

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業

研究成果報告書



平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21263

研究課題名(和文) ラットとヒトとの違いから探る、食塩抵抗性の獲得機序とアミノ酸代謝

研究課題名(英文) Exploring the origin of difference in salt sensitivity of blood pressure between rats and humans from characteristic disparity in amino acid metabolism

研究代表者

谷田部 緑(Yatabe, Midori)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：30510325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000 円

研究成果の概要(和文)：食塩摂取により血圧が上昇する食塩感受性は、ヒトに比べてげっ歯類では弱い。血中・尿中のアミノ酸解析より、リジンの動態がヒトとラットでは異なることが明らかとなり、血漿リジン濃度は高血圧モデルラットで対照ラットより低く、リジン補充で尿量増加が見られたことから、条件によりリジンが血圧上昇や食塩感受性を抑制する可能性が示唆された。糞中アミノ酸の解析からは、高血圧ラットでは対照ラットより腸内細菌等によるリジン産生が少なく、ラットではヒトより食塩負荷時のリジン吸収が多い可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Salt sensitivity of blood pressure is weaker in rodents compared to humans. We showed from plasma and urine amino acid analysis that plasma lysine dynamics is different between rats and humans. Because plasma lysine concentration is lower in hypertensive model rats compared to control rats and lysine supplementation increased urinary volume, lysine may be involved in blood pressure control and salt sensitivity. Fecal amino acid analysis suggested decreased intestinal production of lysine by gut flora in hypertensive model rats have compared to control rats and that rats may have increased intestinal absorption of lysine during salt load compared to humans.

研究分野：高血圧

キーワード：食塩感受性 高血圧 種差 リジン アミノ酸 腸内細菌

1. 研究開始当初の背景

高血圧の要素として、食塩を摂取すると血圧が上昇しやすい体質（食塩感受性）の有無が重要である。そのため、日々の食塩摂取量や食塩感受性を含む生活習慣病の病態を知る新しい方法として、血中アミノ酸解析を用いる検討がなされており、複数のアミノ酸濃度を組み合わせ、疾患や健康の状態を明確に判別するスコアを作り出す技術として、アミノインデックス(Noguchi Y, et al. Am J Clin Nutr 83:513S, 2006)の有用性が提唱された。これに関連し、我々はラットを用いて、食塩負荷により血漿中や尿中アミノ酸のプロファイルがダイナミックに変化することを明らかにした（図1）。

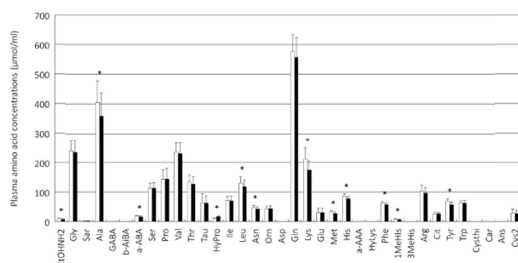


図1) 健康成人に対する食塩負荷が血漿中アミノ酸に与える影響

これより、食塩負荷による血漿中濃度や尿中排泄変化の特徴が異なるアミノ酸を組み合わせることにより、高血圧を来している個体や、食塩に感受性を持つ個体を判別することが出来る可能性が示唆された。多くのアミノ酸では、食塩負荷時に尿中への排泄が亢進し、血中濃度は低下する傾向があった。この中でも、食塩負荷時のリジン代謝の変化に、ラットとヒトで明らかな違いがあることに着目した。

食塩過剰摂取下において、ヒトでは尿中リジン排泄の増加に伴い血漿リジン濃度の低下が観察されるが、ラットでは逆に血漿リジン濃度が増加した（図1）。げっ歯類はヒトに

比べて食塩抵抗性であるが、その原因が食塩負荷のストレスに対する体内アミノ酸プールからのリジン動員や腸管からのリジン吸収の違いによるものであれば、その詳細な機構を明らかにすることで、食塩感受性を軽減させる新たな方法論を発見しうると考えられた。

また、初期の検討ではあるが、健診受診者約1,000人で血漿アミノ酸濃度を解析した横断的臨床研究において、血漿アミノ酸濃度が低いと平均血圧が高いという傾向が示された。それに加え、高血圧自然発症ラット(SHR)では、対照ラット(WKY)に比べて、血漿リジン濃度が有意に低かった。これらより、血漿リジン濃度の維持は食塩負荷時の血圧上昇に抑制的に働く可能性が示唆された。しかし、その因果関係や基礎的・臨床的なメカニズムは全く不明であった。

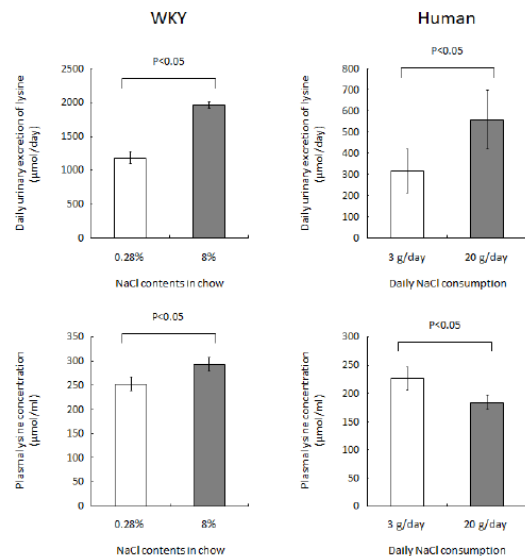


図2) 食塩負荷に対するリジン代謝の違い

2. 研究の目的

食塩摂取に対するリジン動態の変化にはラットとヒトで明らかな違いがあり、過剰な食塩を摂取するとヒトでは尿中リジン排泄の増加に伴い血漿リジン濃度の低下が観察さ

れるが、ラットでは逆に血漿リジン濃度が増加した。ヒトに比べてげっ歯類は一般に食塩抵抗性であるが、このリジン代謝の違いがラットの食塩抵抗性に関与している可能性を考えた。そこで、リジン代謝の違いおよびリジンの高血圧の成因・維持機構と食塩感受性との関連を解明することを本研究の目的とした。

3．研究方法

(1) リジンを経口補充することで食塩負荷による血圧上昇を抑制できるか。

SHR では WKY に比べて、通常食でも高食塩食でも血漿リジン濃度が有意に低いことから、SHR にリジンを経口的に負荷し、加齢による血圧上昇や食塩による血圧上昇を抑制するかどうかを検討した。

(2) ラットにおける食塩摂取時の血漿リジンの上昇メカニズムは？

ラットでもヒトでも食塩の過剰摂取により尿中へのリジン排泄量は増加したことから、ラットにおける食塩負荷時の血漿中リジンの増加は、腎排泄の低下によるものではないと考えられた。また、食塩負荷時に血漿中バリン、ロイシン、イソロイシンの増加は認められず、体内アミノ酸の最大のプールである筋肉が分解されてリジンが動員されたとも考えづらかった。そこで我々は、食塩摂取による腸管内でのリジン産生や腸管からのリジン吸収に違いがあるものと仮定し、食塩摂取により腸管内でのリジン産生が増えるかどうかを糞便中のアミノ酸解析から明らかにすることを試みた。

4．研究成果

リジンの作用を検討するため経口リジン負荷を行ったところ、SHR と WKY の両者で有意な血中リジン濃度の上昇がみられた (図 3)。リジン負荷で有意な血圧の変化はなかったものの、1 日尿量はリジン負荷した SHR で有意に上昇しており (図 4)、一定条件下ではリジン負荷が利尿作用をもたらす可能性が示唆された。

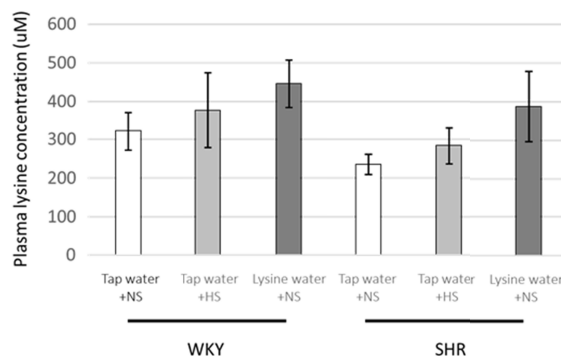


図 3. リジン含有水投与後の血漿リジン濃度

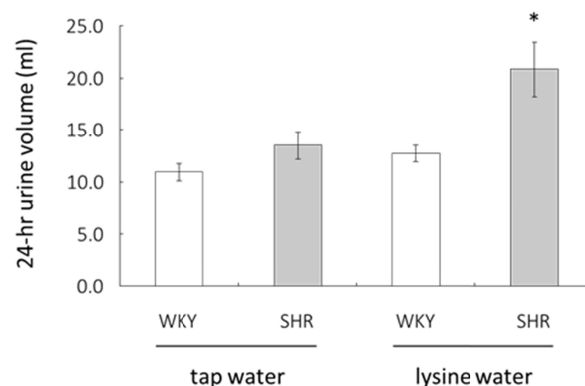


図 4. リジン含有水投与後の 24 時間尿量

次に、食塩負荷時のリジン動態について検討した。食塩負荷時にリジンの尿中排泄はヒトでもラットでも増加することより、主な違いは腸管でのリジン産生である可能性を考え、糞便中のリジン濃度を測定した。通常食下において、SHR の糞便中リジン濃度は WKY の糞便中リジン濃度の 58%と有意に低かった。食塩負荷では、WKY でも SHR でも糞中リジン濃度は低下する傾向を認めた。即ち、ラットにおける食塩負荷での血漿リジン濃度の増加には、腸管内のリジン

産生増加よりリジン吸収の差異が影響し、WKY と SHR 間の血漿リジン濃度の差異には腸内細菌による腸管内のリジン濃度の差異が影響する可能性が示唆された。ヒトの高血压発症・維持や食塩感受性の成因においても、腸内細菌のリジン産生または腸管のリジン吸収の差異が関与する可能性がある。

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

谷田部緑、谷田部淳一、木田可奈子、上野聡子、中山聡、森本聡、市原淳弘. 高血压自然発症ラットにおける相対的低リジン血症への糞便中リジン濃度の関与. 第 60 回日本腎臓学会学術集会. 2017 年.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷田部 緑 (YATABE, Midori)

東京女子医科大学・高血压・内分泌内科
・講師

研究者番号: 30510325

(2) 研究分担者 なし