

論 文 内 容 要 旨

題目 The accumulation of brain water-free sodium is associated with ischemic damage independent of the blood pressure in female rats  
(雌性ラットにおいて脳内の水分子を伴わないNa<sup>+</sup>貯留は血圧とは独立して虚血性脳損傷に関連する)

著者 Manabu Sumiyoshi, Keiko T. Kitazato, Kenji Yagi, Takeshi Miyamoto, Yoshitaka Kurashiki, Nobuhisa Matsushita, Tomoya Kinouchi, Kazuyuki Kuwayama, Junichiro Satomi, Shinji Nagahiro  
平成 27 年 8 月 発行 Brain Research 第 1616 号 (2015)  
37 ページから 44 ページに発表済

内容要旨

閉経後の女性は脳梗塞発症の危険が高まり、高齢になるにつれ男性より重症化する傾向がある。神経保護作用を有するエストロゲンの欠乏が主な原因と考えられている。また、血圧の塩分感受性にも性差があり、女性は男性と比較して食塩摂取による血圧上昇を起こしにくく、renin-angiotensin-aldosterone系の性差が関連している可能性がある。このため、女性では塩分制限など脳梗塞危険因子の管理がなされていない場合も多い。

一般に体内に取り込まれたNa<sup>+</sup>は水分子とともに移動し、多量の塩分摂取による血管内の容量増大を介して血圧が上昇するとされてきた。近年、新たな概念としてwater-free Na<sup>+</sup>(水分子を伴わないNa<sup>+</sup>)が皮下組織などに貯留していることが提唱され、これが血圧と関係すると考えられている。

我々の研究グループはエストロゲン欠乏雌性ラットに塩分負荷を組み合わせると脳動脈瘤形成が増加するが、この脳動脈瘤形成は血圧上昇とは必ずしも相関せず、脳動脈壁のNa<sup>+</sup>排出ポンプの機能低下によるwater-free Na<sup>+</sup>貯留と関係していることを新たに示した。一方、water-free Na<sup>+</sup>貯留と虚血性脳血管障害との関連は不明である。

本研究では7週齢雌性Wistarラットを卵巣摘出の有無で2群に分け、9週齢から高塩食(8% NaCl含有)を与えるか否かで計4群に分けた。高塩食投与の有無で2群に分けた同年齢の雄性ラットと共に、2週間の食塩負荷の血圧への影響、体内および脳内のNa<sup>+</sup>および水分含量を調べた。また、Na<sup>+</sup>輸送に関わる分子の発現や一過性中大脳動脈閉塞による脳梗塞体積を計測し、water-free Na<sup>+</sup>貯留との関係を解析した。さらに卵巣摘出および高塩食を与えた雌性ラットに

様式(8)

ミネラルコルチコイド受容体(MR)阻害剤エプレレノン(EPL, 100mg/kg/day)を予防投与した影響を評価した。結果は以下のごとくである。

- 1) 雄性ラットの血圧は高塩食で上昇し( $P < 0.01$ )、体内水分含量の上昇と関連したが、雌性ラットでは卵巣摘出、高塩食とも血圧への影響はみられなかった。
- 2) 脳内  $\text{Na}^+$ 含量は雌雄とも高塩食により増加がみられた( $P < 0.05$ )。雌性ラットでは卵巣摘出のみで脳内  $\text{Na}^+$ 含量が増加し、高塩食ではさらに増加した。脳内水分含量は雌雄とも高塩食や卵巣摘出による影響はみられなかった。
- 3) 脳内 water-free  $\text{Na}^+$ 貯留を表す脳内  $\text{Na}^+/\text{water}$ 比と皮質梗塞サイズは雌雄とも正の相関を示した。
- 4) 高塩食により脳内  $\text{Na}^+$ 流入関連分子(NHE1, NKCC1, NCX)および MR の発現が増加した( $P < 0.05$ )。卵巣摘出により  $\text{Na}^+$ 排出ポンプである  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 1  $\alpha$  3 (ATP1  $\alpha$  3)の発現が低下し( $P < 0.05$ )、高食塩食によりさらに低下した。
- 5) EPL の虚血誘導前投与により脳内  $\text{Na}^+/\text{water}$ 比や MR 発現が低下、ATP1  $\alpha$  3 の発現が増加し、皮質梗塞サイズは減少した( $P < 0.01$ )。

以上、卵巣摘出による脳内  $\text{Na}^+$ 排出ポンプの機能低下および高塩食による MR 活性化や  $\text{Na}^+$ の流入に関わる分子の発現上昇は脳内 water-free  $\text{Na}^+$ 貯留に関与していると考えられ、脳内 water-free  $\text{Na}^+$ 貯留は血圧と独立して虚血性脳損傷を増悪させることを明かにした。血圧上昇が見られない場合でも脳内 water-free  $\text{Na}^+$ 貯留を減少させる治療は虚血性脳損傷縮小に有用と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1261号	氏名	住吉 学
審査委員	主査 佐田 政隆 副査 玉置 俊晃 副査 西村 匡司		

題目 The accumulation of brain water-free sodium is associated with ischemic damage independent of the blood pressure in female rats

(雌性ラットにおいて脳内の水分子を伴わない Na<sup>+</sup>貯留は血圧とは独立して虚血性脳損傷に関連する)

著者

Manabu Sumiyoshi, Keiko T. Kitazato, Kenji Yagi, Takeshi

Miyamoto, Yoshitaka Kurashiki, Nobuhisa Matsushita, Tomoya

Kinouchi, Kazuyuki Kuwayama, Junichiro Satomi, Shinji Nagahiro

平成 27 年 8 月発行 Brain Research 第 1616 号 37 ページから  
44 ページに発表済

(主任教授 永廣 信治)

要旨

更年期女性は男性より脳梗塞が重症化しやすく、神経保護作用を有するエストロゲン欠乏が一因と考えられている。一方、高血圧は脳梗塞の危険因子とされている。血圧上昇は塩分過剰摂取により Na<sup>+</sup>が水分子とともに組織や血管内に移動し、貯留するためと一般に考えられている。これに対し近年、水分子を伴わない Na<sup>+</sup> (water-free Na<sup>+</sup>) の貯留が病態に関与することも報告されている。しかし脳梗塞における water-free Na<sup>+</sup>貯留の意義はいまだ不明である。

申請者らはエストロゲン欠乏や高塩食が血圧や water-free Na<sup>+</sup>貯留に与える影響および虚血性脳損傷との関連を調べた。本研究では卵巣摘出(エストロゲン欠乏)Wistar ラットに高塩食を与え、血圧と体内および脳内の Na<sup>+</sup>および水分含量への影響と Na<sup>+</sup>輸送に関わる分子の発現を調べた。また一過性中大脳動脈閉塞による脳

梗塞体積と water-free Na<sup>+</sup>貯留との関係を標準食あるいは高塩食を与えた雌雄ラットで比較した。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) 雄性ラットでは高塩食により血圧が上昇したが、雌性ラットでは高塩食もしくは卵巣摘出による血圧上昇はなかった。
- 2) 高塩食により雌雄とも脳内 water-free Na<sup>+</sup>量が増加し、雌性ラットでは標準食でも卵巣摘出すると脳内 water-free Na<sup>+</sup>量が増加した。
- 3) 脳内 water-free Na<sup>+</sup>貯留と皮質梗塞サイズは、両性ともに正の相関を示した。
- 4) 高塩食により Na<sup>+</sup>流入関連分子およびミネラルコルチコイド受容体 (MR) の発現が脳内で増加し、卵巣摘出により Na<sup>+</sup>排出ポンプである Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase 1 $\alpha$ 3 の発現が脳内で低下した。
- 5) 卵巣摘出に加え高塩食を与えた雌性ラットに MR 阻害剤エプレレノンを予防投与すると、Na<sup>+</sup>輸送関連分子の発現を改善し、water-free Na<sup>+</sup>貯留や皮質梗塞サイズを減少させた。

以上から、エストロゲン欠乏や高塩食は Na<sup>+</sup>輸送関連分子や MR を介して脳内 water-free Na<sup>+</sup>貯留に関与し、虚血性脳損傷を増悪させることが明らかになった。雌性ラットにおいて脳内 water-free Na<sup>+</sup>貯留が、血圧上昇とは独立して虚血性脳損傷を増悪させると考えられる。本研究は、water-free Na<sup>+</sup>貯留の制御が新規治療法となる可能性を示唆しており、脳卒中医学の発展に寄与するものであり、学位授与に値すると判定した。