

# 食塩と高血圧

東海大学医学部 黒川 清

【要旨】 遺伝子解析の技術の進歩により、多くの遺伝子の検出が可能になった。高血圧、糖尿病をはじめとした多くの明らかに polygenic な病気の「責任遺伝子」といわれるものもいくつか報告されている。しかし、遺伝子は常に mutation を続け、環境に適応しながら選択されている。1人ひとりの遺伝子の sequence は個人の特徴のみならず、生命の、その人の進化の歴史を含んでいる。このような視点から「高血圧遺伝子」をどう読むか、そして考えるのか、そして国民に対してより有効な健康への対策を考える。これが、高血圧に関わる我々の基本であり、社会的責任である。

## 1. はじめに

高血圧は生活習慣病（成人病）の根幹をなす病態であり、この病態の有無は成人病の主な病変の舞台である血管合併症の進行に大きく影響する。高血圧の成因に食塩が関与していることは、広く理解されているようであるが、実は「専門家」の間でもはっきりと理解されているとは思えないところがある。その理由はいろいろあろうが、ここでは食塩と高血圧の関係がどのようにして存在するのかを考えてみたい。本論文は総合臨床 vol.49 : p.473-479、平成 12 年を部分的に加筆したものである。

## 2. 血圧を規定する主因子

血圧の維持は全ての臓器、細胞に酸素を送りこむために必須であり、これは脊椎動物が長い進化の過程でようやく 3 億年前に両生類となって陸に上がる能力を獲得して、発達したものと考えられる。陸に上がる以前は水生であり、そこでは陸上の 6 分の 1 の重力のため血圧維持機構は重要ではなかった。今日の魚の血圧が 10 ~ 15mmHg であることから容易に想像がつくし、この低い血圧で全身に酸素を送ることができたことは理解に難くない。「必要のないことはしない」のが自然の摂理、規則であり、したがって必要以上に血圧が高いはずがない。陸に上がった脊椎動物には血圧を上げる必要がある。心臓からくみ出される血液を脳をはじめとして、全身に酸素を送る必要があるからである。そこで血圧が高くなる必要があった。その調節機構の基本は「細胞外液量 (extracellular fluid volume : ECFV)」と「レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (Renin-angiotensin-aldosterone system : RAAS)」であり、その他のいろいろな因子は、この基本因子の修飾因子に過ぎない。

## 3. 血圧を規定する第 1 主因子 ECFV

ECFV を決めるのは食塩 (NaCl) の量である。NaCl は基本的には細胞外液 (extracellular fluid : ECF) にしか存在しない。胃臓は食塩の排泄量を ECFV の変化に応じて、一定に維持するようになかにも対応する。つまり、ECFV が少なくなれば、尿中への NaCl の排泄は「0」にまでしうる能力を腎臓は備えている（これはカリウム排泄が「0」にはなれないのと対照的であり、その理由も「必要のないことはしない」のが自然の摂理であり、規則なのである！その理由はなぜか、も考えてもらいたい）。ECFV が増えれば、腎臓は ECFV を一定に維持するよう、過剰な NaCl を尿中に排泄する。したがって、ECFV はある一定の値をとるにしても、その変動は摂取される NaCl の量によって決まってくる。この ECFV は外界からの食塩摂取量という不定値によって、一義的に変化する体内変量である。

日本人の食塩摂取量は1日約13gであるが、これは食生活そのものであり、したがって人によってもある程度違うし、毎日少しの変動があるのは当然である。文化によっても、国によっても、地域によっても違うのは当然である。そのような変動、違いにもかかわらず、この変動に対応してECFVを一定に維持しているのは腎臓をターゲットにしたECFV維持機構、すなわちNaCl調節機構であり、生体の基本機能の1つである。

#### 4. 血圧を規定する第2主因子 RAAS

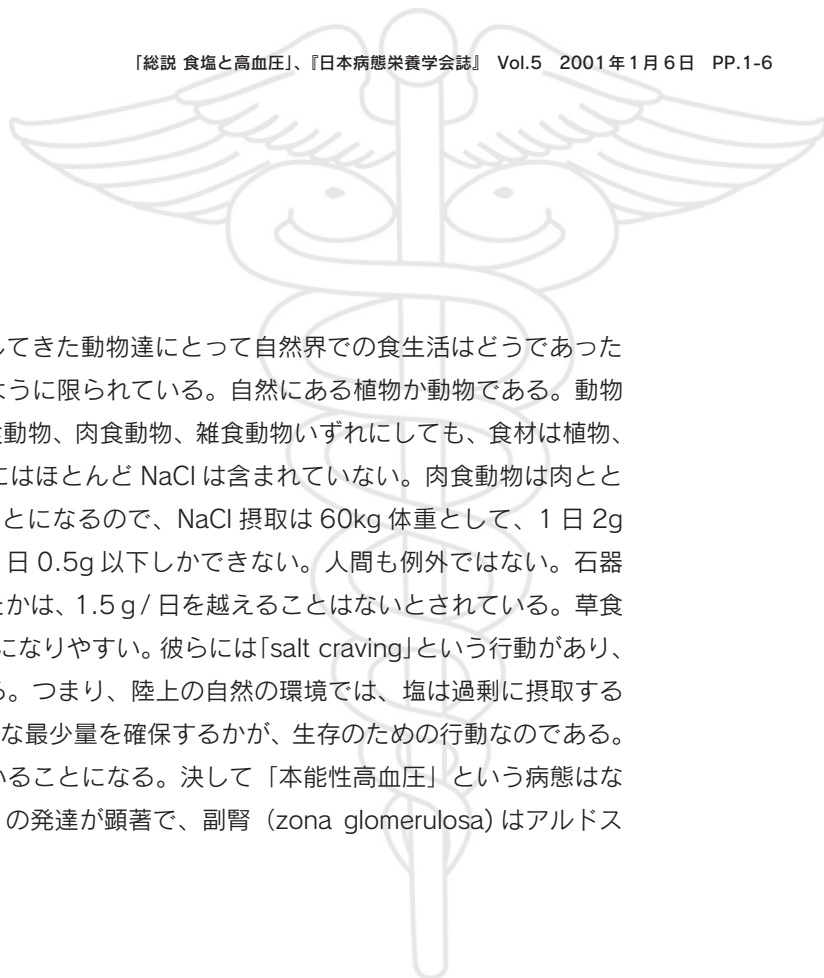
RAASはアルドステロンの腎臓の遠位尿細管でのNaCl再吸収を介したECFV維持機構の一部であるが、一方でアンジオテンシン「(AI)」という最も強力な血管収縮作用を持つペプチドを介して、血圧維持に中心的な役割を果たしている。RAASの全体の活性で調節を受けているのは「レニン分泌」である。もちろん、後で述べるがアンジオテンシノーゲンなどのRAASの構成因子も少しはこのRAAS活性の変動に寄与はするが、全体を決定している主因子は腎臓の輸入細動脈(afferent arteriole)の糸球体入り口での血管平滑筋であるjuxtaglomerular cellsからの「レニン分泌」である(生体でレニンはここでしかできない。ほかの場所にも少量はあるが血圧調節の主役ではない)。

重要なことは、RAASは一義的に変化する系ではなく、あくまでも外界との条件で変化するECFVの変化に反応して、陸上での生存に必須の条件である「最低血圧を維持する」という目的で二次的に要化する系であることを明確に理解することが必要である。

#### 5. ECFVとRAASのカップリング～JGAの意義と役割～

では、どのようにこの2つの系はリンクしているのか。これも腎臓が舞台となっている。レニン分泌を調節している主因子は、ECFVである。ECFVが低下するとレニン分泌は速やかに亢進し、RAASが活性化されアンジオテンシンの作用で血圧を維持する。アンジオテンシンはさらに副腎に作用してアルドステロンの産生を亢進させ、アルドステロンはNaCl再吸収を促進してECFVのさらなる低下を防いでいる。このようなECFVの低下と血圧の低下は、さし迫る生命への危険であり、生体の防御機構として速やかに働く。ECFVの変動に対応したレニン分泌の調節は腎輸入細動脈血圧と一般には思われているが、実は傍糸球体装置(juxtaglomerular apparatus: JGA)での密集斑(macula densa: MD)へのNaClのdeliveryの変化が、最も鋭敏で、しかも最も強い刺激になっている。ECFVの低下に伴ってMDへのNaClのdeliveryが減ると、Clの変化がシグナルとなって血圧が明らかに低下する以前に、レニン分泌は血圧低下の時に比べても10倍にも増える。つまりこの「シグナル反応系」は最も感度が高く、しかも定量的にもレニン分泌量も桁違いに大きい。ClはNaとともにECFVの規定するイオンであり、Clの変化をECFVの変化と捉えて連やかにRAASが反応するのは、誠に巧妙としかいいようがない(なぜ「Clイオン」であって、「Naイオン」でないのか考えてみよう! )。

特に系統発生的には両生類からネフロンにJGAが出現することを考えると、この構造こそが進化して、さらに爬虫類、鳥類、哺乳類と、陸での生活へ移動するに当たっての適応に必須であったことが理解されよう。そしてJGAの獲得こそが、腎臓をECFVの変化の探知機として、ClをシグナルとしてECFVの変動をレニン分泌に伝達し、そしてNaCl排泄を調節できるECFVの調節の唯一の効果器として、腎臓を「ECFV - RAAS」軸の中心に据えたのである。すなわち、腎臓は脊椎動物が進化の過程で、陸での生活に適応するに当たって急速にその機能が分化し、複雑、高次になった器官である。これは、哺乳動物の個体発生にとっては胎生期から出生に伴う血行動態の変化とそれに対応する腎臓の変化に相応するものであり、これからの研究の大きなテーマといえる。



## 6. 野生哺乳動物の食塩摂取行動

進化のプロセスにおいて、陸へ上陸し適応してきた動物達にとって自然界での食生活はどうであったか。自然界で動物が摂取できる食材は当然のように限られている。自然にある植物か動物である。動物は捕まえるか、死体を食することになる。草食動物、肉食動物、雑食動物いずれにしても、食材は植物、動物ともに「細胞」であり、したがって食材にはほとんど NaCl は含まれていない。肉食動物は肉とともに少しの血液、すなわち ECF を摂取することになるので、NaCl 摂取は 60kg 体重として、1 日 2g 程度は保証される。草食動物で NaCl 摂取は 1 日 0.5g 以下しかできない。人間も例外ではない。石器時代の人間がどのくらいの食塩を摂取していたかは、1.5 g/ 日を越えることはないとされている。草食動物では、特に気温の高いところでは食塩不足になりやすい。彼らには「salt craving」という行動があり、塩を求めて岩塩などをなめるといった行動をする。つまり、陸上の自然の環境では、塩は過剰に摂取するものではなく、如何にその不足に対処し、必要な最少量を確保するかが、生存のための行動なのである。したがって、血圧はいつも低めに設定されていることになる。決して「本能性高血圧」という病態はないし、ありえない。草食動物では特に R A A S の発達が顕著で、副腎 (zona glomerulosa) はアルドステロン産生亢進を示し、高度の過形成を示す。

## 7. 人間の食塩摂取と文化

確かに、現在でも極めて原始的な生活をしているアフリカのズル族、マサイ族、バプアニューギニアの原住民、アマゾンのヤノマインディアンなどの食塩摂取量はせいぜい多くても 1 ~ 3g/ 日である。そして、これらの人達には加齢による血圧の上昇もないし、また本態性高血圧という病態もない。つまり、高血圧は文明とともに食塩摂取量が増えて初めて出現した病態である。

人間の生活にいかに食塩が大切であったかについては、いくつもの、そして世界中どこにでもエピソードはある。上杉謙信の武田信玄との逸話、ガンジーの「塩のマーチ」ローマ人の「塩の道 - Via Salaria」等々枚挙にいとまがない。例えば「Salzburg」といった、近代文明を発達させたヨーロッパでは塩にちなんだ地名が多い。日本でも「塩尻」「塩釜」などがある。人間の文明は塩の確保と権力者による塩の支配(ルイ 14 世、赤穂浪士、塩の専売公社など)との歴史でもある。そして、裕福な者から多くの塩を獲得できるようになる。このような視点で歴史をながめ、エピソードを知らせていただければ幸いである。

塩が安くなり豊富に使えるようになると同時に、食品保存に広く使われるようになると共に食塩の摂取量も増えてくる。17 世紀の北欧貴族は 1 日 50 ~ 60g の食塩を摂取し、豊かさを誇ったという。このように食塩摂取量が一般的に増えたのは、せいぜい文明先進国でのことであり、ごく最近数百年のことであることを理解したい。日本でも秋田県などでは 20 ~ 30g/ 日の食塩摂取があり、脳溢血の人が多かったことはよく知られているが、これも最近のことである(せいぜい江戸後期)。戦後の減塩運動とともに日本人の食塩摂取は 10 ~ 11g/ 日まで一時期低下したが、最近では 12 ~ 13g/ 日に増えつつある。核家族化、ファーストフード、女性の社会進出などのいくつかの要因がある。

## 8. 遺伝子からのメッセージ

高血圧をはじめ多くの病態と病気の遺伝子の解析が可能となり、多くの情報が得られている。この情報は生命の歴史の記録である。それらをどう読むか!

高血圧関連遺伝子も多く報告されているが、一体、何を意味するのか。ここでまず、最もよく知られた「monogenic form hypertension」である Liddle 症候群を考えてみよう。

### a. Liddle 症候群

腎臓の遠位尿細管での NaCl 再吸収を行うアルドステロン作用のターゲットである Na channel mutation による高血圧である。この mutation は Na channel の  $\beta$  か  $\gamma$  unit に見られ、機能としてはナトリウム再吸収が亢進している。つまり、機能の gain-of mutation である。アルドステロン過剰、原発性アルドステロン症と同じメカニズムで高血圧になるのである。

#### b. Angiotensinogen T235M Mutation

アンジオテンシノゲンの 235 番目のアミノ酸には threonine(T) が methionine(M) かの 2 つがある。これらに対応する TT、TM、MM の 2 つの遺伝子があることになる。この T と M の頻度を両親に高血圧のあるなしで見ると、高血圧がある方が 235T であることが多い。血中のアンジオテンシノゲン濃度は T の方が M より高く、遺伝子型では TT、TM、MM の順に低くなる。つまり、同じレニン分泌に対して T 型では前駆物質が多いから RAAS 系活性がより高いことになり、したがって高血圧になりやすいといえよう。

一般人口での T と M の頻度も人種によって違うことが知られており、T、M の遺伝子型の頻度は、T 型が日本人では 80%、欧米人で 40 ~ 50%、アメリカとアフリカの黒人では 90% 程度である。これはなぜか？ ちなみに、angiotensin converting enzyme の遺伝子多型もあるが、この活性は RAAS の limiting step にはならないので高血圧には関係ないという報告が多い。

### 9. 遺伝子変異と生存と選択と進化

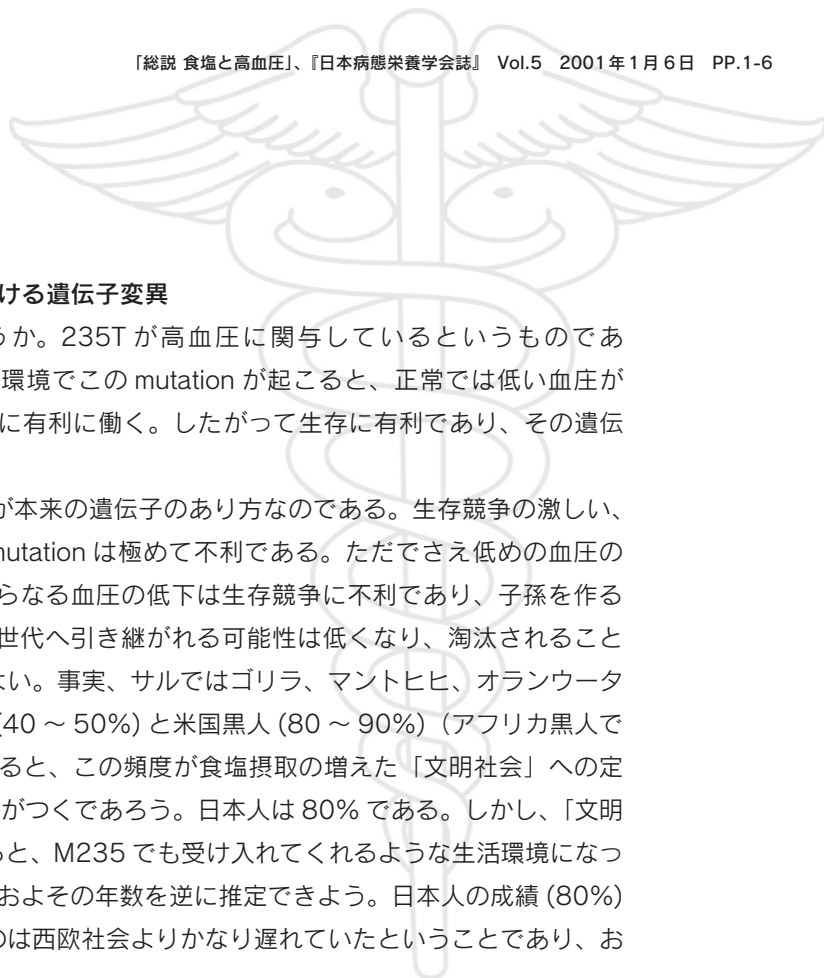
我々の遺伝子には、身体の機能と構造を決定する全ての情報が組み込まれている。我々の遺伝子は常に mutation を繰り返しながら進化を遂げてきた。遺伝子には進化の歴史がすり込まれている。一方で、われわれの遺伝子は 1 世代で、塩基の約 0.08 ~ 0.1% が変異している。この変異はランダムに起こるが、変異の起こりやすいところと、起こりにくい箇所があるのはいうまでもない。我々のゲノムは 30 億の塩基対からなっており、そのうち exon は 1% 程度であり、約 10 万のタンパクをコードしている。遺伝子変異は intrin でも exon でもランダムに起こる。起こった結果は何の結果も引き起こさないかもしれないし、タンパクの異常や遺伝子発現、転写異常を起こすかもしれない。しかし、その結果が致命的であればその遺伝子変異は次の世代には引き継がれない。このように、世代ごとに多くの遺伝子レベルの異常が(その機能的意義があるかどうかは別として)起こっている。これらの遺伝子異常は、その生体の生存環境によって次の世代へと保存されるかどうか左右される。

さて、ここで上に述べた 2 つの高血圧関連遺伝子異常を考えてみよう。

#### a. Liddle 症候群における遺伝子変異

Liddle 症候群は Na channel の mutation であり、Na 再吸収機能の gain によるものだ。遺伝子の mutation はランダムに起こるから、Na channel の機能 loss の病態も同じような確率で見られてよいはずである。しかしそのような病態はほとんど存在しない。なぜか。そのような異常による病態は先天性のアルドステロン欠損症と同じであり、通常は生後 2 ~ 3 週間で脱水、高カリウム血症、代謝性アシドーシスで死亡する。したがってよほど早く見つけ、入院させ治療しないと生存は難しい。すなわち、このような mutation は自然界では致死的であり、次の世代に引き継がれるはずがない。

すでに述べたように、自然界での食塩摂取量は極めて少ない。したがって、Liddle 症候群の Na channel の mutation は生存に有利に働く。だからこそ何世代も保存されてきたのである。それが現代の「文明的社会の食生活」という食塩摂取によって不利になり、高血圧という病態として現れるのである。



## b. Angiotensinogen T235M Mutation における遺伝子変異

Angiotensinogen T235M Mutation はどうか。235T が高血圧に関与しているというものである。自然界という食塩の摂取が極めて少ない環境でこの mutation が起こると、正常では低い血圧が mutation で少し高くなる。これは日常の活動に有利に働く。したがって生存に有利であり、その遺伝子は世代を超えて保存されていく。

しかし、本当はそうではない。本来は T 型が本来の遺伝子のあり方なのである。生存競争の激しい、食塩摂取の限られた自然界では M235 への mutation は極めて不利である。ただでさえ低めの血圧のもとで競争するのであるから、M235 でのさらなる血圧の低下は生存競争に不利であり、子孫を作るチャンスは低くならうし、M の遺伝子が次の世代へ引き継がれる可能性は低くなり、淘汰されることを意味する。猿の集団生活を考えてもらえばよい。事実、サルではゴリラ、マントヒヒ、オランウータンなど全て T235 しか見られていない。白人 (40 ~ 50%) と米国黒人 (80 ~ 90%) (アフリカ黒人では 90%) での T235 の頻度の大きな違いを見ると、この頻度が食塩摂取の増えた「文明社会」への定着の歴史 (年数) の違いを示していることに気がつくであろう。日本人は 80% である。しかし、「文明社会」で食塩の安価な供給ができるようになると、M235 でも受け入れてくれるような生活環境になったということである。「文明」社会になったおおよその年数を逆に推定できよう。日本人の成績 (80%) から見れば、食塩摂取が広く一般に普及したのは西欧社会よりかなり遅れていたということであり、おそらく江戸時代後期ではないかとも推測される。

そして、白人と黒人との違いは、混血の割合も考える必要があるが M235 から T235 への変異が極めて高い頻度で起こりやすい特異的な部位であることを示している。さらに興味深いことに、この T と M の変異は常に exon1 の 5' 上流「6」番目の塩基の A/G の変異を伴っていることである。なぜこのような変異がカップルするのは、3次元構造を含めて極めて面白い問題であり、チャレンジすべき課題であろう。

食塩の摂取が極めて限られた自然環境の生存競争で獲得してきた遺伝子レベルでのプログラムに突然変異はいつでも起こる。ECFV 調節系では、腎臓でより効率的にナトリウムを保持するような変異は有利であるので次の世代へと保存される。RAAS では、これをより高い活性にさせるような変異は有利なので、次の世代へと受け継がれていくのである。これらと反対方向への突然変異は生存に不利であり、世代を経て淘汰されていく。

高血圧の食塩感受性という言葉があるが、これはでき上がった本能性高血圧での血圧維持機構での ECFV の寄与、役割と理解するべきである。以上述べたように、高血圧発症のメカニズムを考えれば全ての高血圧は食塩感受性でもあるのだから。

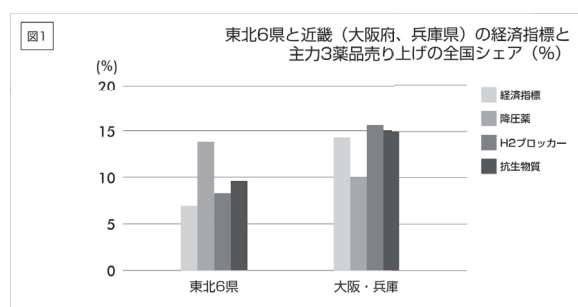
## 10. 食塩摂取量と高血圧の頻度 ~そして減塩キャンペーンの方策~

食塩摂取量と高血圧の頻度についての正確な関連データはない。食塩の摂取量を「1日10g以下に減らそう」とか「1日8g以下にしよう」などといっても具体性がなく、効果も期待できない。専門の医師の多くにも具体的にどうしたらよいかわからないのではないだろうか。どうするか。

日本の降圧薬の売り上げの地域別 % と、それらの地域での食塩摂取量との関係を見ると、極めて面白い成績が得られる。過去20年、全国平均 (11 ~ 13g/日) に比べて食塩摂取量が常に約1g程度多い東北地方と、全国平均に比べて食塩摂取量が常に約0.5 ~ 1g程度少ない近畿地方を比べる。その他の地域は、大体全国平均の値と違いはない。人口比率に比例すると思われる経済指標と抗生物質、H2ブロッカーと降圧薬の3薬品の売り上げの4つの指標の全国シェア (%) は、どの地域でも大体同じである。ただし例外が2つだけある。それが、東北と近畿での降圧薬の売り上げである (図1)。すなわ

ち、他3つの指標の東北6県での全国シェアは8～9%であるのに、降圧薬だけは13～14%である。近畿では他3つの指標の全国シェアは14～16%であるのに、降圧薬だけは10%である。これは何を意味するか。つまり、食塩の摂取量を1割程度下げること、高血圧の頻度が20～30%程度低下する。食塩の摂取量が1割増えれば高血圧の頻度は20～30%増えるということである。

食塩の摂取量を「8～10g/日にしよう!」というキャンペーンは、受ける側(多くは一般の人)で理解し、判断できる具体的な量も目安がなく、うまくいかない。まず日本人の食塩の大部分は「食塩、醤油、味噌、漬物」であることを理解してもらい、そのうえで、食塩の摂取量を、どんな食生活、食習慣の人でも「まず1割減らそう」というのが、具体的で、より効果的なアプローチであろう。高血圧は全ての成人病(糖尿病、動脈硬化など)の血管病変の進行因子として最も重要なことからこそ、このようなキャンペーンの医療経済に与えるインパクトははかりしれない。



これらの指標は、これらの地域住民数にほぼ比例すると考えられるが、全国でこの2つの地域の降圧薬の売上げだけが、際立って違っている。説明については本文参照のこと。

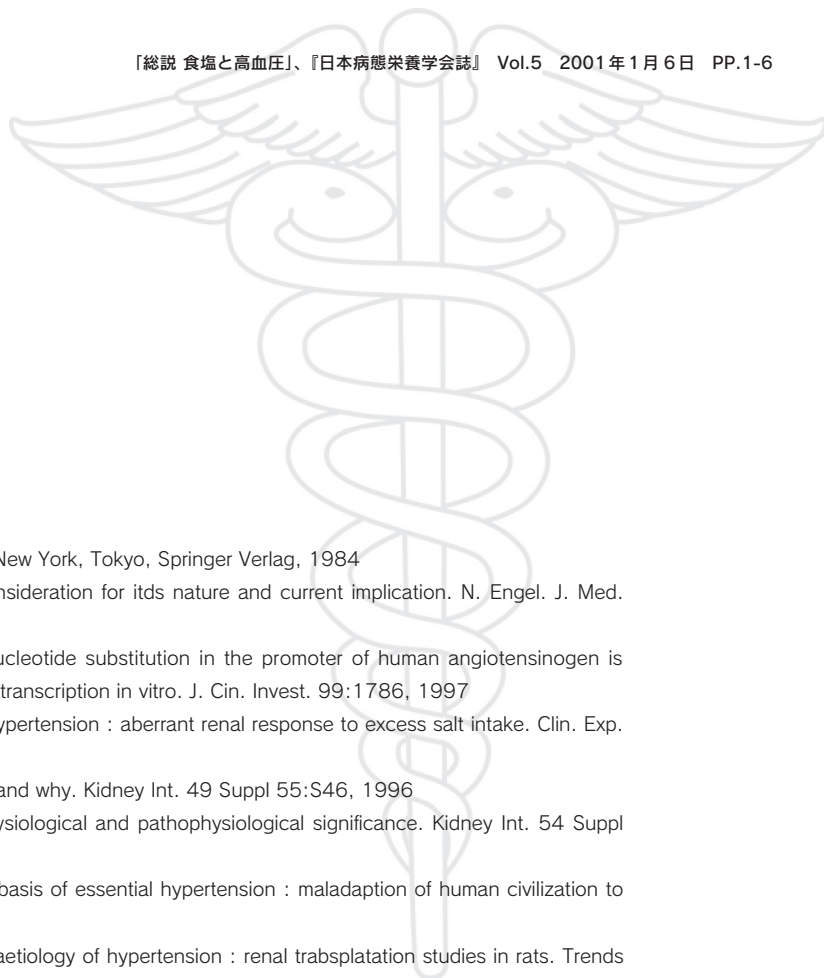
## 11. これからの展望

遺伝子解析の方法が広がり、多くの疾患の遺伝子レベルでの解析が可能になった。しかし、得られたデータを解釈するのは研究者の知恵であり、研究者の頭脳の機能である。

遺伝子の変化は自然界においてかなりの確立で世代ごとに行っている。その結果は生存にとって①何の関係もない、②有利である、③不利である、の3つでしかない。これらのうちで、②はその後の生活環境の変化によって(食塩の摂取が増える、カロリーの摂取が増える、産業革命以来は生活での運動量が減る、地球の気温が全体として下がる等)不利になることもある。③は時に致命的であり、生存できないものも多いただろうが、もし世代を越えて保存されていけば、時には有利になることもある。①は何の影響も受けないかもしれないし、有利にも不利にもなりうる。つまり、遺伝子のmutationはランダムなプロセスであり、それが生存と種の保存に有利か不利かは、環境によって左右される変数であり、表現形である。有利なものは次の世代に引き継がれる可能性が高く、不利なものはその反対という自然淘汰が結果する。いわゆる成人病の遺伝子異常は、ほとんど全てが、①か②であったものが、「文明社会」で不利な表現形になったものである。もちろん、これらの成人病には遺伝子異常以外のいくつかの環境的因子があることはよく知られている。

遺伝子異常は最近の遺伝子解析の技術が進歩したから発見可能になったのであって、その技術と結果をどう解釈し、役立てるかは、人間の知恵である。研究には資金がかかることを考えれば、国の資源利用の視点からいえば、対費用効果から見てもこれらの成人病の予防には、国の研究費投資もさることながら生活習慣に関する一般国民の教育と健康対策にさらにシフトした健康政策的重点予算をつけるべきであろう。

(本稿の内容は第4回日本病態栄養学会特別講演において発表した。)



#### 文献

- 1) Denton, D. : The hunger for salt. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, Springer Verlag, 1984
- 2) Eaton, S.B., Konner, M. : Paleolithic nutrition. A consideration for its nature and current implication. *N. Engl. J. Med.* 312:283, 1985
- 3) Inoue, I., Nakajima, T., William, C.S. et al. : A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J. Clin. Invest.* 99:1786, 1997
- 4) Kurokawa, K. : Role of the kidney in the genesis of hypertension : aberrant renal response to excess salt intake. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl* 2:S147, 1995
- 5) Kurokawa, K. : Kidney, salt, and hypertension : How and why. *Kidney Int.* 49 Suppl 55:S46, 1996
- 6) Kurokawa, K. : Tubuloglomerular feedback : its physiological and pathophysiological significance. *Kidney Int.* 54 Suppl 67:S71, 1998
- 7) Kurokawa, K., Okuda, T. : Genetic and non-genetic basis of essential hypertension : maladaptation of human civilization to high salt intake. *Hypertens. Res.* 21:67, 1998
- 8) Rettig, R., Unger, T., : The role of the kidney in the aetiology of hypertension : renal transplantation studies in rats. *Trends Pharmacol. Sci.* 12:243, 1991
- 9) Rotimi, C., Puras, A., Ward, R., et al. : Polymorphisms of rennin-angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans. *Hypertens.* 27:558, 1996
- 10) 黒川 清 : 食塩と高血圧と霊長類、人類の種差 : 遺伝子解析から何を読み取るか。 *総合臨* 49 : 473-479、2000