交感神経活動: DS群で食塩負荷2と3日目に有意な増加がみられたものの、その後は両群ともに有意な変化は見られなかった(食塩負荷14日目の平均値 DS群: $98.8 \pm 5.6\%$ 、DR群: $93.3 \pm 4.2\%$)。減塩期においても両群ともに有意な増加は見られなかった(減塩期5-7日目の平均値 DS群: $113.6 \pm 7.6\%$ 、DR群: $93.9 \pm 5.1\%$)。心拍数は、両群ともに、食塩負荷期(食塩負荷14日目の平均値 DS群 $388.3 \pm 7.0 \text{ beats/min}$ 、DR群 $356.3 \pm 6.3 \text{ beats/min}$)、減塩期と(減塩期5-7日目の平均値 DS群: $400.0 \pm 8.4 \text{ beats/min}$ 、DR群: $347.2 \pm 6.3 \text{ beats/min}$)も時間経過に伴い緩やかに低下した。一般的に高血圧発症時において交感神経活動が上昇すると言われているが、今回の研究でダール食塩高血圧ラットでは、高血圧発症時に交感神経活動の上昇は見られなかった。さらに過度な減塩に対して腎交感神経活動の得意的な亢進が確認された。このことより、腎交感神経活動は、食塩喪失に対して過敏であることが示唆された。

(2) Wistar ラットの結果 (通常時の減塩結果)

上術の方法を用いて行なった。実験には、Wistar オスラットを使用した。腎交感神経電極・テレメトリーを慢性的に動物体内に埋め込み、1週間の術後回復の後に実験を開始した。実験期間中ラットに無塩食と 50 mEq/L の飲料水を与え、食塩負荷としてそれぞれ $0, 154, 308 \text{ mEq/L}$ の食塩水を与えた。3日間のコントロール期、3日間の食塩負荷期、3日間の減塩期を1セットとして、3回の負荷をラットごとにランダムな順になるように与えた。(実験結果は暗期の平均値を示している。)

0 mEq/L 負荷の動脈圧の変化は、コントロール期の平均値: $99.7 \pm 2.3 \text{ mmHg}$ 、負荷(減塩)3日目の平均値: $99.6 \pm 2.3 \text{ mmHg}$ 、減塩期(回復)3日目の平均値: $99.4 \pm 2.7 \text{ mmHg}$ と全期間通して有意な変化は見られなかった。 154 mEq/L 負荷の動脈圧の変化は、コントロール期の平均値: $98.8 \pm 2.5 \text{ mmHg}$ 、負荷3日目の平均値: $101.5 \pm 2.2 \text{ mmHg}$ 、減塩期3日目の平均値: $99.6 \pm 2.7 \text{ mmHg}$ と全期

間通して有意な変化は見られなかった。308mEq/L 負荷の動脈圧の変化は、コントロール期の平均値:98.0±2.5mmHg、負荷 3 日目の平均値:103.3±2.9mmHg、減塩期 3 日目の平均値:99.3±2.6mmHg であり、負荷時に一時的に有意に高い値を示した。

0 mEq/L 負荷の心拍数の変化は、コントロール期の平均値:401.2±6.9beats/min、負荷 (減塩) 3 日目の平均値:406.3±8.5beats/min、減塩期 (回復) 3 日目の平均値:399.7±8.9beats/min と全期間通して有意な変化は見られなかった。154 mEq/L 負荷の心拍数の変化は、コントロール期の平均値:403.8±9.0beats/min、負荷 3 日目の平均値:399.1±8.3beats/min、減塩期 3 日目の平均値:401.0±7.9beats/min と全期間通して有意な変化は見られなかった。308 mEq/L 負荷の心拍数の変化は、コントロール期の平均値:404.4±9.3beats/min、負荷 3 日目の平均値:394.5±7.6beats/min、減塩期 3 日目:399.1±8.8beats/min と全期間通して有意な変化は見られなかった。

0 mEq/L 負荷の腎交感神経活動の変化は、コントロール期の平均値:121.9±4.9%、負荷 (減塩) 3 日目の平均値:138.8±8.9%、減塩期 (回復) 3 日目の平均値:121.9±8.0%となり、0mEq/L 負荷時(減塩時)の 3 日間とも一時的に有意に高い値を示した。154 mEq/L 負荷の腎交感神経活動の変化は、コントロール期の平均値:122.6±7.8%、負荷 3 日目の平均値:114.3±7.6%、減塩期 3 日目の平均値:122.5±16.6%と全期間通して有意な変化は見られなかった。308 mEq/L 負荷の腎交感神経活動の変化は、コントロール期の平均値:125.6±7.3%、負荷 3 日目の平均値:115.3±8.1%、減塩期 3 日目の平均値:141.3±10.8%となり、減塩期の 3 日間とも一時的に有意に高い値を示した。

これらの結果から、高血圧を発症しておらず、動脈圧の有意な減少が見られなくても、減塩時に腎交感神経活動の有意な増加が見られる傾向にあることが示された。

(3) まとめ

ダール食塩感受性ラットおよび Wistar ラットを用いて減塩時の交感神経活動が循環調節に及ぼす影響について検討した結果、高血圧発症時あるいは動脈圧上昇時に交感神経活動との有意な因果関係は見られなかった。減塩時においては、動脈圧の低下あるいは変化が見られなくても腎交感神経活動の有意な増加が見られた。以上の結果より、腎交感神経活動は食塩摂取が増えることには関与しないが、減塩に対してはその活動を亢進することで食塩喪失に敏感に対応している事が示された。今回の結果からは減塩による腎交感神経活動の亢進が心血管イベントのリスクになるかどうかは示せていないが、減塩に対して再考する必要があることが示唆された。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Misa Yoshimoto, Yuko Onishi, Naoko Mineyama, Shizuka Ikegame, Mikiyasu Shirai, John W. Osborn, Kenju Miki	4. 巻 74(4)
2. 論文標題 Renal and Lumbar Sympathetic Nerve Activity During Development of Hypertension in Dahl Salt-Sensitive Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 888-895
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12866	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 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Misa Yoshimoto,
2. 発表標題 Differential Renal and Lumbar Sympathetic Nerve Activation Following Myocardial Infarction in Rats.
3. 学会等名 Experimental Biology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢口佳奈、吉本光佐、三木健寿
2. 発表標題 意識下ラットにおける社会的敗北ストレス負荷が海馬神経活動と交感神経活動に及ぼす影響
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池亀静香、吉本光佐、三木健寿
2. 発表標題 恐怖記憶の想起は意識下のラットにおける視床下部室傍ニューロンおよび交感神経活動を活性化する
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉本光佐、三木健寿
2. 発表標題 Role of sympathetic nerve activity in the pathogenesis of hypertension
3. 学会等名 第95回 日本日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三木健寿、吉本光佐
2. 発表標題 Acute shifts of baroreflex control of sympathetic nerve activity during sleep, exercise and mental stress
3. 学会等名 第95回 日本日本生理学会大会
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
--	---------------------------	-----------------------	----