

機関番号：34517

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20603004

研究課題名（和文） アフリカ人における食塩感受性高血圧遺伝子の特異性

研究課題名（英文） Effect of an excessive salt intake in young male African Tanzanians.

研究代表者

池田 克巳（IKEDA KATSUMI）

武庫川女子大学・薬学部・教授

研究者番号：80273499

研究成果の概要（和文）：

既におこなった食塩感受性研究結果では、①腎血流調節・濾過機能が食塩感受性のある人で、劣っていること、②メチル・アルギニンの血中濃度が食塩感受性で異なること、③アンジオテンシン変換酵素（ACE 遺伝子 I/D 多型）とアルドステロン合成酵素（CYP11B2 遺伝子 C-344T 多型）の遺伝子型の組み合わせで、尿量等が変化すること等が確認された。即ち、食塩感受性には、腎ナトリウム再吸収過程におけるインチャンネル、一酸化窒素産生能、レニン・アンジオテンシン-アルドステロン系による水分調節機構等の関与が考えられる。また、血圧値は正常範囲でも至適血圧、正常血圧、正常高値と分類されているが至適血圧を示したアフリカ人青年でも食塩感受性があることを観察し、その変化と心拍数の関係を発表した。至適血圧アフリカ黒人青年では食塩摂取による血圧の変化が認められたが、血圧の変化量には心拍数が関与している可能性が示唆された。心拍数決定には交感神経が関与している。現在、動物実験で報告されている食塩摂取がもたらす交感神経亢進による、ヒストンを介した Na 排泄をうながす遺伝子 WNK4 の動きについて、十年後の至適血圧アフリカ黒人青年を対象に血圧値とともに検討していきたい。また塩分摂取を含めた環境因子が遺伝子発現に影響を与える点について今後検討して行きたい。

研究成果の概要（英文）：

Excess salt intake is one of the important environmental risks. Effect of an excessive salt intake on the blood pressure and heart rate was analyzed in young male normotensive African Tanzanians. Healthy male subjects participated in a 2-week intervention consisting of seven days of salt loading (140mEq of NaCl) followed by diuretic treatment for a period of one week. The blood pressure and heart rate were measured at the baseline on salt loading (day4 and 7) and on diuretic treatment (day11 and 14). The mean arterial pressure (MAP) change after 7 days of salt loading was 1.4mmHg, and the SD, range, maximal value and minimal value were 25.4, 7.0, 12.7 and -12.7 mmHg, respectively. The baseline double product (SBP×heart rate) was significantly correlated with the BMI. We could observe the diversity of double products and the blood pressure after salt ingestion in young male normotensive Tanzanians. The change in heart rate may have relation to salt sensitive blood pressure change.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：高血圧

科研費の分科・細目：国際保健医療研究

キーワード：食塩感受性高血圧、アフリカ人、至適血圧、環境因子

1. 研究開始当初の背景

食塩を摂取することにより血圧が上昇する食塩感受性高血圧はヒトに普遍的に存在するもので、発症頻度にも人種差と加齢の影響が報告されている。すでに我々の実施した、世界20カ国63地域での循環器疾患一次予防調査により、タンザニア都市部住民における高血圧症罹患率の著しい増加を1987年、1998年の調査で明らかにするとともに、タンザニア在住アフリカ人での食塩感受性高血圧について報告をした(J.P.Mtabaji et al. CEPP 1992)が、その原因遺伝子及び食塩感受性高血圧に関与する環境要因については、いまだ明確にされていない。

また我々の実験的研究では、食塩感受性を有する高血圧モデルラットを用いた連鎖解析により、第1染色体上に高血圧の原因遺伝子領域の存在を示唆する結果を得ており、Huangらはこの第1染色体上の高血圧原因遺伝子領域に上皮型ナトリウムチャンネル遺伝子の存在を報告している。また、腎臓遠位尿細管、大腸、肺などの管腔側に存在している上皮型ナトリウムチャンネルは、上皮細胞におけるナトリウム再吸収の中心的役割を果たしており、ヒトの食塩感受性高血圧に関与する候補遺伝子としては興味深い。

既におこなった食塩感受性研究結果では、1. 腎血流調節・濾過機能が食塩感受性の人で、劣っていることが明らかにされた。2. メチル・アルギニンの血中濃度が食塩感受性で差がみられる。3. ACE 遺伝子 (ACE 遺伝子 I/D 多型) とアルドステロン合成酵素 (CYP11B2 遺伝子 C-344T 多型) のスニップの組み合わせで、尿量等が変化することなどが確認された。

即ち1. 腎ナトリウム再吸収過程におけるインチャンネル、2. 一酸化炭素 (NO) 産生能、3. レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系による水分調節などの関与が考えられる。

2. 研究の目的

我が国では、約 3,500 万人の日本人が 140/90mmHg 以上の高血圧であり、高血圧者の比率は年齢とともに上昇し、50代でほぼ半数、70代で7割を占めるとの報告がある。日本人はその食生活様式より食塩摂取量が多いため、食塩感受性高血圧の関与も大きく、血圧患者の約4割の日本人が食塩感受性高血圧の遺伝素因を持つと報告されている。本研究では、食塩感受性高血圧における遺伝

子多型の関与とそれを取りまく環境因子について、タンザニア在住アフリカ人青年を対象に調査をすることを目的とする

食塩感受性に関与する要因として、食生活、加齢、性差などがあげられる。日本人では食塩摂取量が12-3g/日と日常的に多いため、食塩感受性試験結果がマスクされ食塩感受性の理解が複雑になるのに対し、アフリカ人の食塩摂取量は5g/日と低く、食塩の感受性に対してより正確な結果が得られる可能性が高く、その成果に期待ができる。また、臨床現場では、高齢者において、また男性より女性において、より食塩感受性高血圧の発症頻度が高い報告がある。その点でも、より食塩感受性高血圧の関連遺伝子探索に適した条件で臨むものである。

また、アフリカ人は高血圧になりやすい・食塩感受性が高い遺伝背景をもつといわれており、近年、アフリカの都市部では生活の欧米化にともない急速な食生活の変化がみられ、高血圧・脳血管疾患の罹患率が増加している。本研究ではアフリカ人遺伝子の特異性を探索する。

3. 研究の方法

本研究以前に既に我々は、タンザニアにおいて食塩感受性調査を実施した。を実施された検体をムヒンビリ医科大学にて保存されていたサンプルを用い、生化学分析、遺伝子解析を実施した。タンザニアの首都ダルエスサラーム、テメケ行政区より無作為に数地区を選び、在住の対象者約200名から、生活習慣病に関するスワヒリ語による質問票で、循環器疾患の有無、家族歴等を調査し、心筋梗塞歴、狭心症歴、腎臓傷害、糖尿病のある者は参加予定者から除外する。さらに氏名、年齢、性別、人種、身長、体重、血圧測定後、正常血圧、正常血糖値、非蛋白尿の25-35歳のアフリカ人男性を100名抽出した。その後、ランダムサンプリングによる90名を介入試験参加者として選抜する。選抜者に対し研究参加の招待状を発送し、調査参加を勧誘する。参加者に対してはスワヒリ語による臨床治験に対するインフォームドコンセントを得た。

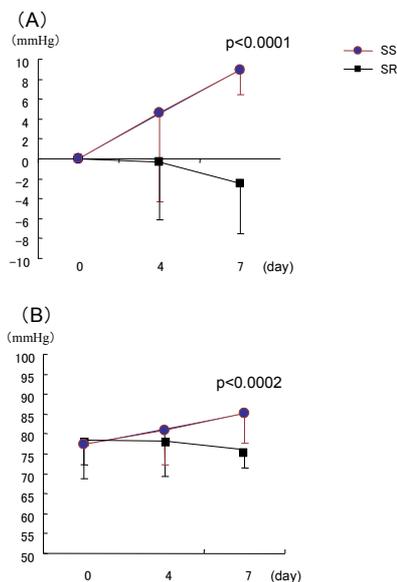
食塩感受性試験対象者には、1週間の食塩負荷期後、利尿剤ヒドロクロロサイアザイドを1週間服用し、各期間の前後に血圧測定、採血・採尿をおこなった。採取した血清、血漿、尿は液体窒素容器にて日本に輸送し分析する。食塩摂取のコンプライアンスは食塩負

荷最終日に採取した24時間尿のナトリウム量測定から推定した食塩摂取量により判定した。ヒドロクロサイアザイド服薬のコンプライアンスは服薬者24時間尿中のヒドロクロサイアザイド測定法を確立し、測定により服薬の有無を判定した。

4. 研究成果

Schmidlin (Hypertension, 2007) らの報告による正常血圧者の食塩感受性基準に従って食塩摂取により平均血圧 (MAP) が5mmHg以上上昇した黒人参加者を食塩感受性 (SS) とした。それ以外の参加者を食塩非感受性 (SR) とした。食塩負荷による血圧変動は図1のとおり、SS群で有意な上昇を示し、正常血圧の被験者においても食塩感受性が示されることを確認した。

図1. 食塩負荷における血圧変動

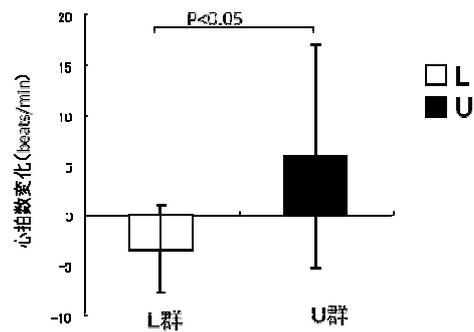


. Mean arterial blood pressure changes(A) and mean arterial pressure(B) in salt ingestion in SS(n=11) and SR(n=22). All values are the mean \pm SD.

また、血圧値は正常範囲でも至適血圧、正常血圧、正常高値と分類されているが、至適血圧（収縮期血圧<120かつ拡張期血圧<80mmHg）を示したアフリカ人青年でも食塩感受性があることを観察した(図2)。

対象者を食塩摂取後の平均血圧値変化量の上位25%(U)及び下位25%(L)に分けた。食塩摂取後7日目の心拍数の変化量について分析したところ、Uでは 5.85 ± 11.15 、Lでは -3.46 ± 4.31 ($p < 0.05$)と有意な変化量の違いが認められた(図2)。至適血圧アフリカ黒人青年では食塩摂取による血圧の変化が認められ、血圧の変化量には心拍数が関与している可能性が示唆された。心拍数決定には交感神経が関与している。

図2. 食塩負荷7日後の心拍数変化



現在、動物実験で報告されている食塩摂取がもたらす交感神経亢進によってヒストンを介したナトリウム排泄をうながす遺伝子 WNK4 の動きについて、十年後の至適血圧アフリカ黒人青年を対象に血圧値とともに検討していきたい。また塩分摂取を含めた環境因子が遺伝子発現に影響を与える点について今後検討していきたい。

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2件)

H Negishi, T Maoka, N Yasui, K Ikeda(9番目), 他8名. New chromone derivative terminalianone from African plant *Terminalia brownii* Fresen (Combretaceae) in Tanzania. 査読有
J Asian Natural Products Research. 13(3): 281-283 (2011).

Chechi K, Yasui N, Ikeda K, Yamori Y, K Cheema S.

Flax oil-mediated activation of PPAR- γ correlates with reduction of hepatic lipid accumulation in obese spontaneously hypertensive/NDmcr-cp rats, a model of the metabolic syndrome. 査読有
Br J Nutr 104(9):1313-21(2010).

[学会発表] (計2件)

Ikeda K. Salt intake and the blood pressure-heart rate relationship in normotensive African.

14th International SHR Symposium, September 22-25, 2010, Montreal, Canada

池田克巳, 安井菜穂美, 至適血圧アフリカ青年の食塩摂取における血圧と心拍数の効果. 日本高血圧学会学術総会、2010年10月15-17日、福岡

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田克巳（IKEDA KATSUMI）
武庫川女子大学・薬学部・教授
研究者番号：80273499

(2) 研究分担者

安井菜穂美（YASUI NAOMI）
武庫川女子大学・薬学部・助教
研究者番号：70399145

根岸裕子（NEGISHI HIROKO）
奈良女子大学大学院・人間文化研究科・
助教
研究者番号：50523841