

食塩摂取の組織カテコラミンと運動機能に与える影響

	香川医科大学	細見弘
(共同研究者)	同	根木哲朗
	同	森田啓之
	同	陳慶輝
	同	西田育弘
	香川大学	岡田泰士

Effects of Salt Intake on Tissue Catecholamine Concentration and Physical Function

by

Hiroshi Hosomi

Kagawa Medical School, Department of Physiology

Tetsurou Negi

Kagawa Medical School, Sports Medicine

Hironobu Morita, Quihui Chen, Yasuhiro Nishida

Kagawa Medical School, Department of Physiology

Yasushi Okada

Kagawa University, Faculty of Education

ABSTRACT

The purpose of the study was to define effects of salt intake on tissue catecholamine concentration and physical function. Dahl salt-sensitive rats (DSS) and Dahl salt-resistant rats (DSR) were fed 0.4 or 8% salt food from 5 weeks old, of which tissue noradrenalin concentration (tNA) of 16 organs were analyzed. tNA markedly decreased in DSS with 8% salt food, and there were large organ differences in decrease of tNA in response to high salt intake. To study whether baroreceptor reflex plays

a role in a salt-induced decrease of tNA, we repeated the same experiment on DSS and DSR with sinoaortic denervation and found that tNA did not decrease in response to high salt intake.

Thus, the baroreceptor reflex may be involved in the salt-induced decrease of tNA by suppressing a noradrenalin production. To determine whether the salt-induced decrease of tNA is a common phenomenon also to fish, tNA of 15 organs of sea, estuary and river salmons were analyzed, tNA of sea salmon were lower than river salmon. Therefore, the salt-induced decrease of tNA is common even to fish. To study the effect of high salt intake on physical function, daily and cumulative movements were measured on rats with and without infusion of 0.9 or 9 % NaCl solution into the portal vein (PV) or inferior vena cava (IV). Intra-PV and-IV infusions of 9 % NaCl significantly suppressed rat's movements. These results allow us to conclude that the high salt intake significantly decreased tNA and movement.

要 旨

生命維持に不可欠な NaCl 摂取の組織カテコラミン濃度 (tNA) と運動機能に対する影響を調べた。塩感受性ラット (DSS) と非感受性ラット (DSR) を正常食 (0.4%食塩含有) あるいは高食塩食 (8%食塩含有) にて飼育し, tNA の変化を測定した。DSS の tNA は, 8%食塩食にて顕著に低下した。tNA の低下に臓器間格差があった。この低下に対する圧受容器反射の関与を調べるため, 圧受容器を除神経した後, 同様の実験を行った。圧受容器の除神経により, 8%食塩食摂取による tNA の減少は見られなくなった。

塩摂取に伴う tNA の減少が, 哺乳動物のみに見られる現象か否かを調べるため, 海, 河口と川に遡上したサケの tNA を測定した。川のサケの tNA は顕著に上昇した。高食塩摂取の運動機能に対する影響を調べた。高食塩摂取により運動量は減少し, 体重も減少した。摂取量は減少しなかったため, 体重の減少は腸管からの吸収抑制による。以上より, 高食塩食は tNA を低下させ運動量を

減少させる。

緒 言

人体の構成を科学的に分析すると, 若くてあまり脂肪太りでない成人では, おおよそ水分67.9%, 蛋白質14.4%, 脂肪12.5%, 無機質4.8%, 炭水化物0.4%である。蛋白質は細胞の主成分であり無機質は骨に大部分含まれ, 膠質の有機固形物のほかはすべて体内の水分に溶けて存在する。体重の15~20%の水分は細胞外にあってこれを細胞外液といい, 残りの水分を細胞内液という。両者を総合して体液という¹⁾。

生命活動の最小単位である細胞は, 細胞内液をうちに有し, 細胞膜を介して細胞外液でその周囲が取り囲まれている。細胞内液と細胞外液の組成は大きく異なっている。最も顕著な差は Na^+ と K^+ , Cl^- と有機酸根の差である。すなわち, Na^+ と Cl^- は細胞外液中に多く細胞内液中に少ない。一方, K^+ と有機酸根は細胞外液中に少なく細胞内液中に多い。細胞内外のイオンの差は, 興奮性細胞の場合には興奮性の維持に重要である。また,

浸透圧を決定し細胞の大きさの決定に関与する。したがって、細胞内外のイオンの濃度差を維持することが、正常な生命活動の維持に重要である。細胞内液の組成は細胞外液の組成の影響を受けるので、細胞外液の組成の調節がまず重要である。

細胞外液の組成は、種々の原因によって変化し、その変化は生体の機能に影響する。たとえば、運動をすると大量の汗を分泌し、汗とともに水分と NaCl を喪失する。喪失した水分と NaCl の補給は、通常は水分と食塩の経口摂取によって補われる。摂取した水分と食塩の量は腸管より吸収され、体循環血中に入る前に腸管の中にある Na⁺ と K⁺ の濃度受容器や肝門脈領域に存在する Na⁺ 濃度受容器によって測定され、それぞれ求心性腸間膜神経活動、あるいは求心性肝臓神経活動に変換される。その信号は中枢に送られ、反射的に腎神経活動を抑制、あるいは迷走神経活動を促進して、腎臓からの Na⁺ の排泄促進、あるいは腸管からの Na⁺ の吸収抑制を起こす。これらの反射はその受容器と効果器の関係から肝腎反射²⁾、肝腸反射³⁾、腸腎反射⁴⁾ と名付けられている。これらの反射は、腸管内あるいは門脈内の Na⁺ 濃度の上昇を感知して、仮にこの上昇が持続するとして近い将来起こるであろう体循環系の Na⁺ 濃度の上昇を予測し、この状態が好ましくないならば、それを是正すべく、あらかじめ働き始めるのである。

したがって、この反射が働き始めるときには、まだ体循環血中の Na⁺ 濃度の上昇は起こっていない。こうした動作様式であるので、これらの反射系を予測制御系（あるいはネガティブ・フィードフォワード調節系）と考えた⁵⁾。予測制御系は、調節力は大きく調節速度は速い。しかし、調節誤差は大きいという欠点を有している⁶⁾。ここで生じた誤差は、従来より知られている腎機能を調節するネガティブ・フィードバック調節系によって補正されている⁷⁾。したがって、予測制御系とネガティブ・フィードバック調節系とは相

互に相補的に協同している。

塩感受性動物では、経口的に多くの食塩を摂取すると組織のノルアドレナリン濃度 (tNA と略す) が減少すると報告されている^{8~10)}。今、運動によって喪失した NaCl を補うため、経口的に食塩を摂取すると同様の現象が起こり、運動機能に影響を与える可能性がある。この現象の機序の解明を行うため以下の実験を行った。A) 高食塩食摂取によってのみ tNA が減少し、正常食塩食によっては減少しないか否かを調べるため、正常ラットに正常食塩食と高食塩食を与え、各組織の tNA の変化を測定した。さらに、塩感受性ラットにのみ見られる現象か否かを調べるため、塩感受性ラットについても実験した。B) この現象に対する圧受容器反射系の役割を調べた。C) この現象が哺乳類のみに見られる現象か否かを調べるため、海、河口ならびに川の上流へ遡上したサケについて調べた。D) 高食塩食摂取による tNA の変化が運動機能に与える影響を調べた。

1. 研究方法

1.1 実験 A

塩の摂取による tNA の低下に塩感受性に関与しているか否か、さらに加齢の影響が存在するか否かを確かめるため、以下の実験を計画した。動物には、Dahl 塩抵抗性ラット (DSR または DR と略す) と Dahl 塩感受性ラット (DSS または DS と略す) を用いた。生後 1 週齢より飼育を開始し、5 週齢よりそれぞれ 0.4% 食塩食群と 8% 食塩食群の 2 群に分け 11 週齢まで飼育した。1, 3, 5, 7, 9, 11 週齢で屠殺し、15 臓器 (心臓、腎臓、大動脈、脾臓、胃、空腸、回腸、結腸、肺、肝臓、筋、骨、大脳、唾液腺、膵臓) の tNA を HPLC にて測定した。

1.2 実験 B

食塩摂取による tNA の低下が、血圧上昇に伴う圧受容器反射の影響で tNA が減少したのか否

かを調べた。5週齢の DSR と DSS を用い、各群の半数のラットの頸動脈洞神経と大動脈神経を切断 (SAD) し、残りのラットはコントロール (SHAM) とした。その後9週齢まで0.4%食塩食と8%食塩食にて飼育し、屠殺し、15臓器の tNA を測定した。

1.3 実験 C

北海道漂津の沖で獲得した海のサケ、河口付近で捕獲した河口のサケ、漂津川上流にて捕獲した川のサケについて15臓器の tNA を測定した。

1.4 実験 D

DSS の静脈内あるいは門脈内に、0.9% NaCl 溶液を0.5ml/h の速度で5日間持続注入し、その後7日間9% NaCl 溶液を0.5ml/h の速度で持続注入した。その間の水摂取量、食塩水摂取量、塩バランスと運動量の変化を測定した。

2. 研究結果

2.1 実験 A

図1には1週齢の DSS と DSR の tNA を示している。おおよそ、DSR が DSS に比較して高かった。図2には5週齢の結果を示している。1週齢

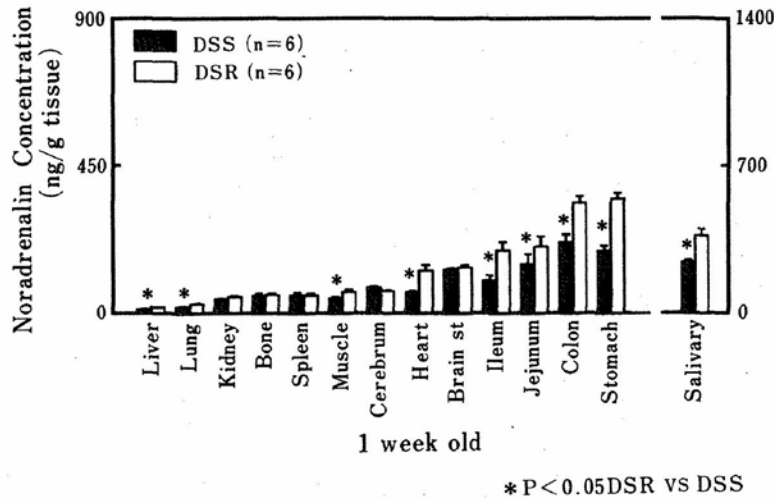


図1 1週齢の Dahl 塩感受性ラット (DSS) と Dahl 塩非感受性ラット (DSR) の組織カテコラミン濃度の比較

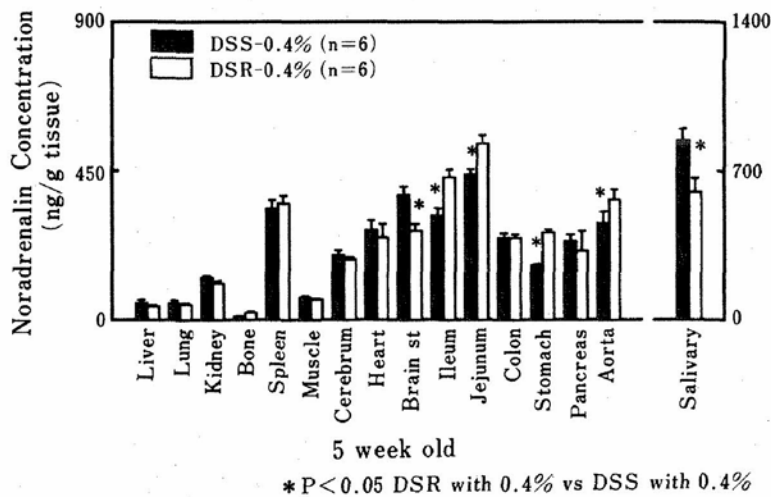


図2 5週齢の Dahl 塩感受性ラット (DSS) と Dahl 塩非感受性ラット (DSR) の組織カテコラミン濃度の比較

に比較し、5週齢の方が高かった。11週齢(図3)では、DSRの方がDSSよりもほとんどのtNAは高かった。この変化を臓器別に見ると、心臓と腎臓(図4)は離乳(3週)まで上昇し、それ以後DSR-0.4の群はそのレベルを維持し、DSR-8の群はやや低下、DSS-0.4の群は低下、DSS-8の群では著名に低下した。

大動脈、胃、空腸、脾臓、回腸、結腸(図5)では、DSRは0.4と8の間に差はなく、これらよりDSS-0.4と8の間に差はなく、これらよりDSS-0.4は低下し、DSS-8はさらに低下した。膵臓(図6)はDSR-0.4、DSR-8、DSS-0.4

には差がなく、DSS-8のみ低下した。肺、筋、大脳、肝臓、骨、唾液腺(図7)では4群間に差はなかった。血圧と心拍数(図8)はDSS-8が顕著に増加した。他の群の血圧は、5週齢の血圧よりもやや上昇したに過ぎなかった。体重変化(図9)を観察すると、DSS-8とDSR-8の体重増加がやや悪かった。

2.2 実験B

SHAM-DR(図10)では8%と0.4%の間に大きな差はなかった。しかし、SHAM-DS(図11)では心臓、腎臓、大動脈、胃、空腸、回腸、結腸、脾臓、膵臓で0.4%の方が高く8%の方が低かっ

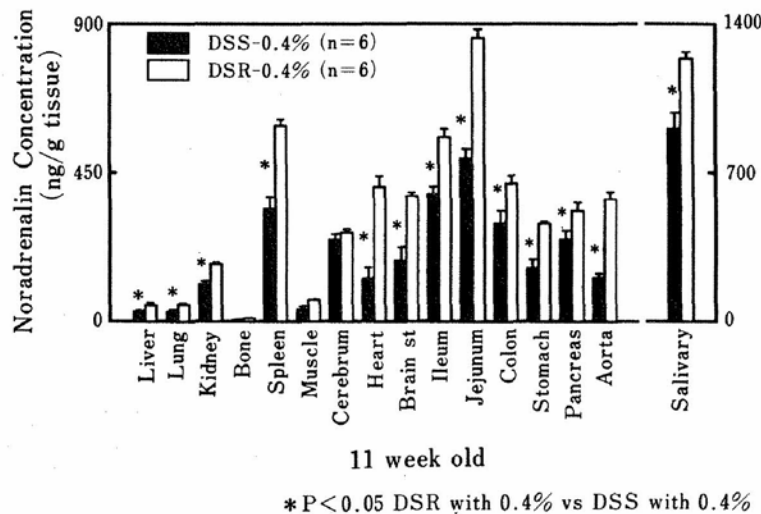


図3 11週齢の Dahl 塩感受性ラット (DSS) と Dahl 塩非感受性ラット (DSR) の組織カテコラミン濃度の比較

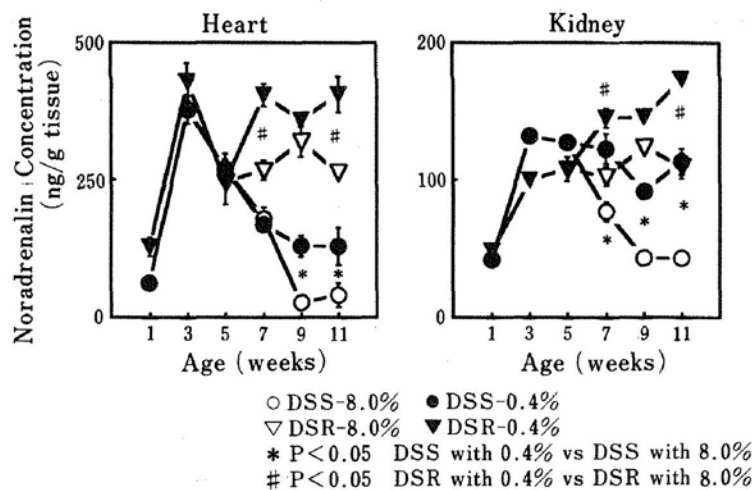


図4 Dahl 塩感受性ラット (DSS) と Dahl 塩非感受性ラット (DSR) の心臓と腎臓の組織カテコラミン濃度に対する高食塩摂取の影響

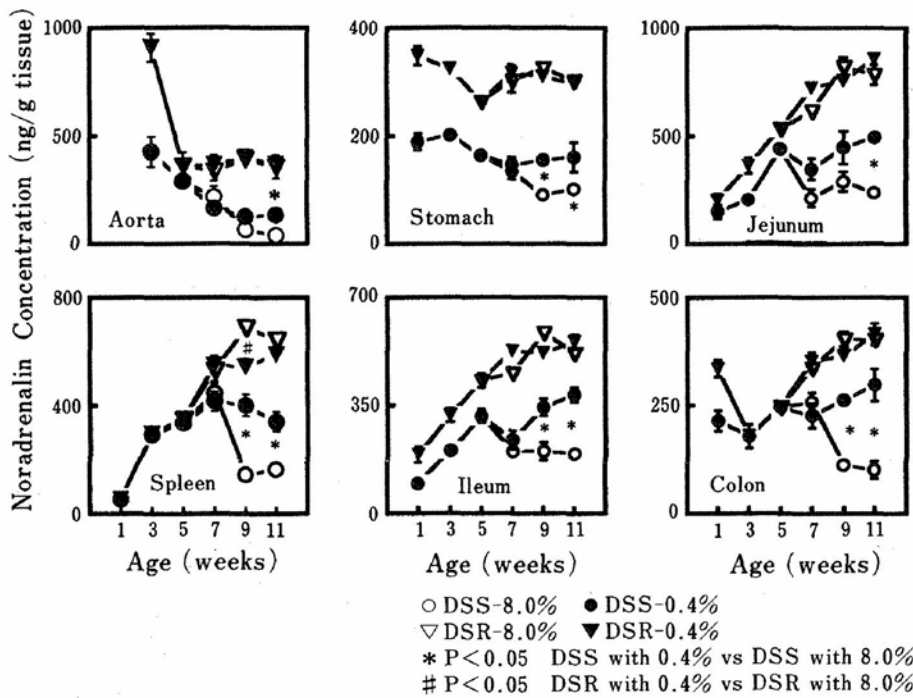


図5 Dahl 塩感受性ラット (DSS) と Dahl 塩非感受性ラット (DSR) の大動脈, 胃, 空腸, 脾臓, 回腸, 結腸の組織カテコラミン濃度に対する高食塩摂取の影響

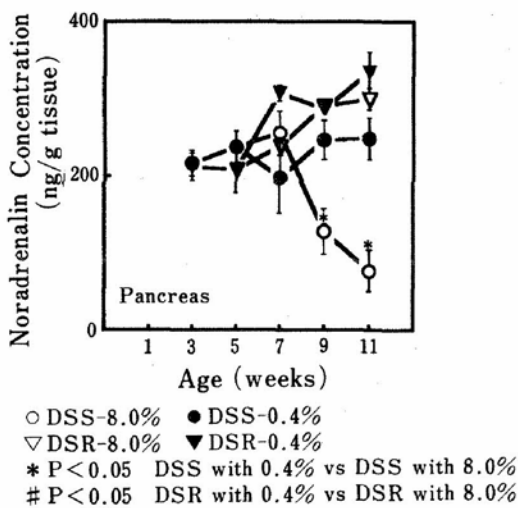


図6 Dahl 塩感受性ラット (DSS) と Dahl 塩非感受性ラット (DSR) の膵臓の組織カテコラミン濃度に対する高食塩摂取の影響

た. SAD-DS (図12) では腎臓, 胃, 大脳のみで0.4%の方が8%よりも高かった. その他の臓器では, ほとんど差がなかった.

2.3 実験C

血漿 Na 濃度と浸透圧 (図13) は海で高く, 河口と川で低かった. tNA (図14) は, 多くの臓器で海と河口が低く川は高かった. 血漿ノルアドレナリン (図15) は tNA とは逆で, 海と河口が高く川は低かった. サケが川に遡上するのは, 生殖行動のためであるので性差が存在するか否かを調べた. 海 (図16) では, 大動脈と肝臓でのみメスがオスよりも有意に高かった. その他の臓器では性差はほとんどなかった. しかし, 河口 (図17) では胃, 空腸, 結腸の消化器と筋, 心臓, 大動脈と生殖器においてメスがオスよりも高かった. 川 (図18) で, 多くの臓器でメスがオスよりも高かった.

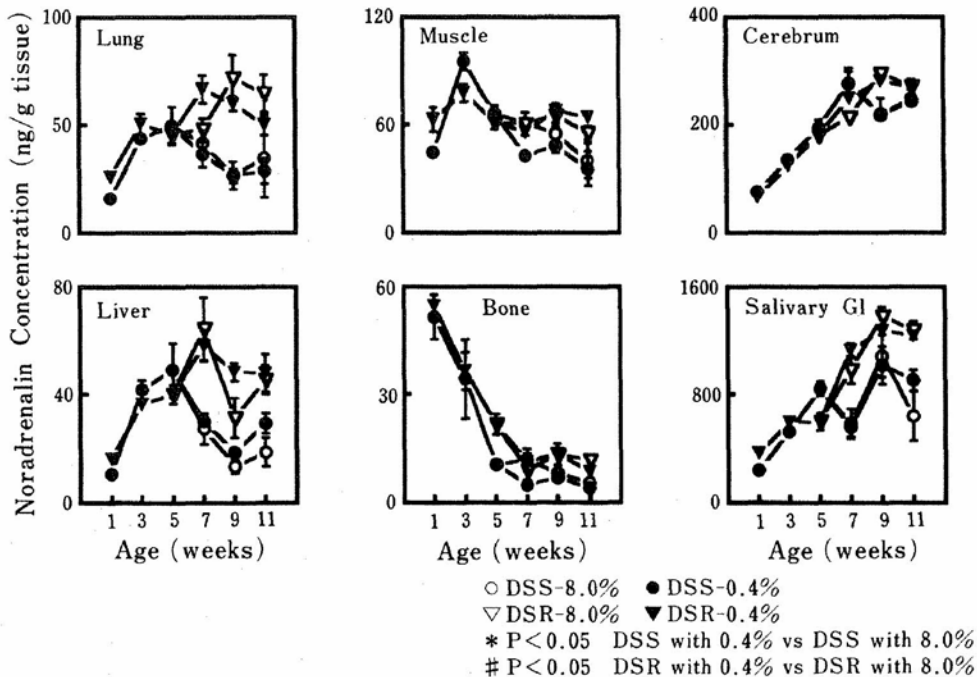


図7 Dahl 塩感受性ラット (DSS) とDahl 塩非感受性ラット (DSR) の肺, 筋, 大脳, 肝臓, 骨, 唾液腺の組織カテコラミン濃度に対する高食塩摂取の影響

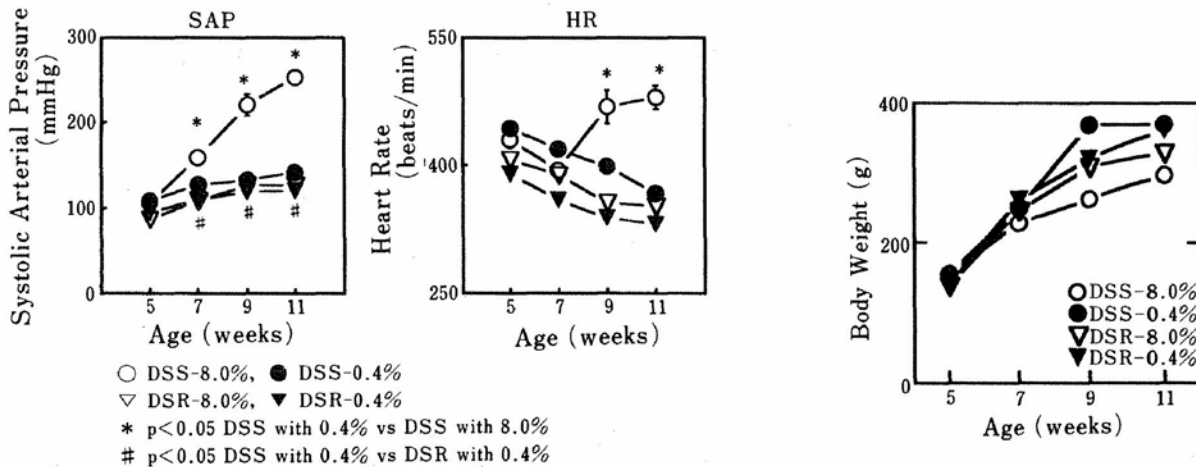


図8 Dahl 塩感受性ラット (DSS) と Dahl 塩非感受性ラット (DSR) の血圧と心拍数に対する高食塩摂取の影響

図9 Dahl 塩感受性ラット (DSS) と Dahl 塩非感受性ラット (DSR) の体重に対する高食塩摂取の影響

2.4 実験D

図9に示したとおり, 高食塩の摂取によって体重増加が悪かった. この原因として食餌摂取量の低下, 食物吸収の低下, 運動高進によるエネルギー代謝の高進等が考えられる. 実験Aの結果(図なし)より餌の摂取量には差がなかったため, 吸収の低下と運動高進が考えられた. 本研究では, 高

食塩を与え運動量が増加するか否かを調べた. 図19に示すとおり水摂取量には差はなく食塩水の摂取量はPVに比べIVの場合大きく増加した. しかし, Naバランスには差がなかった. 運動量(図20)は, 一日運動量も累積運動量にも差がなかった.

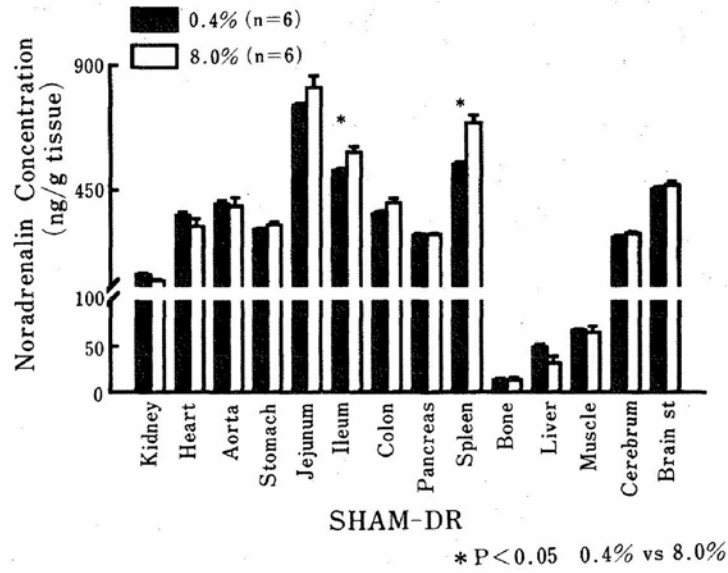


図10 Dahl 塩非感受性ラット (DR) の組織カテコラミン濃度に対する高食塩摂取の影響

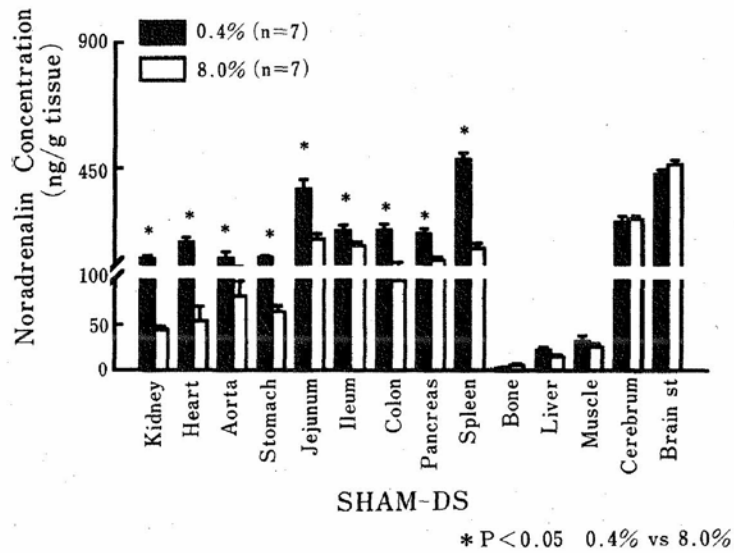


図11 Dahl 塩感受性ラット (DS) の組織カテコラミン濃度に対する高食塩摂取の影響

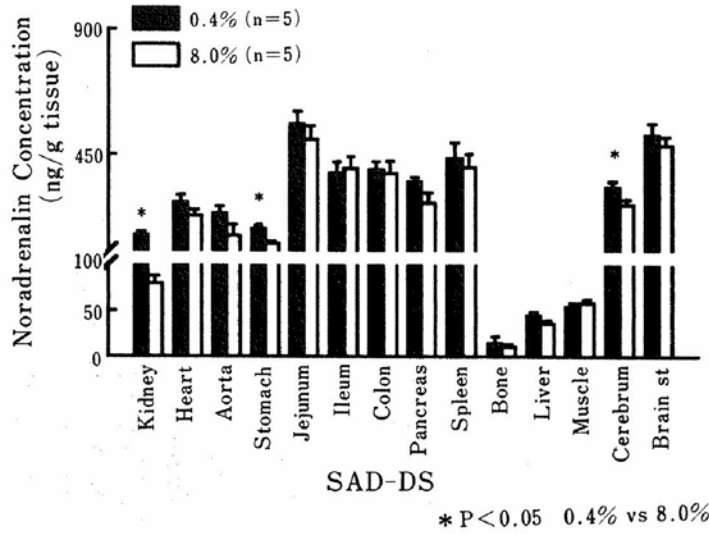


図12 圧受容器を除神経した Dahl 塩感受性ラット (DS) の組織カテコラミン濃度に対する高食塩摂取の影響

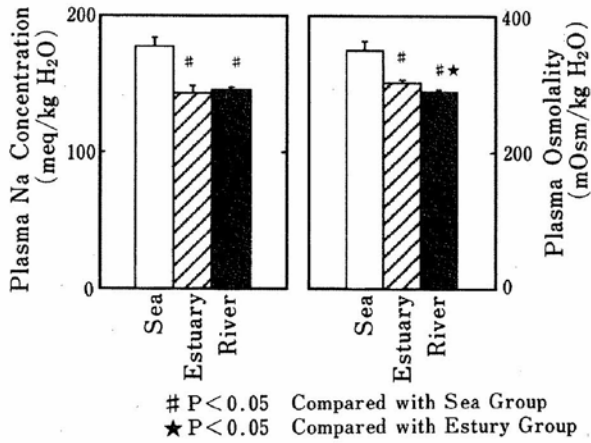


図13 海, 河口と川のサケの血漿 Na 濃度と浸透圧

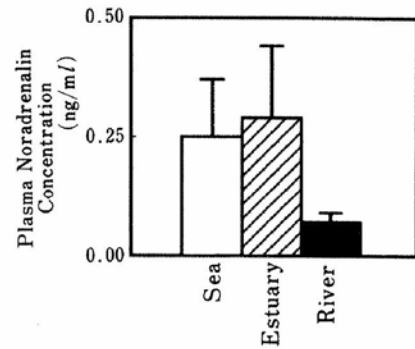


図15 海, 河口と川のサケの血漿カテコラミン濃度の比較

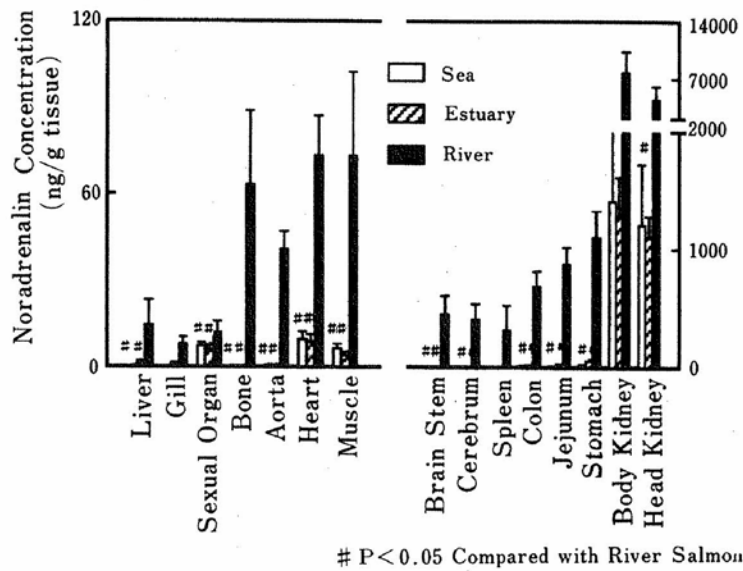


図14 海, 河口と川のサケの組織カテコラミン濃度の比較

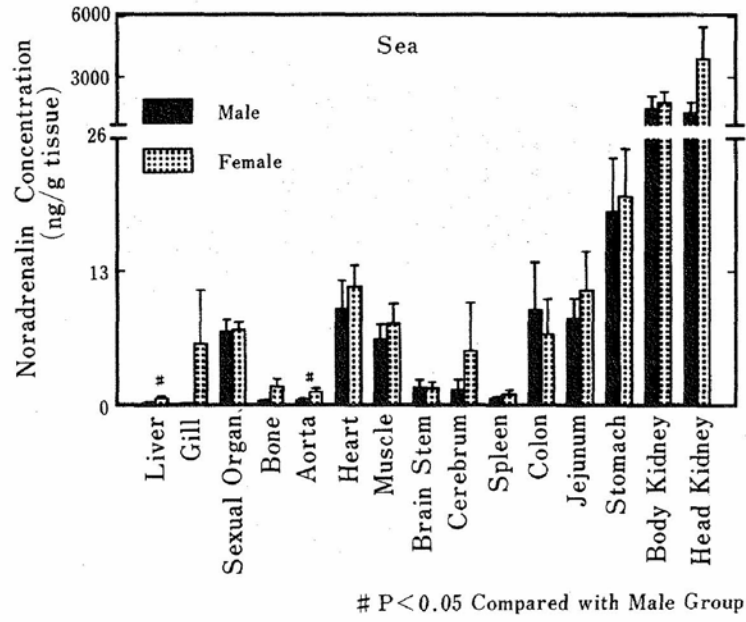


図16 海のサケの組織カテコラミン濃度の性差

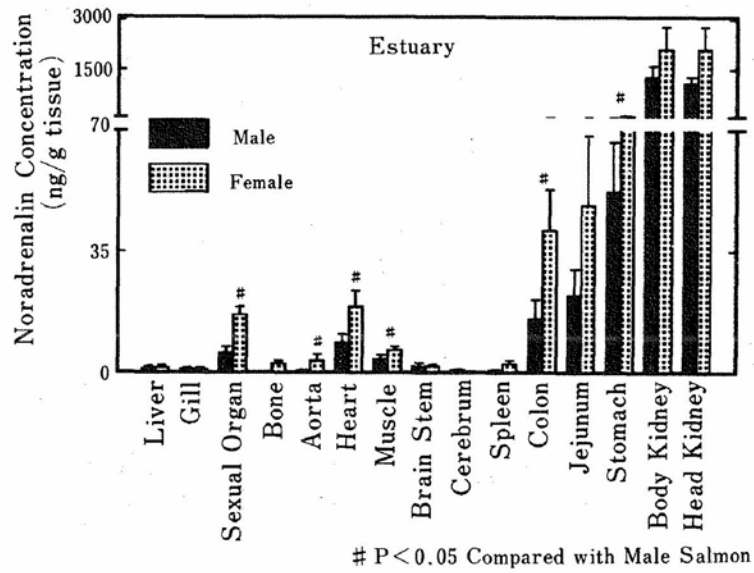


図17 河口のサケの組織カテコラミン濃度の性差

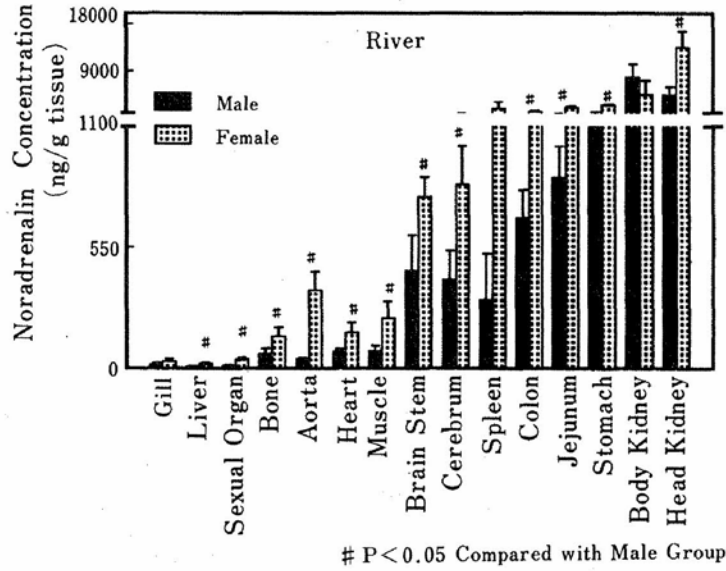


図18 川のサケの組織カテコラミン濃度の性差

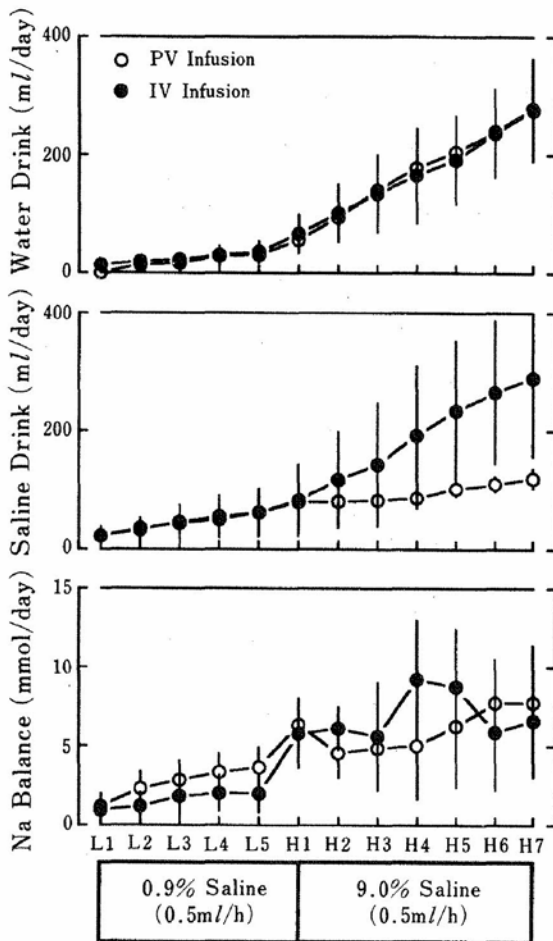


図19 Dahl 塩感受性ラットの水飲み、塩水飲み、Na バランスに対する0.9%または9% NaCl 溶液の門脈内あるいは静脈内注入の影響

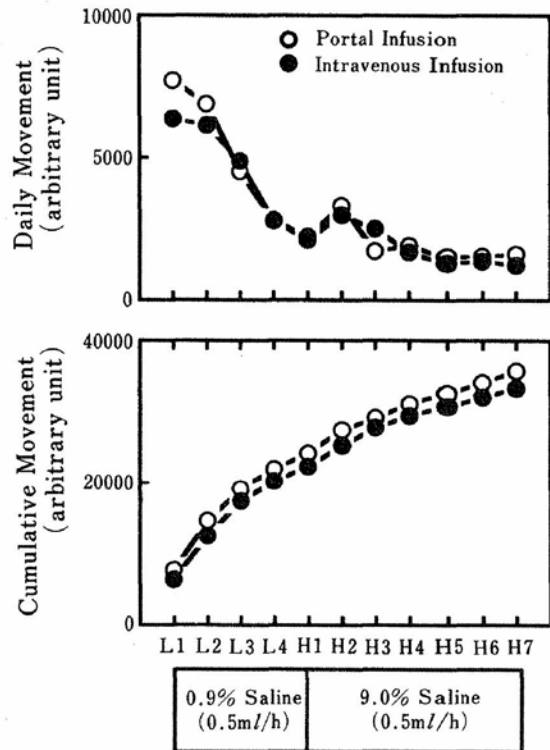


図20 Dahl 塩感受性ラットの1日運動量と積算運動量に対する0.9%または9% NaCl 溶液の門脈内あるいは静脈内注入の影響

3. 考 察

本研究により、I) 塩の多量摂取は組織ノルアドレナリン濃度 (tNA) を低下させる II) 圧受容器を除神経はtNAの低下を抑制する III) 高食塩摂取は体重増加を抑制する IV) 高食塩摂取は運動量を減少させる V) 臓器ごとに塩感受性が異なる VI) 加齢により tNA は増加するなどの結果を得た。

高食塩食による tNA の低下は塩感受性ラットで顕著であった。また、圧受容器を除神経¹¹⁾すると、塩感受性ラットにおいても tNA の低下は見られなくなった。したがって、塩摂取により血圧が上昇し、圧受容器反射を介して末梢でのノルアドレナリン合成の抑制と分泌促進をしているのであろう。

1週齢のラットの tNA は低い。胎児は、塩を含んだ羊水を飲み・代謝しているので、高食塩食を摂取しているのに等しく、tNA が低下したものと考えられる。また、海水中で生活している海のサケの tNA が低く、塩を含まない川の水を摂取している川のサケでは tNA が高くなる¹²⁾。これらは、すべて、同様な機序によるものであろう。

正常食塩食を摂取した DSR では加齢とともに tNA が上昇した¹³⁾。高食塩摂取による tNA の低下に臓器差が見られる。すなわち、心臓と腎臓は正常食塩食と考えられている0.4%食塩食でも、塩感受性ラットで tNA が低下する。また、塩抵抗性ラットでも8%食塩食では tNA は低下する。これらの臓器は「高度塩感受性臓器」と呼べる¹⁴⁾。大動脈、脾臓、胃、空腸、回腸、結腸は塩抵抗性ラットでは塩の影響が見られない。しかし、塩感受性ラットでは0.4%食塩食でもやや tNA が低下し、8%では明らかに低下する。これらの臓器を「中等度塩感受性臓器」と呼ぶ。

膵臓は、塩感受性ラットが8%食塩食を摂取した場合にのみ低下し「低度塩感受性臓器」とする。

肺、筋、大脳、肝臓、骨、唾液腺などはまったく低下しない。これらの臓器を「非塩感受性臓器」とする。臓器差は、臓器に投射している神経支配の程度によると考えられる。

高食塩摂取により運動量は減少した。しかし摂取量は低下しなかった。したがって、腸管からの吸収抑制によるものと考えられる。

9% NaCl 溶液を門脈内に入れると、食塩水の摂取が増加する。通常、経口で塩を取るとまず門脈内の NaCl 濃度が上昇し、次いで体循環系が上昇する。したがって、体循環系の方が門脈より高くなることはあり得ないのである。これを解消するためには、経口的に NaCl を摂取し、門脈血 Na 濃度を上昇させなければならない。このように、門脈内と体循環系のナトリウム濃度差を測定する系が存在すると考えられる。

4. 結 論

- I) 高食塩摂取は組織ノルアドレナリン濃度を低下させる。
- II) 塩感受性は臓器レベルで見られる。
- III) 高食塩摂取は運動量を減少させる。

文 献

- 1) 吉村壽人, 岩瀬善彦, 川上正澄: 医科生理学要綱, 南江堂, 30, (1979)
- 2) Morita, H., Ishiki, K., Hosomi, H.; Effects of hepatic NaCl receptor stimulation on renal nerve activity in conscious rabbits, *Neurosci. Lett.*, **123**, 1-3 (1991)
- 3) Morita, H., Ohyama, H., Hagiike, M., Horiba, T., Miyake, K., Yamanouchi, H., Matsushita, K., Hosomi, H.; Effects of portal infusion of hypertonic solution on jejunal electrolyte transport in anesthetized dogs, *Am. J. Physiol.*, **259**, R1289 (1990)
- 4) Takeda, T., Morita, H., Hosomi, H.; Intraluminal NaCl elicits jejuno-renal reflex, *J. Auton. Nerv. Syst.* (in press) (1996)

- 5) Hosomi, H., Morita, H. ; Roles of hepato-renal and hepato-intestinal reflexes in Na⁺ homeostasis, News in Physiological Sciences, in press (1996)
- 6) 細見 弘, 生体機能の予測制御, 循環器科, 39 (3), 印刷中 (1996)
- 7) Guyton, A. C. ; Text Book of Medical Physiology 5th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia (1976)
- 8) De Champlain, J. et al. ; Interrelationships of sodium intake, hypertension, and norepinephrine storage in the rats, *Circ. Res.*, 24/25 (suppl 1), I-75-I-92 (1969)
- 9) Genain, C. P. et al. ; Failure of salt loading to inhibit tissue norepinephrine turnover in prehypertensive Dahl salt-sensitive rats, *Hypertension*, 12, 568-573 (1988)
- 10) Saavedra, J. M. et al. ; Increased adrenal catecholamines in salt-sensitive genetically hypertensive Dahl rats, *Am. J. Physiol.*, 245, H 762-H 766 (1983)
- 11) J. D. Peuler, K. P. Pastel, D. A. Morgan, C. A. Whiteis, D. D. Lund, B. J. Pardini, P. G. Schmid ; Altered peripheral noradrenergic activity in intact and sinoaortic denervated Dahl rats, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67 (5), 442-449 (1967)
- 12) R. Floysand, G. Serck-Hanssen ; Determination of tissue content of catecholamines in Atlantic salmon (*Salmo salar*) : a comparison of HPLC-EC and the trihydroxyindol fluoremetric method, *Comp. Biochem. Physiol. C.* 99 (3), 457-462 (1991)
- 13) Gey, K. F. et al. ; Variation of the norepinephrine metabolism of the rat heart with age, *Gerontologia*, 11, 1-6 (1965)
- 14) Q. H. Chen, H. Morita, Y. Nishida, H. Hosomi ; Effects of high salt diet on tissue noradrenalin concentrations in Dahl-salt-resistant and-sensitive rats, *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.*, 22 (suppl. 1), 209-211 (1995)