

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2343 号

Dietary magnesium insufficiency induces salt-sensitive hypertension in mice associated with reduced kidney COMT activity

マグネシウム欠乏は遺伝的低 COMT 活性マウスにおいて塩分感受性高血圧を誘導する

熊谷 麻子 (くまがい あさこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

食事内容の変化により現代人は 20%以上がマグネシウム (Mg) 欠乏状態であり、それに伴う様々な代謝疾患や心血管疾患の増加が世界で問題となっている。Mg は様々な酵素の補酵素としての役割を演じる。Catechol-O-methyltransferase (COMT) も Mg 依存性酵素の一つで、エストラジオールの代謝産物である hydroxyestradiol を糖・脂質代謝や血圧恒常性維持など様々な生理活性を有する 2-methoxyestradiol (2-ME) に代謝する。ヒトでは COMT 活性低下を誘導する single nucleotide polymorphism が知られ、高血圧や妊娠高血圧腎症発症リスクとの関連が報告されている。塩分感受性高血圧 (SSH) は女性では更年期以降や早発閉経で発症リスクが増大し、エストロゲン及びその代謝産物の欠乏との関連が示唆される。今回我々は Mg 欠乏が COMT 活性に及ぼす影響及び、随伴する 2-ME 欠乏と SSH 発症の相関を遺伝的 COMT 活性の異なる 2 系統のマウスを用いて解析した。雌雄マウスを用い、介入は食事 (Mg 欠乏食、高塩分負荷食) で行い、2-ME は腹腔内投与した。COMT 阻害剤を用いた実験も行った。雄マウスでは Mg 欠乏は遺伝的 COMT 低活性を有する DBA/2J マウスでのみ SSH を発症した。遺伝的強活性を有する C57/B6 マウスでも COMT 阻害剤により SSH が惹起された。両 SSH 群では腎臓で体内ナトリウム出納制御機構として重要な NaCl 供輸送体経路が活性化しており、2-ME 投与は本経路の抑制と降圧効果を示した。雌 DBA/2J マウスにおいては卵巣摘出マウスのみ Mg 欠乏環境下で SSH が発症した。これらの結果から、Mg 欠乏は遺伝的 COMT 低活性との相互作用により、2-ME 欠乏を惹起し、SSH 発症に寄与する事が示唆された。雌 DBA/2J マウスの結果は、更年期以降の女性での SSH 発症リスク上昇を裏付ける結果となった。Mg は 99%が細胞内に分布しており、血中 Mg 測定では欠乏が見逃されやすい。実際、SSH 患者では血中 Mg が正常範囲内であっても、細胞内 Mg は低下していたとの報告もある。特に女性では妊娠中や老年期で Mg 欠乏リスクが高い。今回の研究で、COMT 活性を鑑みた Mg 欠乏是正の必要性が示唆された。