

## 母体の食塩摂取は次世代の食塩感受性を規定する環境因子となる — 血圧調節に寄与する血管抵抗性調節機構への影響 —

籠田 智美<sup>1</sup>, 篠塚 和正<sup>1</sup>, 丸山 加菜<sup>1</sup>, Bruce N. Van Vliet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>武庫川女子大学薬学部, <sup>2</sup>メモリアル大学医学部

**概要** 我々はこれまでに、本態性高血圧のモデルである高血圧自然発症ラット(SHR)を若齢より高食塩食(8% NaCl食)で飼育すると、血圧のさらなる上昇と、一酸化窒素(NO)に対する動脈拡張反応性の低下が生じることを見だし、その機序として血管平滑筋可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC, NO 受容体)タンパク発現量の減少が関与することを明らかにしてきた。そこで本研究では、仔の動脈拡張機能に及ぼす母体の食塩負荷による影響に着目し検討を行うとともに、血圧規定因子である心機能への影響についても合わせて検討した。

正常食塩食(0.3% NaCl)または高食塩食(4% NaCl)を妊娠期および授乳期に負荷した母体 SHR より生まれた仔をそれぞれ 2 群に分け、正常食塩食または高食塩食を負荷して飼育した。飼育期間中は、経時的に体重および収縮期血圧を測定し、飼育 8 週目には胸部大動脈および心臓を摘出し、収縮拡張能変化を 4 群間で比較検討した。

収縮期血圧は、離乳時には母体の食塩負荷による影響はみられなかったが、飼育期間中は高食塩食負荷 SHR から生まれた仔で低い傾向が認められた。また、食塩負荷により生じる収縮期血圧の上昇が、高食塩食負荷 SHR から生まれた仔には認められなかった。摘出胸部大動脈における NO に対する拡張反応は、食塩負荷 SHR から生まれた仔では減弱傾向をしめし、食塩負荷によるさらなる減弱は生じなかった。また、食塩負荷 SHR から生まれた仔に食塩を負荷した場合にのみ、血管内皮細胞 NO 産生を介した拡張反応の亢進が認められた。左心室の収縮および拡張能はともに、母体の食塩過剰摂取により減弱、また、食塩負荷により生じる心機能亢進の程度は大きかった。

母体の食塩過剰摂取により、仔の NO に対する動脈拡張能は低下するが、左心室収縮・拡張能が低下することにより、血圧はむしろ低くなることを見いだした。また、母体が食塩を過剰摂取した場合、その仔が食塩を過剰に摂取してもみかけの血圧に変化が生じないことを見いだした。その機序として、食塩摂取により心機能の著しい亢進が生じるものの、相反的に、血管内皮細胞 NO 産生亢進を介した動脈拡張能が亢進することが関与していることを示唆した。以上、母体の食塩摂取は、次世代の心血管機能を減弱させること、また、心血管機能における食塩感受性を亢進させることを明らかとした。

### 1. 研究目的

食塩の過剰摂取が、血圧上昇の要因のひとつであることは周知の事実である。しかしこれまでの検討は“一代限り”の影響が中心で、母体が食塩を過剰摂取した場合の次世代“子”の血圧調節機能に影響を及ぼすか否かを詳細に検討した報告は少ない。これまでの実験動物を用いた検討により、妊娠期に高食塩食を負荷した母ラットからの仔は、体重が小さい、血圧が高めである、食塩による血圧上昇の程度が正常食を摂取した母体の仔に比べ高

い<sup>1-4)</sup>などの報告があり、母体の食塩過剰摂取が子の食塩感受性を亢進する要因となる可能性は高い。しかし一方で、母体の食塩摂取は仔の血圧に影響しない<sup>5-9)</sup>とする報告もあり、母体の食塩摂取による仔の血圧への影響にはいまだコンセンサスは得られていない。また、血圧は心機能と末梢血管抵抗性により調節されているが、母体の食塩過剰摂取による仔の循環器系臓器機能への影響について、その機序を含めた詳細な報告はみあたらない。

食塩による血圧上昇機序の1つとして、血管抵抗性の

調節異常が知られている。我々はこれまでに、本態性高血圧症のモデル動物である高血圧自然発症ラット (Spontaneously Hypertensive Rat, SHR) を若齢(4週齢)より高食塩食(8% NaCl 食)で飼育すると、成体では食塩感受性は低いとされているものの、若齢では血圧のさらなる上昇と、一酸化窒素(NO)を介した動脈拡張機能の低下が生じることを見だし、その機序として、血管平滑筋可溶性グアニル酸シクラーゼ(NO 受容体)発現の減少が関与することを明らかにしてきた<sup>10)</sup>。また、このような作用は、食塩摂取により引き起こされた血圧上昇による二次的なものではなく、食塩を摂取することに依存して惹起されることを明らかにしている<sup>11)</sup>。

そこで本研究では、「母体の食塩過剰摂取は、母体のみならず、胎児における動脈拡張能をも障害することとなり、子の食塩感受性高血圧の発症要因となる」、また、「母体の食塩摂取は、子の循環器系臓器機能における食塩感受性を亢進させる」との仮説を立て、以下の検討を行った。すなわち、SHR を用いて、妊娠期～授乳期に高食塩(4% NaCl)食を負荷した場合、その仔 SHR において、血圧はさらに上昇するのか、NO を介した動脈拡張能は減弱するのかを明らかにするとともに、離乳後の仔 SHR が食塩を摂取した場合、循環機能における食塩感受性は亢進しているのかについて検討した。さらに、血圧には、末梢血管抵抗性とともに関与している。そこで、母体の食塩摂取による心臓(左心室)の収縮および拡張能への影響についても合わせて検討した。

## 2. 研究方法

### 2.1 使用動物

日本 SLC より、ラット用固形飼料(正常食塩食, 0.3% NaCl 含む)または 4% NaCl 添加ラット用固形飼料(高食塩食)にてそれぞれ飼育した雌性本態性自然発症ラット

(SHR)より生まれた雄性仔 SHR を離乳直後(4週齢)に購入した。仔ラットを体重および収縮期血圧の値を考慮し、それぞれ2群に分け、正常食塩食(0.3% NaCl)または高食塩食(4% NaCl)を与えて8週間飼育し(Table 1 参照)、以下の実験に使用した。飼育期間中、餌および水は自由摂取とした。尚、母体 SHR には、交配1週間前より、正常食塩食(0.3% NaCl)または4% NaCl 食による飼育を開始し、離乳直後まで自由摂取させた。すなわち、母体には、交配1週間前から授乳期まで食塩を負荷し、その仔においては、胎児期から12週齢まで食塩を負荷する条件で実験を行った。

本実験の計画および実施は、武庫川女子大学動物実験規定を遵守した。

### 2.2 測定項目

飼育期間中、餌摂取量および水摂取量を毎日測定し、食塩摂取量を算出した。体重は週に2度測定した。4週に一度、無麻酔下に tail-cuff 法により収縮期血圧および心拍数を測定した(Model MK-2000, Muromachi Kikai Co., Ltd., Tokyo, JAPAN)。8週間の飼育終了時、ペントバルビタール麻酔下に、体重、腹部周囲径および体長を測定した後、腹部を開腹し、注射筒および注射針を用いて膀胱より再尿し、尿中タンパクおよび尿糖を尿試験紙(Uropaper III, Eiken Chemical Co., Ltd., Tochigi, JAPAN)を用いて測定した。その後、腹部大動脈から全血を採取することにより放血死させ、直ちに、心臓、胸部大動脈を摘出した。

摘出動脈は、動脈周囲組織を取り除き、幅約3mmのリング状標本を作成、95% O<sub>2</sub> - 5% CO<sub>2</sub> ガスを通気した Krebs-Henseleit 液で満たしたオルガンバス内に静止張力1gを負荷して懸垂した。動脈標本をあらかじめフェニレフリンで収縮させた後、アセチルコリンおよびニトロプルシドを累積的に添加し、生じる張力変化を等尺性トランスジュー

Table 1. 実験デザイン

Group (n)	Dam	Male offspring
NN (7)	Normal salt (0.3% NaCl) diet	Normal salt (0.3% NaCl) diet
NS (7)		High salt (4% NaCl) diet
SN (10)	High salt (4% NaCl) diet	Normal salt (0.3% NaCl) diet
SS (13)		High salt (4% NaCl) diet

ーサー (Model T7, NEC San-Ei, Tokyo, JAPAN) を用いて測定した。パパペリンにより生じる最大弛緩反応を 100% として弛緩率を算出した。

摘出心臓は、直ちにランゲンドルフ装置 (IPH-L2A, Primetech Co., Tokyo, JAPAN) に装着し、大動脈へカニューレを挿入、95% O<sub>2</sub> - 5% CO<sub>2</sub> ガスを通気した Krebs-Henseleit 液を 80 mmHg 定圧条件下に還流した。左心室にバルーンを挿入し、左心室収縮期圧 (Left ventricular systolic pressure, LVSP) および拍動数を圧トランスジューサー (SAFT1, Kawasumi Lab., Inc., Tokyo, JAPAN) を用いて測定した。冠流量 (Coronary flow) の指標として、心臓より排出された還流液を回収し時間あたりの灌流量を測定した。左室収縮能の指標として、左室内圧最大値を心重量で除して左室収縮能 (Left ventricular systolic function, LVSF) を算出した。一方、左室拡張能の指標として、左室内圧時間積分値 (-dP/dt) を算出した。さらに、還流量を心重量で除して冠流率 (Coronary flow rate, CFR) を算出した。

### 2.3 データ解析

データは平均値±標準誤差で示した。摘出血管を用いた検討では、各標本から得られた濃度-反応曲線から 50% 有効濃度 (EC<sub>50</sub>) および曲線下面積 (Area under the curve, AUC) を GraphPad Prism (ver.4, San Diego, CA, USA) を用いて算出し、拡張反応性を評価した。群間の差の検定は、t-検定、または、一元配置分散分析 (one-way ANOVA) を行い Bonferroni 法により検定し、P<0.05 の場合に有意な差であるとした。

## 3. 研究結果

### 3.1 体重および血圧に及ぼす母体食塩摂取の影響

飼育期間中、摂餌量には 4 群間に差は認められなかった (Fig. 1a)。飼育期間中の食塩摂取量を算出したところ、高食塩食負荷の両群で 1 日あたり平均 4 g NaCl/kg body weight を摂取しており、母体の高食塩食摂取による差はなかった (Fig. 1b)。また、飲水量は、高食塩食負荷の両群で多く、母体の食塩負荷による差はなかった (Fig. 1c)。

飼育開始時 (0 week) における仔の体重は、母体に食塩を負荷することにより有意に軽かったが、飼育期間中は順調に増加し、飼育 7 週目には食塩食摂取母体からの仔のほうが有意に重かった (Table 2, Fig. 2a)。しかし、仔の高食塩食摂取による体重への影響は認められなかった (Table 2, Fig. 2a)。

腹部周囲一長比を算出した結果、4 群間に有意な差は認められなかった (data not shown)。また、尿タンパクおよび尿糖は 4 群ともに検出されなかった (data not shown)。

収縮期血圧は、飼育開始時において、母体の高食塩食摂取による影響は認められなかった (Fig. 2b)。飼育 4 週目においては、NS 群では血圧の上昇が認められたが、SS 群では食塩負荷による影響はみられず、SS 群に比べ NS 群で有意に高かった (Fig. 2b)。一方、飼育 7 週目においては、4 群間に有意な差はみられなかったが、NN 群および NS 群に比べ SN 群および SS 群では継続して低い傾向が認められた (Fig. 2b)。

心拍数は、飼育開始時においては 4 群間に差は認められなかったが、4 週目においては NN 群に比べ SN 群の心拍数は有意に少なく、飼育 8 週目には NN 群に比べ SN 群および SS 群で有意に少なかった (data not shown)。一

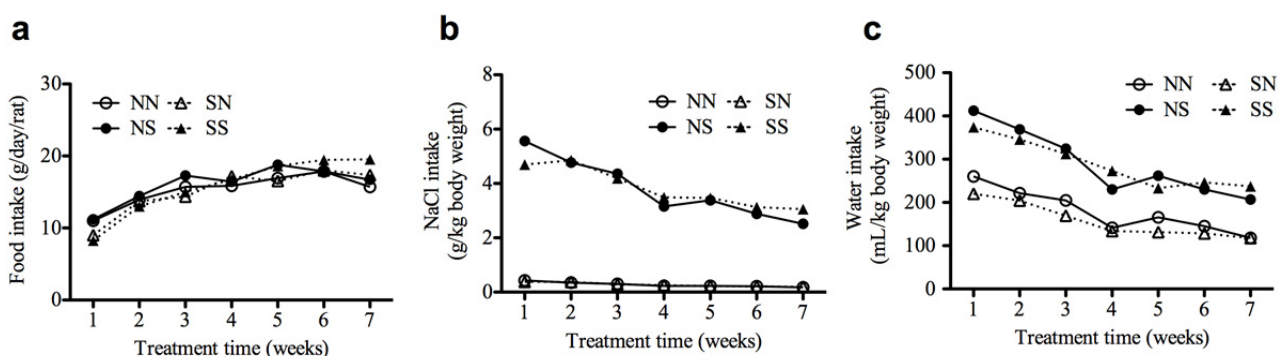
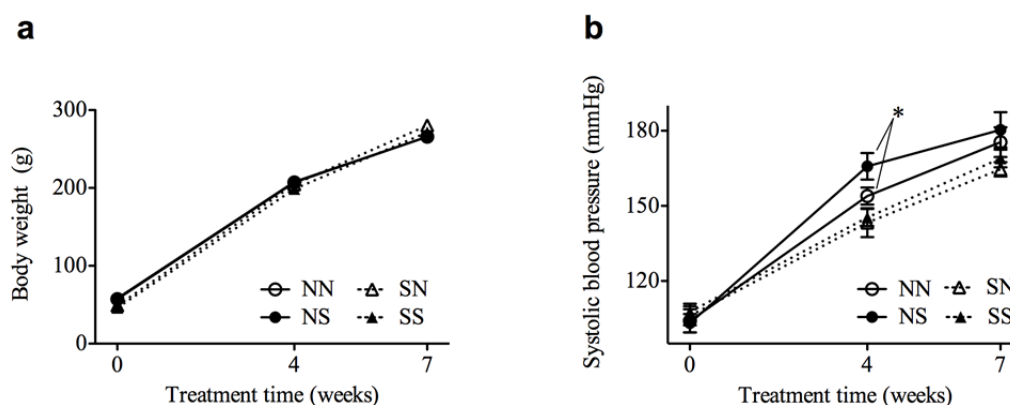


Fig. 1. 1 日あたりの摂餌量 (a)、食塩摂取量 (b) および飲水量 (c) に及ぼす母体食塩摂取の影響

**Table 2.** 体重変化

Group (n)	Initial (0 weeks)		Final (7 weeks)
NN (7)	57.3 ± 1.6	57.8 ± 1.2	266 ± 3
NS (7)	58.3 ± 2.0		266 ± 2
SN (10)	48.8 ± 1.9	47.6 ± 1.3#	282 ± 3#
SS (13)	46.1 ± 1.5		275 ± 3#

\*P<0.05, 仔の食塩負荷による比較. #P<0.05, 母体の食塩負荷による比較



**Fig. 2.** 体重(a)および収縮期血圧(b)に及ぼす母体食塩摂取の影響

方、食塩負荷による心拍数への影響はみられなかった (data not shown)。

### 3. 2 動脈拡張能に及ぼす母体食塩摂取の影響

摘出胸部大動脈において、ニトロプルシドにより生じる血管平滑筋細胞の NO に対する拡張反応は、SN 群では NN 群に比べ減少する傾向が認められた (Fig. 3a, Table 3)。一方、NS 群では NN 群に比べ有意に弛緩反応は減弱したが、SN 群および SS 群の間に差はみられなかった (Fig. 3a, Table 3)。

アセチルコリンにより生じる血管内皮依存性弛緩反応、すなわち、血管内皮細胞からの NO 産生を介した弛緩反応は、SS 群では SN 群に比べ弛緩反応の増強が認められ、その程度は NS 群に比べても有意に大きかった (Fig. 3b, Table 3)。一方、NN 群および NS 群の間には差はみられなかった (Fig. 3b, Table 3)。

フェニレフリンに対する収縮反応には群間に有意な差はみられなかった (data not shown)。

### 3. 3 心機能に及ぼす母体食塩摂取の影響

心重量は、食塩食を負荷した両群に有意な増加が認められたがその程度に差はみられず、母体の食塩負荷による影響は認められなかった (Fig. 4a)。このような心重量の増加は、特に心室で顕著に生じており、心房においてもその傾向はみられたものの有意な差ではなかった (Fig. 4b および 4c)。

摘出心臓における左室収縮能は、SN 群では NN 群に比べ有意に小さく、また、SN 群に比べ SS 群では有意な増大がみられた (Fig. 5a)。しかし、NN 群と NS 群の間に差はみられなかった (Fig. 5a)。一方、左室拡張能は、SN 群では NN 群に比べ減弱する傾向がみられ、SN 群に比べ SS 群では拡張能の亢進が認められた (Fig. 5b)。しかし、NN 群と NS 群の間に差は認められなかった (Fig. 5b)。一方、冠流率および拍動数においては、4 群間に有意な差は認められなかった (data not shown)。

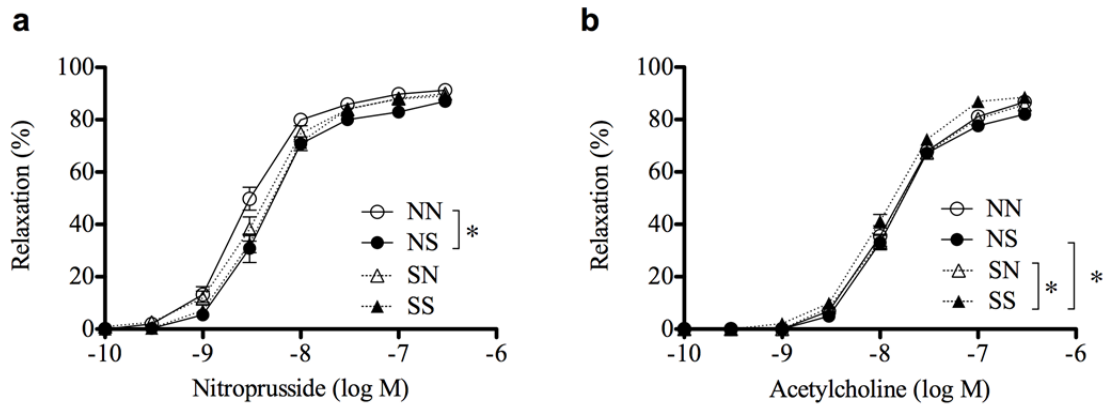


Fig. 3. 胸部大動脈における動脈拡張能に及ぼす母体食塩摂取の影響

Table 3. 動脈拡張反応性の解析

	NN	NS	SN	SS
<i>Nitroprusside</i>				
-Log EC <sub>50</sub>	8.58 ± 0.05	8.39 ± 0.06*	8.46 ± 0.06	8.40 ± 0.04
AUC	230 ± 5	202 ± 5*	219 ± 4	209 ± 3
<i>Acetylcholine</i>				
-Log EC <sub>50</sub>	7.89 ± 0.05	7.91 ± 0.03	7.88 ± 0.04	7.95 ± 0.03
AUC	162 ± 4	155 ± 3	160 ± 4	174 ± 3* <sup>#</sup>

\*P<0.05, 仔の食塩負荷による比較。#P<0.05, 母体の食塩負荷による比較

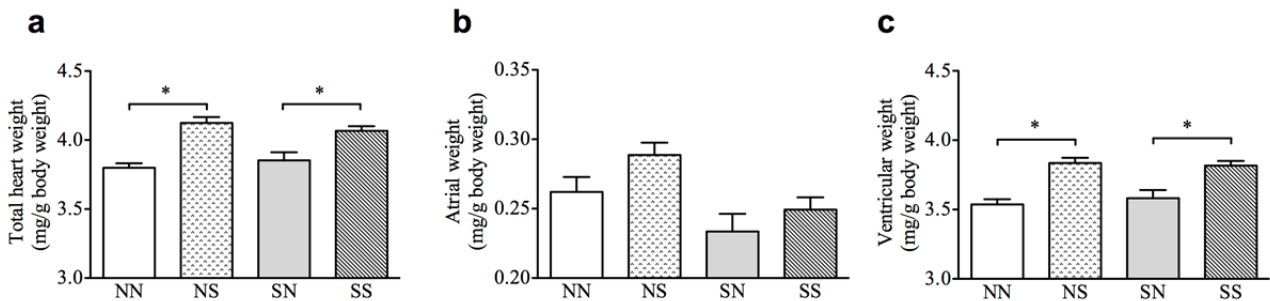


Fig. 4. 心重量(a)、心房重量(b)および心室重量(c)に及ぼす母体食塩摂取の影響

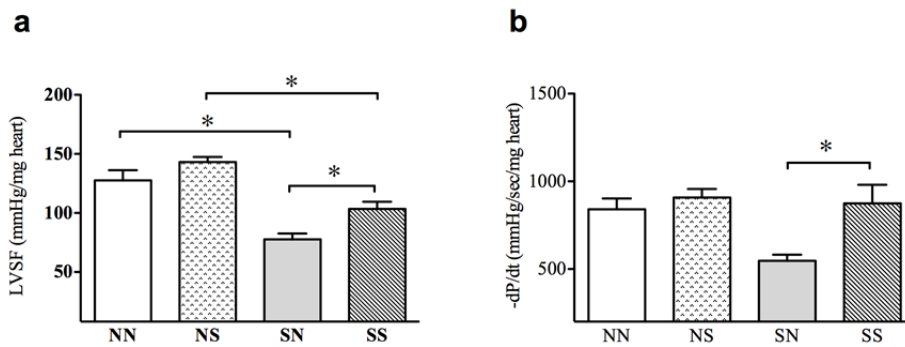


Fig. 5. 左室の収縮能(a)および拡張能(b)に及ぼす母体食塩摂取の影響

#### 4. 考察および今後の課題

食塩の過剰摂取は、血圧上昇の一要因であることは周知の事実である。食塩による血圧上昇には、遺伝素因とともに環境因子が深く関与することが知られており、母体の食塩摂取が仔の食塩感受性に影響を及ぼす重要な環境因子となる可能性は高い。そこで今回は、本態性高血圧症の動物モデルである SHR (食塩感受性は低いとされる) を用いて、母体の食塩負荷による仔の循環器系臓器機能への影響を検討し、母体の食塩過剰摂取は、子における 1) 血管拡張能の低下、および、心室収縮・拡張能の低下を引き起こすこと、2) 心血管における収縮・弛緩反応に対する食塩感受性を亢進すること、3) 血圧に対する食塩感受性はむしろ低下させることを見いだした。

これまでに、母体の食環境として低タンパクに注目した検討は多く、血圧への影響や動脈拡張能への影響を検討した報告が数件みうけられる。正常血圧の C57/BL6 マウスでは、母体の低タンパク食負荷により、血圧の上昇と動脈線維化が生じる<sup>12)</sup>、アセチルコリンに対する動脈拡張能が低下する<sup>13)</sup>との報告がある。正常血圧の Wistar ラットを低タンパク食で飼育した場合においても同様に、アセチルコリンに対する血管弛緩反応の減弱、アンギオテンシン II に対する収縮反応の亢進が報告されている<sup>14)</sup>。重症高血圧の stroke-prone SHR においては、母体の低タンパク食負荷はレニン-アンギオテンシン-アルドステロン (RAS) 系の亢進を介して、食塩感受性高血圧を生じる<sup>15)</sup>。また、正常血圧の SD 系ラットの子宮還流を制限することにより胎児への栄養供給を減少させた場合においても、フェニレフリンに対する収縮反応の亢進とアセチルコリンに対する拡張反応の減弱が生じる<sup>16)</sup>。これらの知見は、胎児期の低タンパク・低栄養環境が食塩感受性高血圧の成因となること、その機序の一つとして血管抵抗性の亢進が関与していることを示している。一方、我々の知る限り、「母体の食塩過剰摂取が、血管抵抗性の亢進を引き起こす」という知見は本研究が初めてである。すなわち、母 SHR が食塩を過剰摂取すると、血管平滑筋 NO に対する反応性 (ニトロプルシドにより生じる弛緩反応) が減弱することを見いだした。我々はこれまでに、SHR に高食塩食を負荷すると、血圧のさらなる上昇と、NO に対する動脈拡張能が低下すること、その機序として動脈中可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC, NO 受容体) タンパク発現量の低下

が関与することを明らかにしている<sup>10)</sup>。興味深いことに、母 SD 系ラットに 8% NaCl 食を負荷した場合、仔の動脈中 sGC タンパク発現が減少するとの報告がある<sup>6)</sup>。これらのことから、母体の食塩摂取は、その後の食環境に非依存的に、NO に対する動脈拡張能の低下を引き起こし、末梢血管抵抗性を亢進させる要因となることを示した。一方、母体が食塩を摂取していた場合、離乳後に高食塩環境にさらされると、血管内皮細胞による NO 産生を介した拡張能 (アセチルコリンにより生じる弛緩反応) はむしろ増大することを見いだした。この結果は、母体の食塩摂取は「血管内皮細胞 NO 産生における食塩感受性を亢進する」ことを示していると考えられる。また、このような変化は、母体の食塩摂取により生じた NO に対する拡張能の減弱に対する代償効果であると考えられ、食塩を摂取していない母 SHR からの仔は食塩摂取により収縮期血圧が上昇するが、母体が食塩摂取した場合はそのような上昇効果が認められない、すなわち、「血圧においては食塩に対して抵抗性が生じた」という結果を説明できるかもしれない。今後は、その細胞内機構について検討したい。

SHR の血圧は加齢とともに上昇するが、母体が食塩を過剰摂取した場合、その後の食環境に関係なく、その上昇度合いがむしろ弱くなることを見いだした。前述のように、母体の食塩負荷は仔の血管拡張能を減弱させることを考えると、末梢血管抵抗性以外の因子が関与していることが推察された。そこで、心機能に着目し検討した結果、母体が食塩を過剰摂取すると、左室の収縮および拡張能とともに低下することを見いだした。このような心機能の減弱が、先に示した収縮期血圧上昇の程度が軽度となる要因であると考えられる。母体の食環境が及ぼす心臓への影響として、母 C57/BL6 マウスに低タンパク食を負荷すると、心筋の RAS 系亢進を介した心リモデリングにより、血圧上昇を引き起こすと報告されている<sup>12)</sup>。しかし今回の検討では、心重量 (特に左室重量) の増加は、母体の食環境に関係なく、仔が食塩食を摂取した場合に共通してみられた変化であることから、今回見いだされた心機能低下作用は、リモデリングに伴い生じる二次的な変化ではなく、母体の食塩摂取による直接効果であると考えられる。心筋の機能異常 (収縮・拡張能の減弱) の機序として、細胞内  $Ca^{2+}$  濃度調節タンパク (SERCA やホスホランパン) 発現量の異常が注目されている。今後は、母体の食塩摂取により生じる

心機能低下のメカニズムを明らかにするため、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度調節タンパク質や収縮タンパク質の発現量変化との関連性を検討したい。一方、母体が食塩を摂取した場合に食塩負荷による心機能亢進効果が顕著に認められたことから、「母体の食塩摂取は、心機能における食塩感受性を亢進する」と考えられる。しかし、食塩摂取によっても血圧上昇が生じなかったことから、相反的に動脈拡張能の亢進が生じていることがその要因の一つであると考えられた。一般的に、血圧は心機能および末梢血管抵抗性により調節されていることを考えると、両者の間に血圧を一定に保つための調節機構が働く可能性も考えられ、今後の検討課題である。

母体に食塩を負荷すると、離乳時の体重は有意に小さかった。同様の結果が、他の高血圧ラットを用いた検討においても報告されている<sup>4)</sup>。一方、正常血圧の SD ラットでは離乳直後の体重に差はない<sup>6)</sup>ことから、胎児発育への影響は母体の血圧が重要な意味をもつ可能性がある。今回の検討では、4% NaCl 食負荷が母体の血圧に影響したか否か確認していない。しかし、3% NaCl 食を SHR に負荷した場合<sup>8)</sup>、また、8% NaCl 食を SD ラットに負荷した場合<sup>6)</sup>、母体の血圧に影響はみられないことから、今回の条件においても母体側の血圧変動が生じた可能性は低いと考えられる。また、食塩摂取母体の仔 SHR の体重増加は良く、飼育 8 週目には食塩摂取をしていない母体の仔に比べ重かった。SHR の 1 日摂餌量および食塩摂取量は母体の食塩負荷の有無に影響されなかったことから、SHR の食塩に対する嗜好性や摂食行動そのものは母体の食塩摂取に影響されないと考えられた。8% NaCl 食を負荷した SD ラット<sup>6)</sup>の仔では、逆に、母体の食塩負荷により体重増加が悪くなると報告されており、母体の食塩摂取濃度がその後の成長に影響する可能性が考えられた。これらの結果から、母体の食塩摂取量により仔への影響が変動する可能性は高く、今後の検討課題である。

以上、母体の食塩過剰摂取は、仔の NO に対する動脈拡張能の低下、心室収縮・拡張能の低下を引き起こすこと、さらに、仔の心血管における収縮・弛緩能における食塩感受性を亢進することを見いだした。今後は、その発症メカニズムについて検討するとともに、母体の食塩摂取量や摂取時期により心血管機能への影響が異なるか否かについても検討していきたい。

## 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、研究助成をいただいたノルト・サイエンス研究財団に厚く御礼申し上げます。また、本研究の遂行にご協力いただいた武庫川女子大学薬学部薬理学 2 教室卒論生的美濃靖子氏、東原由佳氏、平岡千佳氏、吉野礼華氏に感謝します。

## 文 献

- 1) Hazon, N., *et al.*, Influence of an enriched dietary sodium chloride regime during gestation and suckling and post-natally on the ontogeny of hypertension in the rat. *Journal of hypertension*, 1988. **6**(7): p. 517-24.
- 2) Contreras, R.J., High NaCl intake of rat dams alters maternal behavior and elevates blood pressure of adult offspring. *The American journal of physiology*, 1993. **264**(2 Pt 2): p. R296-304.
- 3) Karr-Dullien, V. and E. Bloomquist, The influence of prenatal salt on the development of hypertension by spontaneously hypertensive rats (SHR). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine, 1979. **160**(4): p. 421-5.
- 4) Hunt, R.A. and D.C. Tucker, Developmental sensitivity to high dietary sodium chloride in borderline hypertensive rats. *Hypertension*, 1993. **22**(4): p. 542-50.
- 5) Dene, H. and J.P. Rapp, Maternal effects on blood pressure and survivability in inbred Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*, 1985. **7**(5): p. 767-74.
- 6) Piecha, G., *et al.*, High salt intake causes adverse fetal programming--vascular effects beyond blood pressure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2012. **27**(9): p. 3464-76.
- 7) Balbi, A.P., R.S. Costa, and T.M. Coimbra, Postnatal renal development of rats from mothers that received increased sodium intake. *Pediatric nephrology*, 2004. **19**(11): p. 1212-8.
- 8) Di Nicolantonio, R., *et al.*, Perinatal salt intake alters blood pressure and salt balance in hypertensive rats. *Hypertension*, 1990. **15**(2): p. 177-82.

- 9) Porter, J.P., S.H. King, and A.D. Honeycutt, Prenatal high-salt diet in the Sprague-Dawley rat programs blood pressure and heart rate hyperresponsiveness to stress in adult female offspring. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2007. **293**(1): p. R334-42.
- 10) Kagota, S., *et al.*, Downregulation of vascular soluble guanylate cyclase induced by high salt intake in spontaneously hypertensive rats. *British journal of pharmacology*, 2001. **134**(4): p. 737-44.
- 11) Kagota, S., *et al.*, High salt intake impairs vascular nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate system in spontaneously hypertensive rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 2002. **302**(1): p. 344-51.
- 12) Kawamura, M., *et al.*, Undernutrition in utero augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring: possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease. *Endocrinology*, 2007. **148**(3): p. 1218-25.
- 13) Roghair, R.D., *et al.*, Vascular nitric oxide and superoxide anion contribute to sex-specific programmed cardiovascular physiology in mice. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2009. **296**(3): p. R651-62.
- 14) Cambonie, G., *et al.*, Antenatal antioxidant prevents adult hypertension, vascular dysfunction, and microvascular rarefaction associated with in utero exposure to a low-protein diet. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2007. **292**(3): p. R1236-45.
- 15) Otani, L., *et al.*, Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the enhancement of salt sensitivity caused by prenatal protein restriction in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2012. **23**(8): p. 892-9.
- 16) Payne, J.A., B.T. Alexander, and R.A. Khalil, Decreased endothelium-dependent NO-cGMP vascular relaxation and hypertension in growth-restricted rats on a high-salt diet. *Hypertension*, 2004. **43**(2): p. 420-7.



## Maternal High Salt Intake Contributes to Enhancement of Salt Sensitivity of Offspring

– Influence of Maternal Dietary Salt on Vasodilation in Offspring –

Satomi Kagota

School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University

Kazumasa Shinozuka<sup>1</sup>, Kana Maruyama<sup>1</sup>, Bruce N. Van Vliet<sup>2</sup>

<sup>1</sup> School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Memorial University of Newfoundland

### Summary

High salt intake is an important environmental factor that causes hypertension. High salt intake during pregnancy is thought to affect the blood pressure (BP) of offspring; however, it is unknown whether maternal dietary salt alters cardiovascular function, which is involved in the regulation of BP, in offspring. We previously showed that excessive salt intake causes elevated BP and impaired vasodilation in response to nitric oxide (NO) in spontaneously hypertensive rats (SHR). Therefore, the present study was designed to assess whether prenatal high salt intake affects BP and cardiovascular function in the SHR offspring.

SHR were exposed to either a high-salt maternal diet (4% NaCl) or a control maternal diet (0.3% NaCl) in utero and during the suckling period. After weaning, male offspring were given a diet containing 0.3% or 4% NaCl for 8 weeks. Compared to the offspring of the control diet-fed dams, the adult offspring of the high-salt diet-fed dams had slightly decreased systolic BP, slightly decreased nitroprusside-induced vasodilation but unchanged acetylcholine-induced vasodilation in isolated aortas, and reduced left ventricular contractile and diastolic function. Postnatal high salt intake resulted in unchanged systolic BP, increased acetylcholine-induced vasodilation but unchanged nitroprusside-induced vasodilation, and elevated cardiac function in adult offspring of high-salt diet-fed dams.

The findings of our study indicate that maternal high salt intake causes cardiac dysfunction along with impaired vasodilation in response to NO, resulting in a decrease in the BP of adult offspring independent of postnatal salt intake. Moreover, postnatal high salt intake enhances NO-dependent vasodilation even though cardiac function markedly increases in the offspring exposed to prenatal salt intake. This enhanced vasodilation might be a compensatory action that explains the unchanged BP in adult offspring with postnatal high salt intake. Thus, maternal dietary salt intake disturbs cardiovascular function in offspring later in life.