

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

主論文の要旨

論文題目 Dietary salt restriction improves cardiac and adipose tissue pathology independently of obesity in a rat model of metabolic syndrome
(食塩摂取制限はメタボリック症候群ラットモデルにおいて、肥満とは無関係に心臓および脂肪組織の病態を改善する)

氏名 服部 拓哉

論文内容の要旨

1 背景と目的

肥満はメタボリック症候群 (MetS) の中心的構成要素であり、また高血圧や心血管イベントリスクの増加とも関連がある。過剰な食塩摂取は高血圧に寄与する。近年の研究では MetS 患者で血圧の食塩感受性が亢進していることが示され、また MetS 患者では血圧を下げるのに食塩制限が効果的であるとの報告もある。しかし、MetS 個体における食塩制限の心筋病態への影響については明らかではない。

我々は最近、MetS の新規ラットモデルとして *DahlS.Z-Lepr^{fa}/Lepr^{fa}* (DS/obese) の基本病態を確立した。DS/obese ラットは通常飼料投与下でヒトの MetS に類似した特徴を示す。本研究では、DS/obese ラットを用いて食塩摂取制限が心臓や脂肪組織に及ぼす影響について検討した。

2 方法

雄性 DS/obese ラットに生後 9 週齢より正食塩食 (NS、0.36% NaCl 含) または低食塩食 (LS、0.0466% NaCl 含) を投与し、生後 15 週齢において種々の解析を行った。ヘテロ同士の交配で生まれる *DahlS.Z-Lepr^{+/+}/Lepr^{+/+}* (DS/lean) に同様の処置を施し比較した。

3 結果

I. 生理学的解析および代謝指標

体重、脂肪重量および内臓脂肪細胞横断面積は DS/lean ラットに比べて DS/obese ラットで著しく増大していた。これらは食塩制限による影響はみられなかった。DS/obese ラットの摂餌量と飲水量は、観察期間を通して DS/lean ラットに比べて有意に多かった。同一系統のラットで、NS 群と LS 群の間に摂餌量の有意差はなかったことから、LS 群の食塩摂取量は NS 群の約 8 分の 1 になっていたと推測された。

DS/obese ラットの空腹時血糖値は食塩制限による影響はみられなかったが、空腹時インスリン値と HOMA-IR は顕著に低下した。一方、DS/obese ラットの LS 群では血清中性脂肪と血清総コレステロールが上昇したが、遊離脂肪酸は変化しなかった。血中アディポネクチン、TNF- α および IL-6 は DS/lean ラットに比べ DS/obese ラットで高く、アディポネクチンは食塩制限による影響は受けなかったが、TNF- α と IL-6 は食塩制限により DS/obese ラットで有意に低下した。

II. 左室形態・機能および血行力学的評価

DS/obese ラットは進行性に収縮期血圧が上昇し、この血圧上昇は食塩制限により有意に抑制された。DS/lean ラットでは食塩制限による収縮期血圧への影響はみられなかった。

心臓超音波検査および心臓カテーテル検査での左室肥大、拡張機能および拡張期スティフネスに関する指標は DS/lean ラットに比べて DS/obese ラットで異常値を示したが、これらの変化はすべて食塩制限によって改善された。

III. 心筋細胞肥大、線維化、酸化ストレス、炎症、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS)

DS/obese ラットの左室心筋細胞横断面積および線維化は DS/lean ラットに比べて増大し、LS 群ではそれらが抑制されていた。心筋の線維化関連遺伝子発現は、DS/lean ラットでも統計学的有意差はないものの食塩制限による抑制傾向がみられた。

左室心筋の酸化ストレス、炎症および RAAS 遺伝子発現は、DS/lean ラットに比べて DS/obese ラットで増大していた。食塩制限によるこれらの抑制は DS/obese ラットと DS/lean ラットの両系統で認められた。

IV. 脂肪組織炎症、インスリンシグナリング

DS/obese ラットは DS/lean ラットに比べて、内臓脂肪組織の炎症が増大していた。DS/obese ラットの内臓脂肪組織における炎症性変化の増大は食塩制限によって抑制された。

DS/obese ラットの内臓脂肪組織の Akt-Ser⁴⁷³ リン酸化は DS/lean ラットに比べ低下し、食塩制限によって DS/lean ラットレベルにまで改善した。DS/lean ラットでは食塩制限による影響はみられなかった。一方 DS/obese ラットの p70S6 kinase-Thr³⁸⁹ リン酸化は DS/lean ラットに比べ増加し、食塩制限によってこの増加は抑制された。

4 考察

我々は以前の研究で、DS/obese ラットでは血圧の食塩感受性が亢進している可能性を示唆した。実際、本研究でも DS/obese ラットの血圧は食塩制限によって顕著に低下する一方で、DS/lean ラットでは食塩制限による血圧への影響はみられなかった。さらに MetS の主要な病態であるインスリン抵抗性もまた、血圧の食塩感受性と関連する。食塩制限によってインスリン抵抗性が改善したことが、血圧上昇の抑制にも寄与したと考えられた。本研究結果から、食塩制限は高血圧・肥満個体では左室形態および拡張機能に有益な効果があるが、非肥満・正常血圧個体には影響しないことが示唆された。

本研究では DS/obese ラットの左室心筋間質へのマクロファージ浸潤がみら

れ、またそれに付随して炎症関連遺伝子発現も亢進した。これらの変化は心筋線維化に寄与するとの報告がある。本研究では、線維化関連遺伝子発現は DS/lean ラットでも統計学的有意差はないものの減少傾向がみられたが、病理染色で明らかになるレベルの改善はみられなかった。DS/lean ラットの線維化関連遺伝子発現と心筋炎症に対する食塩制限の効果を考慮すると、食塩は心筋炎症の進展に対して血圧とは独立して影響することが示唆された。

以前の研究報告と一致して、本研究でも DS/obese ラットの左室心筋で NADPH オキシダーゼ活性とその遺伝子発現は増加していた。また心筋 RAAS 遺伝子発現も同様に DS/obese ラットで亢進していた。心筋 MR シグナリングの増強は酸化ストレスおよび炎症を惹起し、心筋リモデリングや拡張機能障害を引き起こす。食塩制限による左室心筋酸化ストレスと RAAS 遺伝子発現の軽減は DS/lean ラットと DS/obese ラットの両系統でみられたことから、これらは食塩制限の降圧作用とは独立した作用であった可能性が示唆された。

内臓肥満は慢性炎症を引き起こすことで、心血管疾患に寄与するとされている。本研究結果より、食塩過剰摂取は内臓脂肪炎症の亢進に関与するが、内臓脂肪量そのものには影響しないことが示唆された。つまり MetS 個体における内臓脂肪は、肥満そのものよりもむしろ炎症が重要な要素ではないかと考えられる。

これまでは、過度の食塩制限はインスリン抵抗性を引き起こし、糖代謝や脂質代謝に対して悪影響を及ぼすという報告が多かった。脂質代謝に関しては過去の報告と同様に、食塩制限によって脂質異常が増悪した。しかし、全身のインスリン抵抗性は DS/obese ラットの LS 群で改善した。本研究結果より、食塩制限は p70S6 kinase のリン酸化を減弱させることで IRS-1/Akt 経路を脱抑制したと考えられた。以上より、DS/obese ラットにおける食塩制限のインスリン抵抗性改善効果の一部は、脂肪組織の炎症の抑制とインスリンシグナルの改善に起因することが示唆された。MetS 患者における食塩制限は肥満に影響することなく、インスリン抵抗性を含む MetS の基本病態を改善する可能性がある。