

カルシウム摂取と血圧調節機序

東京労災病院 院長 増山善明

東京大学医学部 尾形悦郎

カルシウム(Ca)は血管平滑筋レベルにおいて、収縮に重要な働きを果しているが、経口Ca負荷を行なうと降圧が認められる。初年度は、このように一見矛盾するCaの作用を明らかにするため高血圧のCa代謝に関する国際セミナーを行ない広く意見交換を行なった。昨年度は、高血圧自然発症ラットでは血管反応性の亢進、細胞内カルシウム濃度の上昇、赤血球膜流動性の低下がみられるが、経口カルシウム負荷によりそれらが改善されること(増山善明)、さらに高血圧自然発症ラットおよびDahl食塩感受性ラットで経口Ca負荷による降圧にレニン・アンジオテンシン系の関与が示唆された。また本態性高血圧患者においてビタミンD代謝の異常があり、高血圧発症と食塩負荷時の昇圧に関与するとの報告をした(尾形悦郎)。本年度は、さらに経口Ca負荷を行った際の細胞内Ca貯蔵部位からのCa動員の変化(増山善明)および経口Ca負荷時の交感神経系への影響について研究したので、これらの点につき個別研究2編を報告する。

(1) 経口カルシウム負荷時の血管平滑筋における 細胞内Ca貯蔵部位からのCa動員の検討

東京労災病院 院長 増 山 善 明
羽 野 卓 三

緒 言

私共はこれまでに高血圧自然発症ラット (SHR:岡本・青木) では、血管反応性の増強がみられ、それには細胞レベルでのカルシウム (Ca) 代謝調節の異常が関与する可能性を示唆してきた。

一方、SHRでは全身のCa代謝調節異常があるとする成績が一部に報告され、SHRに経口Ca負荷した際の降圧も観察されている。そこで、SHRにおける経口Ca負荷による降圧とその機序について、血管床でのCa handlingの異常が、経口Ca負荷により如何に改善されるかを明かにしようとした。

方 法

生後4週齢の雄性SHRおよび対照Wistar-Kyotoラット (WKY)を、Ca負荷群と蒸留水投与群に分け、前者には3週間1.2%CaCl₂水溶液を、後者には同期間蒸留水を自由に飲水させた。血圧測定はtail-cuff法により行った。

上腸間膜動脈分離灌流標本はCastellucciらの方法を一部改変し、小腸を含めKrebs-Henseleit液にて毎分3 mlで定流灌流した。上腸間膜動脈起始部に挿入したカニューレより、0.5、1.0、2.0 μ g のノルエピネフリン (NE) をbolusに投与し、外因性NEに対する昇圧反応を観察した。血管床における細胞外Caへの依存度と、細胞内Ca貯蔵部位からのCaの動員の関与をみるため、①Caを加えずに2 mM EGTAを添加した灌流液にて灌流後、上腸間膜動脈分離灌流標本のNE昇圧反応への影響を観察し、②Ca-induced Ca releaseに関与する筋小胞体のCaチャンネルを抑制するryanodine (10^{-6} M) を、灌流液中に加え、上腸間膜動脈分離灌流標本のNE昇圧反応への影響を観察した。

結 果

Ca負荷によりSHRの血圧上昇は、有意に抑制され、3週間後の血圧は、蒸留水投与群の 183 ± 3 mmHgに対し経口Ca負荷群では 162 ± 3 mmHgと低かった。一方WKYでは蒸留水投与群、経口Ca負荷群の血圧はそれぞれ 145 ± 3 mmHg、および 153 ± 6 mmHgと有意差を認めなかった。

7週齢SHRのNE昇圧反応はWKYに比し亢進していた。SHRにおけるNE昇圧反応の亢進は、経口Ca負荷により抑制された。一方、WKYにおける昇圧反応は、経口Ca負荷により変化しなかった。Caを加えずに2 mM EGTA を添加した灌流液により灌流すると、NE昇圧反応はすべての群で有意に減弱し、特にSHRで著明であった。%減少率はSHRがWKYに比し有意に大きかったが、経口Ca負荷により昇圧反応の減少率は抑制された(図1)。また、ryanodineによりNE昇圧反応はすべての群で減弱したが、細胞外Ca除去による減少と異なり、その程度はSHRでは、対照WKYより小さく、%減少率はSHRが、WKYに比し有意に小であった。経口Ca負荷によりSHRにおける減少率はWKYのレベルまで増加した。一方、WKYでは経口Ca負荷による影響はみられなかった(図2)。

考 案

SHRでは、経口Ca負荷により血圧は有意に抑制された。SHRにおける血管性因子の変化については、上腸間膜動脈分離灌流標本を用いた成績より、血管反応性が亢進しており、血小板を血管平滑筋の細胞モデルとした検討から、細胞内遊離Ca濃度の増加も認められ、血管反応性の亢進に細胞内遊離Ca濃度上昇が関与している可能性を示してきた^{1,2)}。

今回のCa除去およびryanodineによる成績から、血管反応性を指標としてみると、SHRでは細胞外Caへの依存度が大きく、一方、Ca-induced Ca releaseは低下しており、血管床におけるCa動態の異常が示唆された。経口Ca負荷により、SHRでみられるNEに対する昇圧反応の亢進は抑制されたが、経口Ca負荷によりSHRでみられた細胞外Caへの依存性亢進が抑制され、ryanodineに感受性のあるCa-induced Ca releaseの低下が増大した。

以上より、SHRにおいて経口Ca負荷による血管反応性の低下の一部は、血管平滑筋における細胞内Ca調節機構の改善に起因する可能性が考えられる。

参考文献

- 1) Hano, T. et al.:Hypertension, 14:44-53, 1989.
- 2) Baba, A. et al.:Jpn Circ J, 51:1216-1222, 1987.

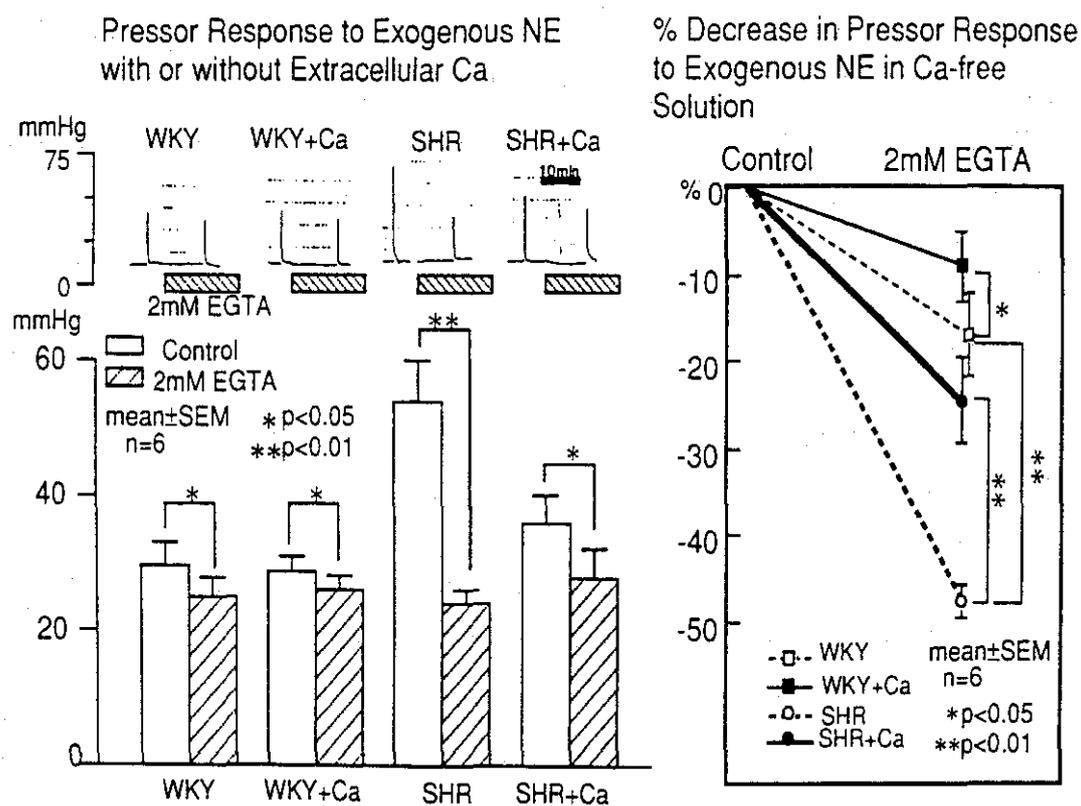


図1. Ca除去時の血管反応性に及ぼす影響

Pressor Response to Exogenous NE
with or without Ryanodine

% Decrease in Pressor Response
to Exogenous NE by Ryanodine

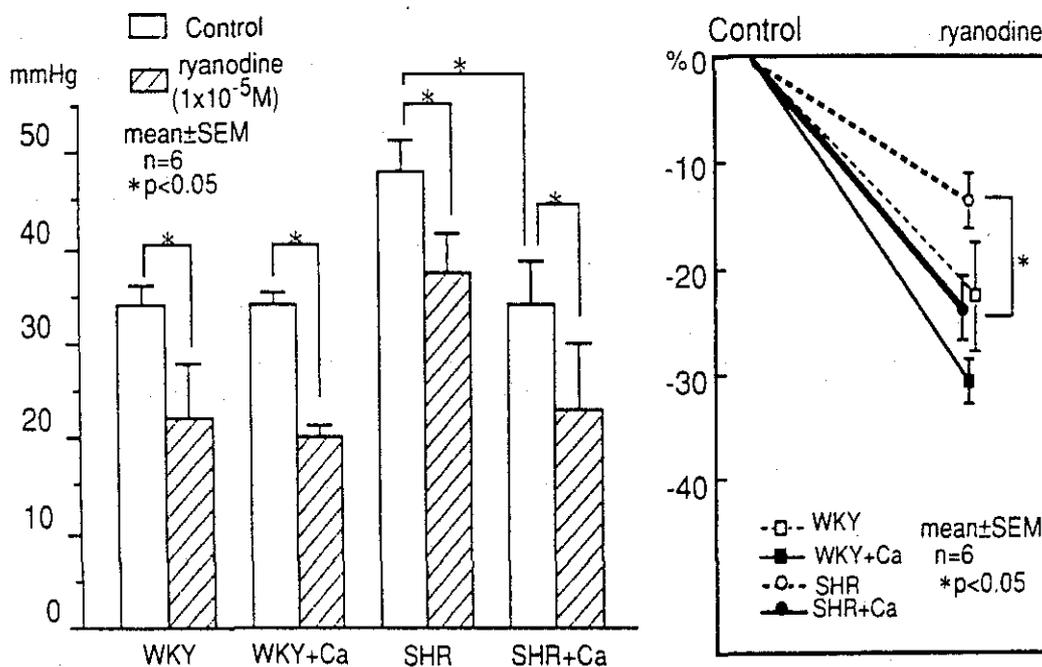


図2. Ryanodineによる血管反応性への影響

(2) 経口カルシウムの降圧作用機序における交感神経系の関与

尾 形 悦 郎
藤 田 敏 郎
小 野 步 之
安 藤 克 之
下 沢 達 雄
高 橋 克 敏

経口カルシウム負荷による降圧は食塩高血圧に対してより大きいことが知られている。

また食塩による血圧上昇には交感神経系の亢進が重要な役割を果たしていることが知られている。そこで、経口カルシウム負荷と交感神経系の関係について明らかにするために、食塩感受性モデルである幼弱SHRにおいて、経口カルシウム負荷が食塩摂取による交感神経系の亢進に与える影響について検討した。

方法としては、生後6週齢のSHRを1)普通食(0.66%NaCl)をあたえる群(Control群)、2)普通食に7.25%CaCl₂を添加した食事を与える群(Ca群)、3)普通食に7.34%NaClを添加した食事を与える群(Na群)、4)普通食に7.34%NaClと7.25%CaCO₃を同時に添加した食事を与える群(Na+Ca群)の4群に分け、それぞれ4週間飼育した後、観血法による平均血圧を測定した。次に、交感神経節遮断剤のヘキサメソニウムを投与した後の降圧度を交感神経活動の指標とし、経口カルシウム負荷が食塩摂取による交感神経系の亢進に与える影響について検討した。

その結果Na群はControl群に比し著明な昇圧を呈したが(162±3.3 mmHg、→210±4 mmHg)、経口Ca負荷はこれを有意に(P<0.01)抑制した(159±4 mmHg)。またヘキサメソニウムによる降圧度はNa群はControl群に比し有意に(P<0.01)大であり(39.6±1.9%→50.3±1.7%)、経口Ca負荷はこれを有意に(P<0.01)抑制した(41.1±2.7%)。以上より幼弱SHRは食塩感受性を呈しており、この機序には交感神経系の亢進が関与していた。食塩高血圧に対する経口Ca負荷による降圧作用機序には、この交感神経系に対する抑制作用が寄与していることが示唆された。