

9345 食塩高血圧に対するカルシウムの抑制効果

助成研究者:藤田 敏郎(東京大学 医学部)

共同研究者:安東 克之,小野 歩(東京大学)

下澤 達雄,一色 政志(東京大学)

長瀬 美樹(東京大学)

カルシウム(Ca)降圧作用があることが知られていたがその機序については十分明らかにされていなかった。しかし、Caの降圧作用は特に食塩高血圧において顕著であり食塩の昇圧機序との関連が推測されていた。われわれをはじめとする多くの研究者の報告によると、食塩感受性高血圧においては交感神経系の亢進が重要であることが示唆されているので、Caの降圧効果にも交感神経系が関与している可能性がある。その点について幾つかの食塩感受性高血圧モデルを用いて検討を行った。

第1に食塩感受性高血圧モデル動物のアンジオテンシンII(ANGII)-食塩(Na)ラットでCa負荷を行い、血圧ならびに血漿カテコラミンへの影響を検討した。ANGIIは腹腔内に植え込んだ浸透圧ミニポンプを用いて125ng/分の速度で持続投与した。コントロール群は生理的食塩水を同様の方法で腹腔内に持続投与した。これらの群において正常食塩(0.26%ナトリウム[Na])食ならびに高食塩(3.15%Na)食の投与を12日間行った。さらに、これらの群において食餌中のCaを正常Ca(1.17%)と高Ca(4.07%)に分けて飼育した。大腿動脈にカテーテルを挿入して無麻酔非刺激下で測定した平均血圧はコントロール群の 108 ± 2 mmHgに比べANGII群では 134 ± 4 mmHgであったが、ANGII+Na群で 161 ± 4 mmHgと食塩による上昇をみとめた。Ca負荷はANGII群の血圧を変えなかったが(119 ± 4 mmHg)、ANGII+Na群の血圧を下げ(126 ± 4 mmHg)、食塩高血圧に特異的にCa負荷は降圧効果を示すことが分った。また、ANGII+Na群では血漿総カテコラミン濃度はコントロール群に比しANGII+Na群で上昇していたが(176 ± 15 vs. 276 ± 30 pg/ml)、Ca負荷による降圧に伴い正常化した(182 ± 13 pg/ml)。したがって、Ca負荷による降圧には交感神経系の抑制が重要であることが示唆された。

第2に食塩負荷をした6週齢の幼若高血圧自然発症ラット(SHR)において、Ca負荷による降圧効果とストレス反応性の関係について検討した。幼若SHRに対して正常あるいは高食塩食を4週間負荷し、これらの2群に対して高Ca食負荷を行い、血圧の変化とストレス反応性を調べた。平均血圧は正常食のSHRが 156 ± 5 mmHgに対して食塩負荷すると 189 ± 6 mmHgに上昇した。Ca負荷は正常食群の血圧を変えなかったが(153 ± 5 mmHg)、食塩負荷群の血圧は低下させた(165 ± 6 mmHg)。ストレスはelectrical footshock(1および2.5mA)に対する血圧の反応性によって検討したが、いずれの刺激でも食塩負荷群で亢進していたが(1mA: $+3 \pm 2$ vs. $+8 \pm 2$ mmHg; 2.5mA: $+7 \pm 4$ vs. $+27 \pm 6$ mmHg)、Ca負荷はこの食塩負荷群におけるストレス反応性亢進を正常化した(1mA: -4 ± 2 mmHg; 2.5mA: $+10 \pm 4$ mmHg)。

以上より、Ca負荷の降圧効果は食塩感受性高血圧に特異的で交感神経系抑制、ストレス反応性抑制が重要である可能性が示唆された。

9345 食塩高血圧に対するカルシウムの抑制効果

助成研究者：藤田 敏郎（東京大学 医学部）

共同研究者：安東 克之, 小野 歩（東京大学）
下澤 達雄, 一色 政志（東京大学）
長瀬 美樹（東京大学）

研究目的

カルシウム（Ca）は血管平滑筋の収縮に重要な役割を果たしており、高血圧症患者では一般に抵抗血管の緊張が亢進していることからCa代謝の異常があることが推測される。実際、多くの疫学研究では飲料水のCa濃度の大きいものほど心血管合併症の発症率が低いことが指摘され⁽¹⁾、McCarronは高血圧症患者では経口Ca摂取量が少ないことを報告した⁽²⁾。Caの降圧作用について数多くの検討がなされたが、Caを経口投与した臨床ならびに動物実験においては、著明な降圧を認める場合もあるが、必ずしも十分な降圧効果を認めなかった場合も少なくない。そこで、Caの降圧作用が顕著であることが示されている高血圧を整理すると食塩高血圧が大部分であることが分る⁽³⁾⁽⁴⁾。したがって、Caの降圧効果はNaの昇圧作用と密接に関連していると考えられ、食塩摂取量の多いわが国では食事療法におけるCaの意義は大きい可能性がある。しかし、Caの降圧機序については十分明かにされていない。

ここで、食塩による血圧上昇機序には交感神経系の亢進が重要であることが申請研究者ら⁽⁵⁾⁽⁶⁾を始めとする多くの研究者によって示されている。すなわち、食塩感受性本態性高血圧症患者においては（正常者ないしは食塩非感受性高血圧症患者において認められる）食塩負荷時の血漿ノルエピネフリン（NE）濃度の抑制が不十分であることが報告されている⁽⁵⁾。また、食塩感受性高血圧モデル動物のDOCA-食塩高血圧ラットではNE代謝率が亢進している⁽⁶⁾など、食塩感受性高血圧の患者やモデル動物では交感神経系の亢進を示唆する成績が多い。さらに、申請研究者ら⁽⁷⁾は食塩感受性本態性高血圧症患者における食塩負荷時の臓器血流の再配分について検討した。これによると、食塩感受性高血圧症患者では食塩負荷時の血圧上昇時に腎臓・肝臓などの血管収縮と骨格筋の血管拡張を伴うことが明らかになった。同様の局所血行動態の変化はイヌに食塩を負荷した実験においても示されている⁽⁸⁾。興味深いことに、この局所血行動態の変化は防御反応（defence reaction）において認められるものと酷似している。また、特に腎血管の収縮は種々のストレス実験で指摘されている。これらのことから食塩高血圧の発症には（特に中枢の）交感神経系亢進の関与が推測される。実際、単独では血圧をあげない負荷食塩量・負荷ストレス量でも両者を同時に負荷すると高血圧を生じることがイヌの実験で報告されている⁽⁹⁾。以上の成績から食塩高血圧に特異的に有効であるCaの降圧作用にも交感神経系ならびにストレス反応性の変化が関与している可能性がある。本研究ではこれらの点を中心にCaの降圧作用機序について食塩感受性高血圧モデルにおいて検討した。

研究方法

1. アンジオテンシンII (ANGII) -食塩高血圧ラットにおける実験

Ca負荷の交感神経系への影響を調べる目的で、ANGII-食塩高血圧ラットを用いてCa負荷の血圧と血漿カテコラミン(CA)濃度への影響を検討した。ANGII-食塩ラットは7週齢の雄Sprague-DawleyラットにANGIIを腹腔内に植え込んだ浸透圧ミニポンプをもちいて12日間持続投与し、食餌から食塩を負荷して作製した。ANGIIは0.9%食塩水で溶かし、125ng/分の速度で投与した。また、sham手術群として生理食塩水のみを入れたミニポンプを腹腔内に植え込んだラットを用いた。食塩は食餌にNaClを添加し、3.15%ナトリウム(Na)食として与えた。正常Na食は0.26%Na食とした。これらのラットに対して食餌にCaCO₃を添加しCa負荷を行ったが、高Ca食は4.07%、正常Caは1.17%とした。すなわち、(1)コントロール群(正常Na・正常Ca食投与-shamラット)、(2)ANGII群(正常Na・正常Ca食投与-ANGIIラット)、(3)ANGII-Ca群(正常Na・高Ca食投与-ANGIIラット)、(4)ANGII-Na群(高Na・正常Ca食投与-ANGIIラット)、(5)ANGII-Na/Ca群(高Na・高Ca食投与-ANGIIラット)の5群を用いた(それぞれn=12-16)。

12日間の処置を行った後に大腿動脈にカテーテルを挿入し、無麻酔非刺激下で平均血圧(MAP)を直接測定した。カテーテル挿入はエーテル麻酔下に行い、手術48時間後にMAP測定をおこなった。血圧は圧トランスデューサー(モデルTP-200T:日本光電、東京)でモニターしthermal array recorder(モデルWS-641G:日本光電)を用いて記録した。カテーテルはヘパリン生食でフラッシュした。MAPは30分以上測定し、連続して5分以上安定しているものを用いた。MAP測定後に500 μ lの血液をEDTA採血し、血漿CA(ノルエピネフリン[NE]・エピネフリン[E])測定に用いた。さらに、3000 μ lの採血を行い、血清電解質(Na、K、Ca、Mg、P)、1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃(1,25-[OH]₂D₃)測定を行った。血漿CAは高速液体クロマトグラフィー法⁽¹⁰⁾で、血清Na、Kはオートアナライザー(モデルC833742:日立、茨城)、血清Caはo-creolphthalein-tetrasodium EDTA法、血清Mgはxylydyl blue法、血清Pは酵素法で、1,25-(OH)₂D₃はradiator assayで測定した。

2. 幼若高血圧自然発症ラット(SHR)における実験

次にCaの降圧効果におけるストレス反応性の関与について検討する目的で食塩感受性高血圧モデルの幼若(6週齢)SHR(Charles River Japan、厚木)を用いてMAPとストレス反応性の変化を調べた。食餌中のNaとCaは実験1と同様であるが、負荷の期間は4週間とした。したがって、(1)コントロール群(正常Na・正常Ca食投与-SHR)、(2)Ca群(正常Na・高Ca食投与-SHR)、(3)Na群(高Na・正常Ca食投与-SHR)、(4)Na/Ca群(高Na・高Ca食投与-SHR)の4群で検討した(それぞれn=7-8)。

4週間の処置後、実験1と同様にエーテル麻酔下で大腿動脈カテーテルを挿入し、術後48時間に無麻酔非刺激下でMAPを測定した。ストレス反応性はラットの背部に電極をとりつけ、底板の金属プレートから微弱な電流(1および2.5mA)を流してストレスを与え(electrical footshock stress)、このストレスに対する血圧の反応について調べた。

研究結果

1. ANGII-食塩高血圧ラットにおける実験

図1に示したように、MAPはコントロール群の 108 ± 2 mmHgに比べてANGII群で 131 ± 4 mmHgと有意の ($p < 0.05$) 増加を示した。しかし、ANGII-Na群ではさらに血圧は高値を示した (161 ± 4 mmHg, $p < 0.05$)。したがって、ANGII慢性投与は食塩感受性高血圧モデルを生じることが示された。Ca負荷はANGII群においては有意の降圧効果はなかったが (119 ± 4 mmHg, $0.05 < p < 0.1$)、ANGII-Na群では有意の降圧を認めた (126 ± 4 mmHg, $p < 0.05$)。したがって、Caによる降圧は食塩による血圧上昇に特異的であることが示唆された。

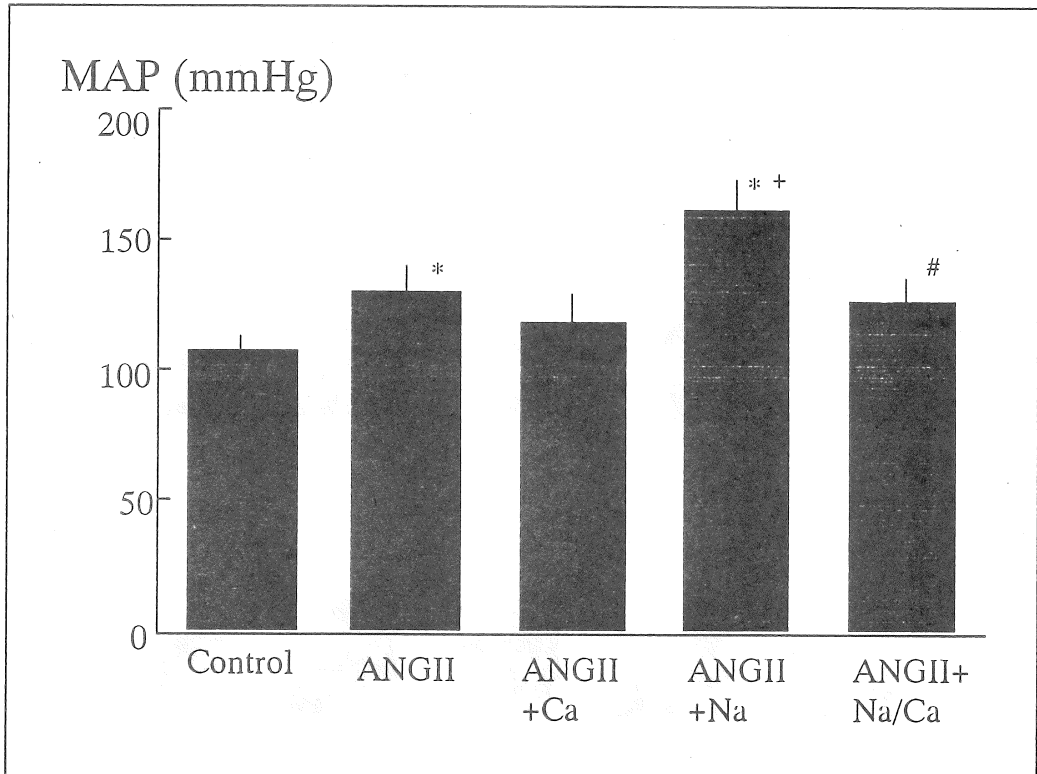


図1. アンジオテンシンII (ANGII)-食塩高血圧ラットにおけるカルシウム (Ca) 経口負荷の平均血圧 (MAP) への影響。Control: コントロール群、ANGII: 正常Na・正常Ca食-ANGII投与群、ANGII+Ca: 正常Na・高Ca食-ANGII投与群、ANGII+Na: 高Na・正常Ca食-ANGII投与群、ANGII+Na/Ca: 高Na・高Ca食-ANGII投与群、*: $p < 0.05$ (コントロール群と比較)、+: $p < 0.05$ (ANGII群と比較)、#: $p < 0.05$ (ANGII-Na群と比較)。

図2に示すように、コントロール群に比べANGII-Na群でのみ血漿NEは有意に増加していた (106 ± 7 vs. 174 ± 22 pg/ml, $p < 0.05$)。Ca負荷は有意ではないもののANGII-Na群の血漿NEを抑制する傾向にあった (114 ± 7 pg/ml, $0.05 < p < 0.1$)。血漿Eは血漿NEと同様の变化傾向を示したが有意ではなかった。血漿総CAはやはりANGII-Na群で有意に増加していた (176 ± 15 vs. 276 ± 30 pg/ml, $p < 0.05$)。ANGII群でも血漿総CAは増加傾向を示したが有意ではなかった (264 ± 37 pg/ml, $0.05 < p < 0.1$)。血漿総CAは血圧と同様にCa負荷によりANGII群では変化しなかったが (267 ± 31 pg/ml)、ANGII-Na/Ca群では有意の低下を示した (182 ± 13 pg/ml, $p < 0.05$)。したがって、Ca負荷の血漿総CA抑制効果はANGII-Na群に特異的であった。

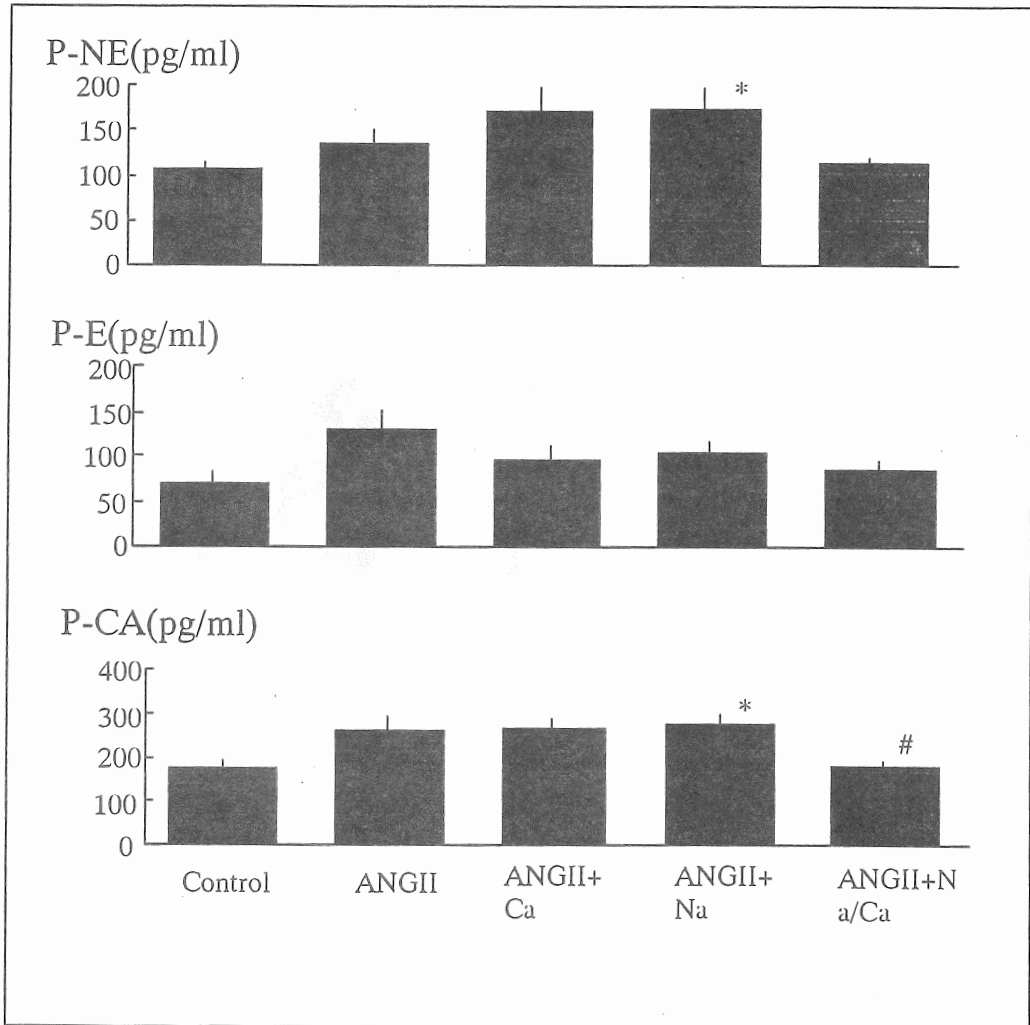


図2. アンジオテンシンII (ANGII) -食塩高血圧ラットにおけるカルシウム (Ca) 経口負荷の血漿カテコラミン (CA) 濃度への影響。P-NE:血漿ノルエピネフリン、P-E:血漿エピネフリン、P-CA:血漿総CA、Control:コントロール群、ANGII:正常Na・正常Ca食-ANGII投与群、ANGII+Ca:正常Na・高Ca食-ANGII投与群、ANGII+Na:高Na・正常Ca食-ANGII投与群、ANGII+Na/Ca:高Na・高Ca食-ANGII投与群、*: $p < 0.05$ (コントロール群と比較)、#: $p < 0.05$ (ANGII-Na群と比較)。

血清電解質はANGII-Ca群で血清Caが上昇し、血清Pが低下していた以外は有意の変化はなかった(表1)。1,25-(OH)₂D₃は有意の変化はなかったが、ANGII-Na/Ca群でやや低い値を示した。

表1. アンジオテンシンII (ANGII) -食塩高血圧ラットにおけるカルシウム (Ca) 経口負荷の血清電解質および1,25-(OH)₂D₃への影響。

	Control	ANGII	ANGII+Ca	ANGII+Na	ANGII+Na/Ca
血清Na(mEq/l)	147±1	146±1	143±1	145±1	145±1
血清K(mEq/l)	4.6±0.2	4.5±0.2	4.9±0.1	4.7±0.1	4.8±0.1
血清Ca(mg/dl)	10.8±0.1	10.9±0.1	11.7±0.1 ⁺	10.8±0.2	10.9±0.1
血清Mg(mg/dl)	1.9±0.1	1.9±0.1	1.7±0.1	1.9±0.1	1.6±0.1
血清P(mg/dl)	8.6±0.2	7.3±0.3	5.9±0.5 ⁺	7.8±0.5	7.4±0.4
1,25-(OH) ₂ D ₃ (mg/dl)	142±15	124±28	162±22	131±13	92±12

Control:コントロール群、ANGII:正常Na・正常Ca食-ANGII投与群、ANGII+Ca:正常Na・高Ca食-ANGII投与群、ANGII+Na:高Na・正常Ca食-ANGII投与群、ANGII+Na/Ca:高Na・高Ca食-ANGII投与群、+: $p < 0.05$ (ANGII群と比較)。

2. 幼若SHRにおける実験

図3に示すように、SHRの血圧はコントロール群 156 ± 5 mmHgであったのに対し、食塩負荷により 189 ± 6 mmHgに上昇した ($p < 0.05$)。従って、幼若SHRは食塩感受性高血圧モデル動物であることが示された。食塩負荷をしなかったSHRはCa負荷によっても血圧は変化しなかったが (153 ± 5 mmHg)、食塩負荷SHRにおいては血圧は 165 ± 6 mmHgと有意の低下を示した。

さらに、ストレス時の昇圧反応性を見ると、1mAの場合(図4)はコントロール群では $+3 \pm 2$ mmHgの血圧しか認めなかった (n.s.) のに食塩負荷群では $+8 \pm 2$ mmHgの有意の昇圧 ($p < 0.05$) を認め、しかも両者の変化の程度には有意の差があった ($p < 0.05$)。Ca負荷はコントロール群の血圧変化には影響なかったが (-1 ± 2 mmHg)、食塩負荷群の昇圧を抑制した (-4 ± 2 mmHg, $p < 0.05$)。2mAの場合(図5)も同様に食塩負荷によって昇圧反応は亢進し ($+7 \pm 4$ mmHg vs $+27 \pm 6$ mmHg, $p < 0.05$)、Ca負荷はコントロール群の昇圧には影響なかったが ($+9 \pm 2$ mmHg)、食塩負荷群に対しては降圧効果を認めた ($+10 \pm 4$ mmHg, $p < 0.05$)。従って、幼若SHRにおいてもCa負荷は食塩高血圧に特異的に降圧ならびにストレス反応性抑制を示すことが分った。

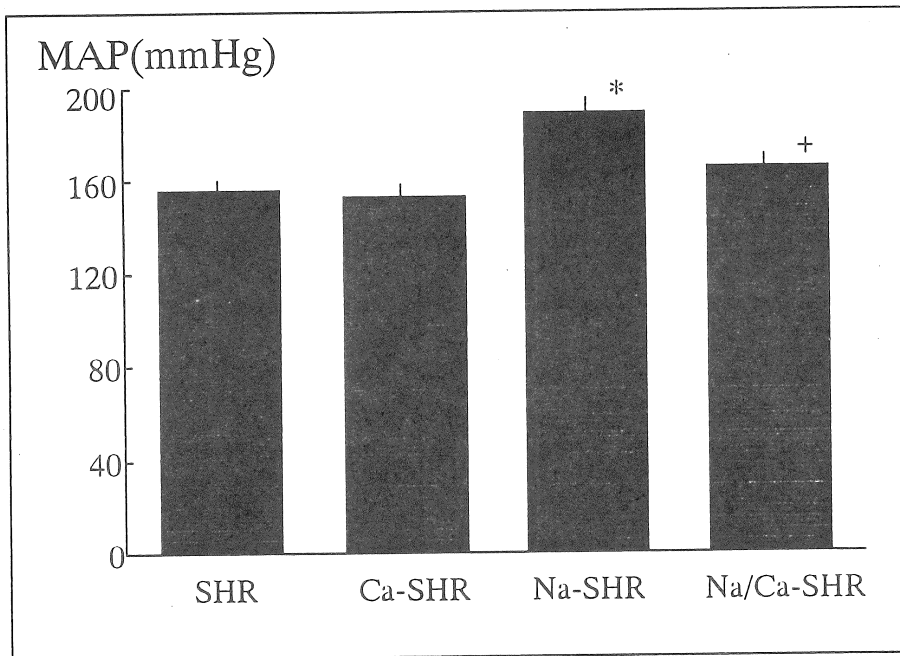
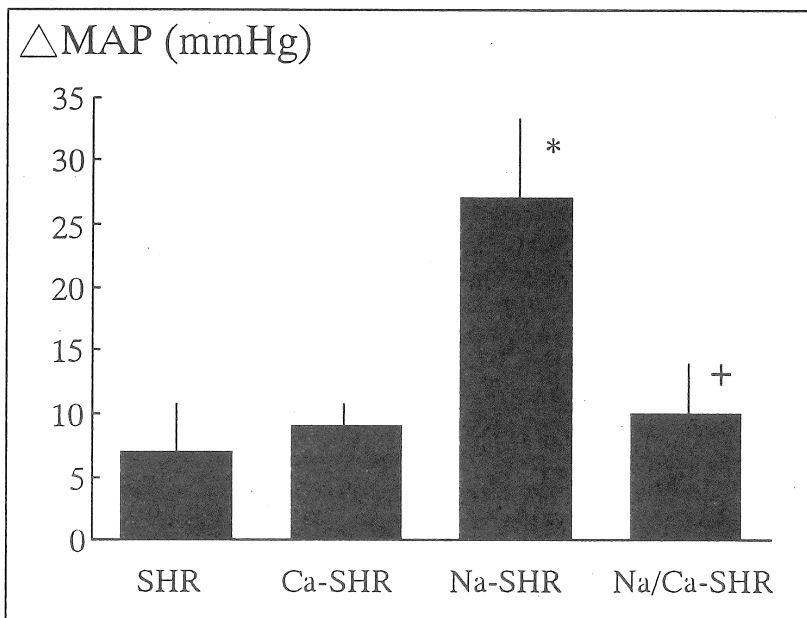
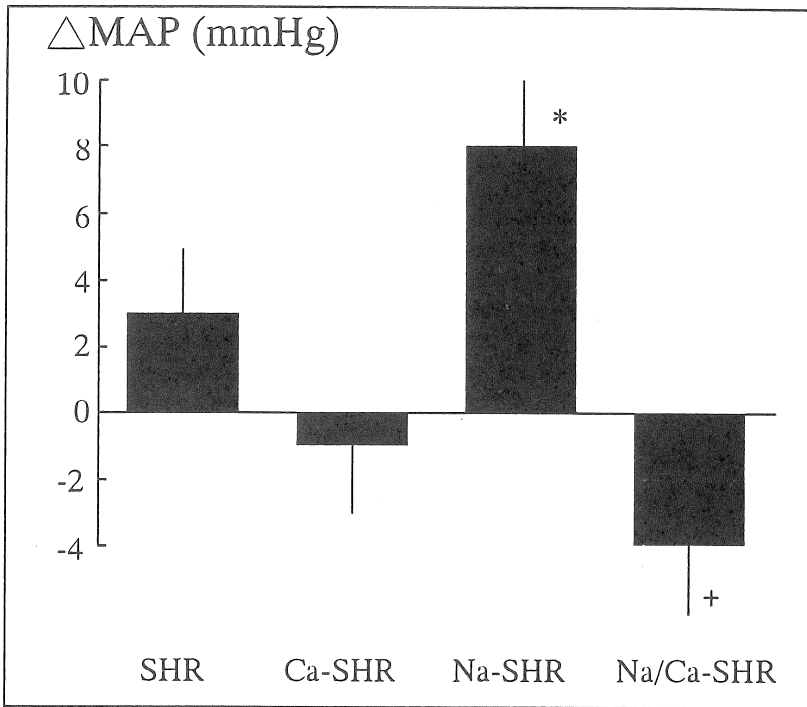


図3. 幼若高血圧自然発症ラット (SHR) におけるカルシウム (Ca) 経口負荷の平均血圧 (MAP) への影響。SHR: 正常Na・正常Ca食投与SHR、Ca-SHR: 正常Na・高Ca食投与SHR、Na-SHR: 高Na・正常Ca食投与SHR、Na/Ca-SHR: 高Na・高Ca食投与SHR、*: $p < 0.05$ (正常Na・正常Ca食投与SHRと比較)、+: $p < 0.05$ (高Na・正常Ca食投与SHRと比較)。

図4 (7ページ上段). 幼若高血圧自然発症ラット (SHR) におけるカルシウム (Ca) 経口負荷のストレス (electrical footshock: 1mA) への影響。平均血圧上昇の程度 (Δ MAP) で評価した。SHR: 正常Na・正常Ca食投与SHR、Ca-SHR: 正常Na・高Ca食投与SHR、Na-SHR: 高Na・正常Ca食投与SHR、Na/Ca-SHR: 高Na・高Ca食投与SHR、*: $p < 0.05$ (正常Na・正常Ca食投与SHRと比較)、+: $p < 0.05$ (高Na・正常Ca食投与SHRと比較)。

図5 (7ページ下段). 幼若高血圧自然発症ラット (SHR) におけるカルシウム (Ca) 経口負荷のストレス (electrical footshock: 2mA) への影響。平均血圧上昇の程度 (Δ MAP) で評価した。SHR: 正常Na・正常Ca食投与SHR、Ca-SHR: 正常Na・高Ca食投与SHR、Na-SHR: 高Na・正常Ca食投与SHR、Na/Ca-SHR: 高Na・高Ca食投与SHR、*: $p < 0.05$ (正常Na・正常Ca食投与SHRと比較)、+: $p < 0.05$ (高Na・正常Ca食投与SHRと比較)。



考察

本研究では食塩感受性モデルのANGII-食塩ラットにおいて食塩負荷時の血圧上昇に伴い血漿CAの上昇を認め、食塩感受性高血圧における交感神経系の役割を確認した。さらに、Ca負荷による降圧はANGII群では認められなかったが、ANGII-Na群では顕著であった。しかも、Ca負荷による降圧は食塩高血圧における血漿CA上昇の正常化を伴っていたが、ANGII-Ca群とANGII群の血漿CAに有意の差はなかった。従って、Ca負荷の降圧作用には交感神経系抑制作用が重要であると考えられた。他の研究者もわれわれの研究を支持する報告を出している。たとえば、食塩感受性高血圧モデルのDahl食塩感受性ラットにおいては食塩負荷による血圧上昇はCa負荷で減弱したが、この血圧低下に伴い節遮断薬chlorisondamineによる急性降圧効果の減弱も伴っていた⁽¹²⁾。また、この実験においてDahl食塩感受性ラットではCa負荷によって圧受容体反射による腎交感神経系の抑制が増強した。また、共同研究者のOnoらも食塩感受性高血圧モデルの幼若SHRではCaの降圧効果は食塩負荷による圧受容体反射（血圧上昇に伴う心拍数・腎交感神経系の抑制）の減弱を正常化したことを示している⁽¹³⁾。また、Ca負荷は幼若SHRの血漿NEの低下を認めたという報告もある⁽⁴⁾。これに対して、食塩を負荷していないSHRにCaを負荷しても降圧効果は弱く、血漿CAの変化もなかった⁽¹⁴⁾。以上より、Ca負荷の降圧効果には食塩負荷によって亢進する交感神経系の抑制（正常化）が関与していることが示唆された。

さらに、われわれの報告では幼若SHRに食塩負荷をすると血圧上昇に伴い、ストレス反応性が亢進した。この結果はこれまでの食塩高血圧とストレスの関係を示唆する報告と一致する。さらに、Ca負荷はこの昇圧を抑制すると共に、ストレス反応性亢進を正常化した。これまでも、CaならびにNaを負荷するとSHRで電気刺激に対する昇圧反応を減弱したという報告がある⁽¹⁵⁾。さらに、食塩を負荷したSHRにおいてCa負荷は血漿NEを低下するのみでなく、視床下部のNE代謝率も減弱するという成績も報告されている⁽⁴⁾。Onoらの成績でも食塩負荷幼若SHRでのCa負荷の圧受容体反射による心拍数・腎交感神経系の抑制正常化は大動脈神経直接刺激によっても認められ、中枢神経系の関与が示唆された⁽¹³⁾。したがって、Caの降圧効果にはストレス反応性減弱が重要であるものと考えられた。

以上より、Caは食塩高血圧に対する降圧効果が特に顕著でこの作用には交感神経系の抑制ないしはストレス反応性減弱が重要であることが示唆された。

文献

- (1) Kobayashi, J.: On geographical relationship between the chemical nature of river water and death rate from apoplexy. *Biol. Okayama Univ.* 1957;11:12.
- (2) McCarron, D.A.: Dietary calcium in human hypertension. *Science* 1982;217:267.
- (3) Resnick, L.M., DiFabio, B., Marion, R., James, G.D., and Laragh, J.H.: Dietary calcium modifies the pressor effects of dietary salt intake in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1986;4(suppl.6):S679.
- (4) Wyss, J.M., Chen, Y.F., Meng, Q., Jin, H., Jirikusomchok, S. and Oparil, S.: Dietary Ca^{2+} prevents NaCl-induced exaggeration of hypertension and increases hypothalamic norepinephrine turnover in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 1989;7:711.
- (5) Fujita, T., Henry, W.L., Bartter, F.C., Lake, C.R. and Delea, C.S.: Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am. J. Med.* 1980;69:334.
- (6) Fujita, T. and Sato, Y.: Changes in renal and central noradrenergic activity with potassium in DOCA-salt rats. *Am J. Physiol.* 1984;246:F670.
- (7) Fujita, T., Ando, K. and Ogata, E.: Systemic and regional hemodynamics in patients with salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 1990;16:235.
- (8) Liard, J.F.: Regional blood flows in salt loading hypertension in the dog. *Am. J. Physiol.* 1981;240:H361.
- (9) Anderson, D.E.: Interactions of stress, salt and blood pressure. *Ann. Rev. Physiol.* 1984;46:143.
- (10) Ito, Y., Noda, H., Isaka, M., Ando, K., Sato, Y. and Fujita, T.: Norepinephrine responsiveness in patients with borderline hypertension under three different sodium balance. *Clin. Exp. Hypertens.* 1989;A11(suppl.1):363.
- (11) Reinhardt, T.A., Horst, R.L., Orf, J.W. and Hollis, B.W.: A microassay for 1,25-dihydroxyvitamine D not requiring high performance liquid chromatography: application to clinical studies. *J. Endocrinol. Clin. Metab.* 1984;58:91.
- (12) Peuler, J.D., Morgan, D.A. and Mark, A.L.: High calcium diet reduces blood pressure in Dahl salt-sensitive rats by neural mechanisms. *Hypertension* 1987;9(suppl.3):III-159.
- (13) Ono, A., Kuwaki, T., Cao, W.H., Ando, K., Takahashi, T., Shimosawa, T., Isshiki, M., Kanda, M. and Fujita, T.: High calcium diet prevents central baroreflex impairment in sodium-loaded young spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1993;21:543.
- (14) Stern, N., Colub, M., Nyby, M., Berger, M., Eggena, P., Lcc, D.B.N., Tuck, M.L. and Brickman, A.S.: Effect of high calcium intake on pressor responsiveness in hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 1987;252:H1112.
- (15) Hatton, D.C., Huie, P.E., Muntzel, M.S., Metz, J.A. and McCarron, D.A.: Stress-induced blood pressure response in SHR: effect of dietary calcium. *Am. J. Physiol.* 1987;252:R48

Antihypertensive Effect of Calcium Loading on Salt-induced Hypertension: the Role of its Suppressive Effect of Stress Reactivity.

Toshiro Fujita, Katsuyuki Ando, Ayumu Ono, Tatsuo Shimosawa, Masashi Isshiki, Miki Nagase

The 4th Department of Internal Medicine, University of Tokyo School of Medicine

Although oral calcium (Ca) loading decreases blood pressure (BP) in hypertension, its precise mechanism is unknown. However, the effect of Ca may be intimately related to pressor action of sodium (Na) because Ca loading reduced BP especially in salt-induced hypertension. Enhanced sympathetic nervous system is suggested to contribute to BP rise with salt loading so we hypothesize that Ca loading decreased BP in salt hypertension by suppressing the sympathetic nerve activity. To clarify this concept, we examined the effect of Ca loading on BP, plasma catecholamine (CA) concentration, and stress reactivity in salt-sensitive hypertensive model rats.

First, we examined the effect of Ca loading on BP and plasma CA in angiotensin II (ANGII)-Na rats. ANGII was administered at 125ng/min by osmotic minipump implanted intraperitoneally for 12 days in 7 week-old Sprague-Dawley rats. In sham rats, saline was administered by the similar way. These rats were fed on normal (0.26%) and high (3.15%) Na-containing diet. Also, Ca content in the diets was modified as normal (1.17%) and high (4.07%) Ca. After 12 days of treatment, catheter was inserted into femoral artery to measure mean BP. BP was measured under conscious and unstimulated condition. BP was increased in ANGII group compared with sham group (108 ± 2 vs. 134 ± 4 mmHg, $p < 0.05$). Concomitant administration of high Na diet accelerated ANGII-induced hypertension (161 ± 4 mmHg, $p < 0.05$), suggesting that ANGII-Na rats is salt-sensitive hypertensive model. In contrast, high Ca diet decreased BP in ANGII-Na rats (126 ± 4 mmHg, $p < 0.05$) but not in ANGII rats (119 ± 4 mmHg), indicating that the antihypertensive effect of Ca loading is specific for salt hypertension. Plasma CA was increased in ANGII+Na group compare with sham group (176 ± 15 vs. 276 ± 30 pg/ml, $p < 0.05$) but Ca loading normalized the increased plasma CA in ANGII+Na rats (182 ± 13 pg/ml, $p < 0.05$). Thus, the sympathetic nervous system may play a role in the depressor effect of Ca loading.

In the second experiment, we investigated the effect of Ca loading on BP and stress reactivity in salt-loaded young (6 week-old) spontaneously hypertensive rats (SHR). Young SHR were fed on normal and high Na diet for 4 weeks. Ca loading was done in these groups of rats. Salt loading increased BP in young SHR (156 ± 5 vs. 189 ± 6 mmHg, $p < 0.05$). Ca loading decreased BP in salt-loaded SHR (165 ± 6 mmHg, $p < 0.05$) but not in non-salt-loaded SHR (153 ± 5 mmHg). Stress reactivity was evaluated by BP response to electrical footshock (1 and 2.5 mA). The BP response was enhanced in salt-loaded SHR (1 mA: $+3 \pm 2$ vs. $+8 \pm 2$ mmHg; 2.5 mA: $+7 \pm 4$ vs. $+27 \pm 6$ mmHg, $p < 0.05$, respectively). Ca loading normalized the enhanced response (1 mA: -4 ± 2 mmHg; 2.5 mA: $+10 \pm 4$ mmHg, $p < 0.05$, respectively). In conclusion, the antihypertensive effect of Ca loading, which is specific for salt-induced hypertension, may be intimately relate to its sympathoinhibitory effect and/or its suppressive action on stress reactivity.