

【目的】 人類の 20%以上がマグネシウム (Mg) 欠乏であると考えられる。Mg 欠乏は代謝疾患、心血管疾患、神経疾患などの発症との相関が報告されているが、分子機序解明は未だなされていない。生態内カテコールを基質とする代謝酵素 catechol-O-methyltransferase (COMT) は活性に Mg イオンが必須である。Estradiol は肝臓でシトクロム P450 により hydroxyestradiol に代謝された後、COMT により 2-methoxyestradiol (2-ME) に変換される。2-ME は糖・脂質代謝や血圧恒常性維持など様々な生理活性を有しており、妊娠高血圧腎症 (PE) 発症においても 2-ME 欠乏の寄与が知られている。塩分感受性高血圧 (SSH) は女性では閉経後に発症リスクが増大することが知られ、エストロゲン及びその代謝産物欠乏との関連が示唆される。ヒトでは COMT の活性低下を誘導する single nucleotide polymorphisms が高血圧や PE などの発症と関連すると報告されている。本研究では「遺伝的な COMT 活性低下と Mg 欠乏がさらなる COMT 不全と 2-ME 欠乏を惹起し、SSH を誘導する」という仮説を立て、解析を行った。

【方法】 実験 1. 3'UTR 構造の違いから遺伝的に高 COMT 活性を有する C57BL/6J (BL6) 雄マウスと低 COMT 活性を有する DBA/2J (DBA) 雄マウスを用い、7 週齢からコントロール (C) 食もしくは Mg 欠乏食を与え、9 週齢より同じ Mg 濃度の高塩分負荷食に変更した。10 週齢より 2-ME、サイアザイド (HCTZ) の連日腹腔内投与を行い、12 週齢で安楽死させた。実験 2. BL6 マウスに C 食を投与後、8 週齢より COMT 阻害剤の連日腹腔内投与を開始した。9 週齢以降は実験 1 と同様に行った。実験 3. DBA 雌マウスを用いて、Mg 欠乏食開始前に卵巣摘出を行い、雄マウスと同様のスケジュールで実験した。

【結果】 実験 1、2 (COMT 活性の異なる 2 系統のマウス・COMT 阻害剤を用いた解析) : Mg 欠乏は DBA マウスでのみ SSH を誘導し、2-ME は降圧効果を示した。腎臓 COMT 活性は Mg 欠乏・高塩分負荷食を摂取した DBA マウスで低下したが、2-ME 投与で変化を認めなかった。腎臓 COMT 活性低下に関連した SSH は、Na 出納を調節し SSH 発症に寄与するアンジオテンシン受容体 type1-SPAK-NaCl 共輸送体 (NCC) 経路活性化促進、及び 2-ME による抑制を認めた。COMT 阻害薬でも同様の結果が得られ、さらに NCC 阻害剤である HCTZ は両 SSH 群で降圧効果を示した。実験 3 (卵巣摘出雌 DBA マウスを用いた解析) : Mg 欠乏は卵巣摘出群でのみ SSH を誘導し、2-ME 投与は降圧効果を示した。SSH を発症した雌マウスは他群に比し尿アルブミンが増加し、2-ME 投与で有意に低下した。

Mg 欠乏は COMT 活性抑制を介して 2-ME 欠乏を惹起し、SSH を惹起する

