

**【目的】** 高血圧は日本人の国民病であり、脳心血管疾患や腎臓病の進展を介して国民の健康に重大な影響を及ぼしている。高血圧は食塩の摂取量と密接に関連するものの、食塩摂取に伴う血圧上昇には大きな個人差があり、食塩摂取が心血管系や腎機能に及ぼす影響も一律ではない。このような食塩感受性の本態や、食塩感受性高血圧に伴う臓器障害の分子基盤については多くの未解明の領域が残されている。昨今、慢性腎臓病に合併する無機リン酸（以下リン）の代謝異常と臓器障害との関連が注目されているが、腎臓においては近位尿細管でナトリウムとリンが共輸送されている。本研究では、食塩感受性高血圧に合併する心腎障害におけるリン代謝異常の関与を検討した。

**【方法】** Dahl 食塩感受性高血圧ラットを用い、通常食飼育群（DSN）、高食塩食飼育群（DSH）、および腸管においてリンを吸着するスクロオキシ水酸化鉄を投与した群（DSH+2.5%SF 群）にて検討を行った。4 週後に心・腎を採取し、組織所見や蛋白発現を比較検討するとともに、マイクロアレイにより網羅的に遺伝子プロファイルを解析した。また近位尿細管由来の NRK-52E 細胞を用いてリンの直接作用を検討した。

**【結果】** DSN 群と比較し DSH 群では有意な血圧上昇とアルブミン尿の増加が認められた一方で、DSH+2.5%SF 群では血圧は DSH 群と同程度であったものの尿中アルブミン排泄は有意に軽減しており、組織所見においても腎障害の軽減が確認された。DSH 群では近位尿細管近傍に顕著な炎症細胞浸潤が認められたが、DSH+2.5%SF 群ではこの所見が改善していた。本モデルでリン代謝に関連するパラメータについて詳細な検討を行ったところ、血中リン濃度については群間で有意差が認められなかったが、尿中リン排泄量ならびにリン排泄分画は DSH 群で有意に上昇していることが判明した。DSH+2.5%SF 群ではこの変化が抑制されており、リン排泄分画と炎症細胞浸潤との間に有意な相関が認められたことから、リン排泄分画の変化が近位尿細管の炎症誘導と関連する可能性が考えられた。腎尿細管におけるナトリウム・リン共輸送体については、NaPi2a・NaPi2c ともに DSN 群と DSH 群では明らかな差異が認められず、DSH+2.5%SF 群にて有意な上昇が認められた。心組織での検討では、DSH 群、DSH+2.5%SF 群ともに同程度の心肥大が認められたが、炎症細胞の浸潤は DSH+2.5%SF 群で有意に軽減していた。リン代謝異常と臓器障害との関連を明確にするため、近位尿細管細胞由来の NRK-52E での検討を行ったところ、リン添加によって炎症性サイトカインである Ccl2 の発現誘導が認められた。この変化は NaPi2a のノックダウンでは消失しなかった一方で、リン含有微粒子（phosphate-containing nanoparticle）の除去によって完全に抑制されたことから、calciprotein particle などのリン含有微粒子が近位尿細管で炎症誘導作用を有することが示唆された。最後に、マイクロアレイ解析により DSH 群と DSH+2.5%SF 群の遺伝子発現を比較したところ、補体成分の遺伝子発現に差異が認められた。実際に DSH 群では主に近位尿細管近傍に C1q の沈着が認められたが、DSH+2.5%SF 群ではこの変化が抑制されていることが明らかとなった。以上の解析から、食塩感受性高血圧ではリン代謝異常の合併が認められ、尿細管へのリン負荷がリン含有微粒子の形成を介して尿細管の炎症を誘導する可能性が示された。

食塩感受性高血圧とリン代謝異常による尿細管障害のメカニズム

