

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：14602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11623

研究課題名(和文) 高血圧発症は若年期の食塩過剰摂取による交感神経性慢性炎症反応が原因か？

研究課題名(英文) Is the onset of hypertension due to a sympathetic chronic inflammatory response to excessive salt intake in childhood?

研究代表者

吉本 光佐 (Yoshimoto, Misa)

奈良女子大学・生活環境科学系・教授

研究者番号：20418784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、幼少期の食塩摂取過剰が成人期以降に発症する高血圧の原因かどうかを明らかにし、さらに幼少期の食塩過剰摂取による高血圧発症時の交感神経活動の動向を、つまり、高血圧発症に交感神経活動がどのように影響を及ぼすかに関して、実際にラットの交感神経活動を直接計測する事で検討する事を目的とした。離乳直後の3週齢から4%食塩食を摂餌させたラットを用いて、6週齢から21週齢まで、期間を区分けながら測定を開始した。結果、動脈圧は10週齢まで増加しその後一定であった。心拍数も10週齢までは低下し、その後ほぼ一定であった。しかし、腎・腰部交感神経活動とも、いずれの期間において有意な変化は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食塩摂取に対する動脈圧の応答は、若年期の食塩摂取に依存する事が示唆されているが、実験的に幼少期あるいは若年期の高塩分食摂取が成人期以降の血圧にどのように影響するかはほとんど検討されていない。本研究結果は、離乳直後から高食塩食を摂餌させ、幼少期の高食塩食が血圧上昇を引き起こしている事を示した。さらに、高血圧発症の原因が交感神経活動の過剰亢進であると考えられているが、本研究結果から、高血圧発症時、交感神経活動は増加しない事を示した。高血圧発症のメカニズムは不明であるが、これまでの説を覆したことは、学術的・社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify whether excessive salt intake in childhood causes hypertension that develops later in adulthood, and to examine the trends in sympathetic nervous activity during the development of hypertension caused by excessive salt intake in childhood, that is, how sympathetic nervous activity influences the development of hypertension, by directly measuring the actual sympathetic nervous activity in rats. We began measuring sympathetic nerve activity in rats fed a 4% salt diet from the age of 3 weeks immediately after weaning, and then began measuring sympathetic nerve activity from the age of 6 weeks to 21 weeks, dividing the time period into separate periods.

The results showed that arterial pressure increased until 10 weeks of age and remained constant thereafter. Heart rate also decreased until 10 weeks of age and remained almost constant thereafter. However, there were no significant changes in sympathetic nerve activity during either period.

研究分野：生理学

キーワード：高血圧 高食塩食 腎交感神経活動 腰部交感神経活動 心拍数 ラット

1. 研究開始当初の背景

(1)食塩が高血圧の原因

食塩過剰摂取が動脈圧を上昇させるという大規模な疫学的調査研究がこれまでに多数報告され、食塩の過剰摂取が高血圧症を引き起こす事が指摘されている。また食塩摂取に対する動脈圧の応答は、若年期の食塩摂取に依存する事が示唆されているが、実験的に幼少期あるいは若年期の高塩分食摂取が成人期以降の血圧にどの様に影響するかはほとんど検討されていない。

(2) 高血圧と交感神経

高血圧ラットの腎交感神経切除により動脈圧が低下する報告等から『高血圧=交感神経活動の過剰亢進』という common knowledge が出来上がっている。しかし、高血圧発症時に同時に交感神経活動を測定して高血圧発症の原因が交感神経活動の過剰亢進である事を示した例はない。

2. 研究の目的

上述背景から、本研究では、

- ①若年期、特に離乳直後からの高食塩摂取が成人期の動脈圧にどのような影響を及ぼすか、つまり若年期の食塩負荷が高血圧発症にどのように影響を及ぼすか
- ②幼少期の高食塩負荷によって引き起こされる高血圧発症時の交感神経活動の動向を実際に交感神経活動を直接計測する事を目的としている。

3. 研究の方法

本研究の特色は、交感神経活動（腎交感神経活動、腰部交感神経活動）と循環動体（動脈圧、心拍数）を同時に連続して計測する事である。それにより、高血圧発症時に交感神経活動が動脈圧調節にどのように影響するかを直接計測で証明することが可能となる。また、高血圧モデル動物を使用する事なく、normal なラットに幼少期から食塩食を摂餌させることで、より人に近い高血圧発症時の交感神経活動の影響を検討しているのも特色である。

実験には、Wistar 系雄ラットを使用した。3 週齢で購入した直後から、4%食塩食を実験終了まで摂餌させた。測定開始 1 週間前に腎交感神経活動及び腰部交感神経活動測定用電極と動脈圧測定用のテレメトリーを手術により慢性的に留置した。心拍数は動脈圧の波形から算出した。1 週間の回復期間を待ち測定を開始し、4 週間計測した。1 日に 1 回約 1 時間のデータサンプリングで計測を止める以外、連続して計測を行なった。また、手術時期を変化させる(5-15 週齢)ことで、全体として 6-20 週齢の期間の測定結果を得た。

4. 研究成果

1) 9 週齢時に測定を開始した結果

9 週齢時の動脈圧の平均値は、 117.53 ± 5.21 mmHg、心拍数は 396.17 ± 19.85 beat/mins であり、12 週齢時の動脈圧の平均は 129.51 ± 5.18 、心拍数 405.16 ± 14.05 beat/mins であった。この時、腎交感神経活動はほぼ変化しせず、腰部交感神経活動は経時変化に伴って低下することがわかった。つまり、9-12 週齢時の動脈圧の昇圧時に交感神経活動は増加しなかった。

2) 12 週齢時に測定を開始した結果

2 週齢時の動脈圧と心拍数の平均値は、 118.92 ± 4.9 mmHg、 351.71 ± 20.8 beat/mins であり、15 週齢時の動脈圧と心拍数の平均値は、 117.88 ± 6.8 mmHg、 340.71 ± 15.2 beat/mins であった。また、この期間においても、腎交感神経活動はほぼ変化しせず、腰部交感神経活動は経時変化に伴って低下する傾向があることがわかった。

1), 2) の結果から、測定期間をさらに広げて検討を行った。

3) 全期間の動脈圧・心拍数の結果

動脈圧と心拍数は、絶対値評価が可能である為、全期間にわたって変化を検討した(図 1)。

動脈圧は、測定開始の 6 週齢時の平均で 101.56 ± 5.8 mmHg であった。その後、10 週齢時までは経過時間と共に増加し、10 週齢時の平均値は 126.14 ± 6.9 mmHg になった。その後は僅かな上昇はあるもののほぼ横ばいであった。17 週齢時に 133.09 ± 9.9 mmHg であった。11-20 週齢の平均血圧は、 127.34 ± 8.8 mmHg であった。

心拍数も、測定開始の 6 週齢時の平均で 392.93 ± 22.23 beats/min であった。その後、経過時間と共に低下し、10 週齢時の平均値は 343.86 ± 11.93 beats/min であった。その後は、僅かな変化は見られるもののほぼ一定値であった。11-20 週齢の平均心拍数は、 $342.26 \pm$

17.23beats/minであった。
 これらの結果から、高食塩食負荷による動脈圧の昇圧期間が約6週齢—10週齢の期間である事がわかった。

4) 腎交感神経活動と腰部交感神経活動の結果

交感神経活動は絶対値評価ができな
 いために、測定期間毎に、6-10週齢、
 11-15週齢、16-20週例と、期間を区切
 って評価した。(表1)各区間の最初の
 1週間の交感神経活動平均値を100%と
 して、1週間毎の平均値の変化率を求め
 た。表は、各期間の最初と最後の週を示
 している。

この結果から、腎交感神経活動は、い
 ずれの期間においても、ほぼ変化しな
 かった。また、腰部交感神経活動は、い
 ずれの期間でも、時間経過に伴って低
 下した。

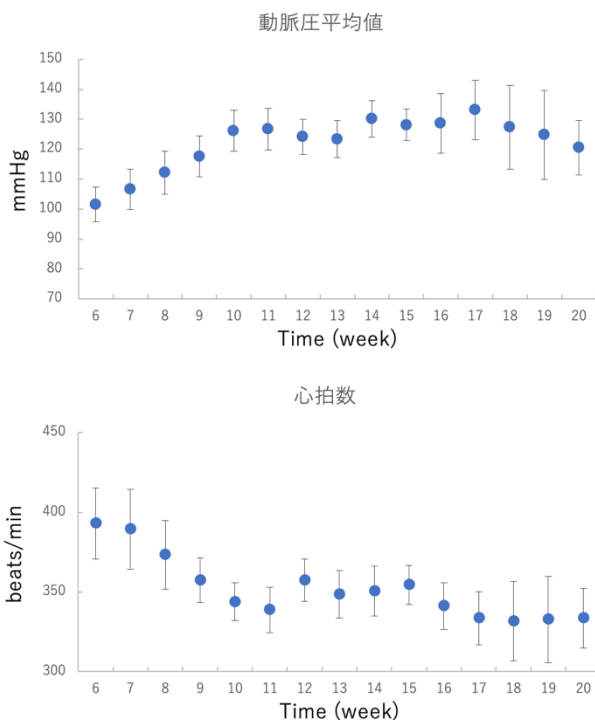
6-10週齢の動脈圧が上昇する期間にお
 いても、腎交感神経活動、腰部交感神経
 活動共に、交感神経活動の増加は見ら
 れなかった。一般的に、高血圧の原因は
 交感神経活動の過剰亢進であると考え
 られているが、今回の研究から、食塩
 摂取による動脈圧上昇時に、交感神経活動
 の過剰な亢進は見られず、高血圧の原因が交感
 神経活動の過剰亢進ではないことが示さ
 れた。

(5) まとめ

幼少期からの過剰な食塩食摂取により、動脈
 圧が上昇すること示された。しかし、交感神
 経活動と動脈圧の変化には因果関係が見ら
 れず、食塩摂取による高血圧発症時には、交
 感神経活動は、昇圧に影響しないと言える。

また、この食塩摂取による動脈圧の上昇には、時期があることが示唆された。幼少期の食塩摂取量を検討する必要があると考えられる。

(図1)



(表1)

週	%変化率	
	RSNA	LSNA
6	100	100
10	94.9	70.1
11	100	100
15	94.3	86.6
16	100	100
20	117.3	65.9

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 2件）

1. 著者名 Kenju Miki, Shizuka Ikegame and Misa Yoshimoto	4. 巻 35444564
2. 論文標題 Regional Differences in Sympathetic Nerve Activity Are Generated by Multiple Arterial Baroreflex Loops Arranged in Parallel	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 frontiers	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2022.858654	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 Naomi Kondo, Misa Yoshimoto, Shizuka Ikegame and Kenju Miki	4. 巻 106(10)
2. 論文標題 Differential shifts in baroreflex control of renal and lumbar sympathetic nerve activity induced by freezing behaviour in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 2060-2069
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1113/EP089742	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉本 光佐、高井 香里、武井 珠里、宮浦 和奏、森本 夏実、池亀 静香、丸山 崇、上田 陽一、三木 健寿
2. 発表標題 バゾプレッシンニューロンの選択的刺激が腎と腰部交感神経活動および循環動態に及ぼす影響
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三木 健寿、宮浦 和奏、池亀 静香、吉本 光佐
2. 発表標題 意識下ラットでの迷走神経活動と交感神経活動の同時計測
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池亀静香、三木健寿、吉本光佐
2. 発表標題 意識下ラットにおける恐怖記憶の想起は室傍核神経活動と交感神経活動にどのような影響を及ぼすか
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉本光佐、三木健寿
2. 発表標題 運動による交感神経活動と動脈圧調節の変化
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢口佳奈、三木健寿、吉本光佐
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸が海馬領域血流量と海馬CA1神経活動に与える影響と交感神経の関与
3. 学会等名 第59回日本生気象学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本 夏実、三木健寿、吉本光佐
2. 発表標題 意識下ラットにおける化学遺伝学的バゾプレッシン神経刺激による室傍核大細胞性神経内分泌ニューロンとプレ自律神経ニューロンのクロストーク
3. 学会等名 第98回 日本生理学会大会
4. 発表年 2021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	三木 健寿 (Miki Kenju) (80165985)	奈良女子大学・大和・紀伊半島学研究所・協力研究員 (14602)	

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
---------	---------