

極端な減塩食による心臓障害発生のメカニズム解明 —心臓(pro)renin 受容体とレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系, 神経体液性因子の関与—

湊口 信也, 岡本 千尋, 早川 由香, 小牧 久晃

岐阜大学大学院医学系研究科

概要

【はじめに】 日本人の食事摂取基準(2015年版)の成人における食塩摂取の目標量は、男性 8.0 g, 女性 7.0 g であり、高血圧治療ガイドライン 2014 にも高血圧を予防するためには国民全体のさらなる減塩の推進が必要であると記されている。ただし推定平均必要量は 1.5 g と示すように、全く食塩を摂取しない状態では身体に悪影響を及ぼす可能性がある。そこで、本研究ではラットを用いて無塩食摂取が生体に及ぼす影響を循環動態や心機能から考察し、示唆を得る。

【方法】 WKY-normal salt 群, WKY-Saltless 群, SHR-normal salt 群, SHR-saltless 群の 4 群に分け、定期的に体重、収縮期血圧、心拍数、心エコーを実施し、最終的には腹部後大静脈より静脈血を、また心臓・肺・腎臓の組織を採取した。その後、ウエスタンブロッティングを施行し心臓組織における RAS 系のタンパク発現の確認、また組織標本を作製し心臓の細胞径および線維化を確認した。データは SPSS Statistics 24 を使用し分散分析にて有意差を確認した後 Bonferroni (優位水準 0.05)にて分析した。なお、本研究は本学大学院医学系研究科動物実験審査委員会(承認番号:23-6)によって承認されている。

【結果】 収縮期血圧は、WKY, SHR ともに normal salt 群と saltless 群に有意差を認めなかった。心拍数は、WKY, SHR ともに saltless 群が有意に上昇した。静脈血は、血漿レニン活性、アンギオテンシン I, II, アルドステロン、アドレナリン、ノルアドレナリン全て WKY, SHR ともに saltless 群が有意に上昇した。心エコーでは、IVS は全ての群で加齢とともに肥厚していき、WKY, SHR ともに saltless 群の肥厚がより強かった。またウエスタンブロッティングにおいて、心臓組織の (pro)renin 受容体も、saltless 群の方が強く発現する傾向を示している。

【結語】 塩分摂取がない状態では、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の有意な上昇、交感神経系、心拍数の有意な上昇、左室壁の肥厚がみられ、慢性的な心負荷による心血管疾患のリスクが懸念される。今後は(pro)renin 受容体の下流シグナルや心筋組織の病理学的検討により、極端な減塩食による心臓障害発生のメカニズムの解明を目指す。

1. 研究目的

本研究の目的は、極端な減塩食負荷による血中 renin-angiotensin 系と心臓組織 (pro) renin 受容体の発現とその下流シグナル伝達と心筋組織の病理学的変化、心機能変化を評価し、極端な減塩が心臓に及ぼす影響について研究することである。

現在、我が国の食塩摂取量は 10.6 g/day と世界一の多さである。一般的に、食塩摂取量が増加すればするほど心血管イベントによる死亡率が増加することが報告され広

く受け入れられている。しかし、逆に食塩摂取量が極端に低下すればむしろ心血管イベントによる死亡率は増加するとの報告もある^{1,2)}。このことは、極端な塩分制限はむしろ心血管イベントを発生させ、生命予後が悪化する可能性を示している。石器時代の人類の食塩摂取量は 0.5~3.0 g/日であったとの報告があり、人間にとっての食塩摂取量はむしろ少ない方が妥当であるとの意見がある一方、介入試験で安全が確認されているのは 3.8 g/day までである³⁾。しかし、極端な低塩分摂取が心血管イベントを発生

させるのであればそのメカニズムは何なのか、また最適な食塩摂取量がどの程度なのかについては未だ不明である。すなわち、塩分摂取量と心血管イベントとの関係には、血圧値と同様にJカーブが存在する可能性が高い⁴⁾。最近、我々は Wistar Kyoto Rat (WKY) と自然発症高血圧ラット (SHR) を用いて、高塩食が心臓 (pro) renin 受容体を強発現させ、細胞内シグナル伝達が亢進し、血管線維化、心筋線維化、心肥大が起こり心機能低下を惹起する分子メカニズムを解明し報告した⁵⁾。本研究では、WKY と SHR を用いて逆に塩分をほとんど摂取しない無塩食が心臓障害を誘発するか否かの検討を行い、神経体液性因子と血中および心臓組織 renin-angiotensin 系、心臓 (pro) renin 受容体の関与を明らかにし、その分子メカニズムを解明する。

2. 研究方法

2.1 実験プロトコール

8 週齢 (♂) の WKY と SHR (WKY/Izm, SHR/Izm: 日本 SLC 株式会社) に対し、それぞれ通常食 (normal salt) と無塩食 (saltless) に分けて 16 週齢まで飼育した。saltless は、植物由来の飼料 AIN-93G (オリエンタル酵母工業株式会社) の NaCl 無添加分をセルロースパウダーで調整した特注飼料を使用した。この特注飼料の残存成分中の Na 量 (原料由来の含有量) は 4.64mg/100g、食塩相当量に換算しても 0.01% と極めて 0% に近く、本研究ではこれを saltless と定義した。

定期的に収縮期血圧と心拍数を測定し、16 週齢目に心エコーにて心機能を計測する。さらに以下は 16 週齢の実験終了時に行う。

- 1) レニン活性 (PRA), angiotensin I, II 濃度, aldosterone 濃度, adrenaline 濃度, noradrenaline 濃度を測定する。
- 2) 心臓組織の angiotensin II, プロレニン, レニンを測定する。
- 3) 心臓 (pro) renin 受容体発現, (pro) renin 受容体の下流シグナル伝達である ERK1/2, p38MAPK, TGF- β 1, HSP27 を western blot で測定する。
- 4) 心筋組織 angiotensinogen, angiotensin II AT1 受容体を western blot で測定する。
- 5) HE 染色, Masson trichrome 染色により、心筋組織の病理学的検討を行う。

2. 2 分析

データは WKY-normal salt 群, WKY-saltless 群, SHR-normal salt 群, SHR-saltless 群の 4 群に分け、正規性の検定後、一元配置分散分析にて検討する (SPSS Statistics 24)。

2. 3 倫理的配慮

本研究は、第 82 回岐阜大学大学院医学系研究科動物実験審査委員会 (承認番号: 23-6) によって承認されている。

3. 研究結果

3.1 収縮期血圧 (Fig. 1)

WKY-normal salt 群の 8 週齢では 115.7 \pm 2.2 mmHg, 9 週齢では 120.7 \pm 2.9 mmHg, 10 週齢では 125.6 \pm 3.6 mmHg, 12 週齢では 121.0 \pm 1.9 mmHg, 16 週齢では 124.2 \pm 2.7 mmHg であった。WKY-saltless 群の 8 週齢では 114.3 \pm 2.9 mmHg, 9 週齢では 118.7 \pm 3.1 mmHg, 10 週齢では 118.0 \pm 4.0 mmHg, 12 週齢では 121.6 \pm 1.5 mmHg, 16 週齢では 119.1 \pm 3.2 mmHg であった。

SHR-normal salt 群の 8 週齢では 170.3 \pm 2.9 mmHg, 9 週齢では 172.4 \pm 4.1 mmHg, 10 週齢では 179.6 \pm 4.0 mmHg, 12 週齢では 181.8 \pm 3.2 mmHg, 16 週齢では 194.8 \pm 3.1 mmHg であった。SHR-saltless 群の 8 週齢では 165.9 \pm mmHg, 9 週齢では 168.8 \pm 5.2 mmHg, 10 週齢では 175.3 \pm 2.0 mmHg, 12 週齢では 180.3 \pm 2.9 mmHg, 16 週齢では 187.1 \pm 3.7 mmHg であった。

統計処理の結果、有意差は認めなかった。

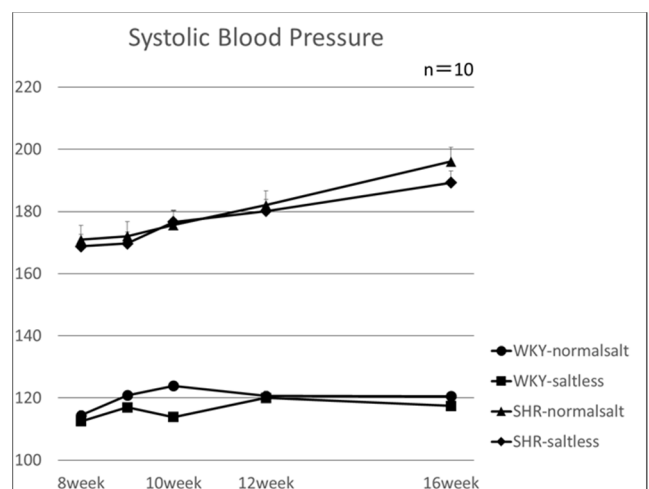


Fig. 1. Systolic blood pressure

3. 2 心拍数(Fig. 2)

WKY-normal salt 群の 8 週齢では 338.1±5.3 回/分, 9 週齢では 344.1±9.1 回/分, 10 週齢では 340.8±6.9 回/分, 12 週齢では 361.9±9.8 回/分, 16 週齢では 352.9±10.7 回/分であった。WKY-saltless 群の 8 週齢では 354.0±7.2 回/分, 9 週齢では 372.8±8.1 回/分, 10 週齢では 375.3±5.9 回/分, 12 週齢では 389.0±6.8 回/分, 16 週齢では 386.8±10.4 回/分であった。

SHR-normal salt 群(n=14)の 8 週齢では 362.2±13.3 回/分, 9 週齢では 356.2±9.4 回/分, 10 週齢では 337.4±13.3 回/分, 12 週齢では 386.2±11.2 回/分, 16 週齢では 332.1±12.8 回/分であった。SHR-saltless 群(n=15)の 8 週齢では 361.2±8.1 回/分, 9 週齢では 378.5±9.6 回/分, 10 週齢では 398.6±10.5 回/分, 12 週齢では 386.2±10.5 回/分, 16 週齢では 424.2±13.3 回/分であった。

WKY でも SHR でも, saltless 群の方が normal salt 群と比較して有意に上昇していた。

3. 3 静脈血(血漿)(Table 1)

レニン活性は WKY-normal salt 群が 18.7±1.3 ng/ml/時間, WKY-saltless 群が 77.5±7.1 ng/ml/時間, SHR-normal salt 群が 33.9±2.2 ng/ml/時間, SHR-saltless 群が 87.6±10.3 ng/ml/時間であり, WKY でも SHR でも saltless

群の方が normal salt 群と比較して有意に上昇していた。

AngiotensinIは, WKY-normal salt 群が 9,060±1,190.7 pg/ml, WKY-saltless 群が 55,100±4,325.4 pg/ml, SHR-normal salt 群が 19,700±1,140.6 pg/ml, SHR-saltless 群が 68,600±7,510.3 pg/ml であり, WKY でも SHR でも saltless 群の方が normal salt 群と比較して有意に上昇していた。

AngiotensinIIは, WKY-normal salt 群が 179±46.4 pg/ml, WKY-saltless 群が 1,112±234.2 pg/ml, SHR-normal salt 群が 208.6±50.8 pg/ml, SHR-saltless 群が 1,035±217.1 pg/ml であり, WKY でも SHR でも saltless 群の方が normal salt 群と比較して有意に上昇していた。

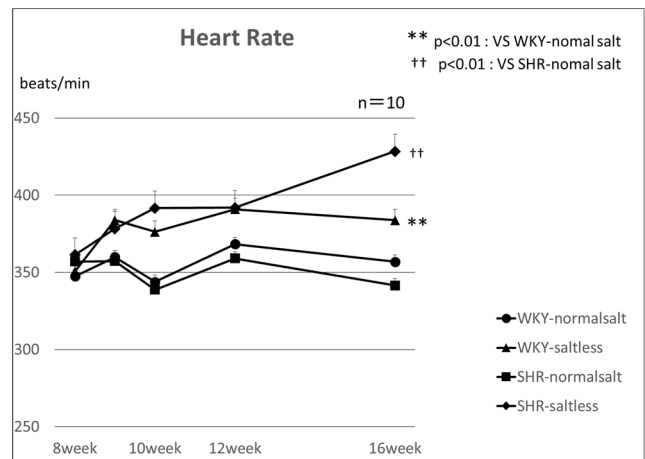


Fig. 2. Heart rate

WKY		normal salt	saltless	
		mean±SE	mean±SE	
plasma	renin activity	18.7±1.3	77.5±7.3	††
	angiotensin I	9060±1190.7	55100±4325.4	††
	angiotensin II	179±46.4	1112±234.2	††
	aldosterone	336.2±14.5	1609±483	††
	adrenalin	2712.5±318.4	7993.1±628	††
	noradrenalin	1275.5±416.8	4223.7±684.3	††
SHR		normal salt	saltless	
		mean±SE	mean±SE	
plasma	renin activity	33.9±2.2	87.6±10.3	** ††
	angiotensin I	19700±1140.6	68600±7510.3	** ††
	angiotensin II	208.6±50.8	1035±217.1	** ††
	aldosterone	259.6±11.8	1372.7±242.5 (p=0.06 vs SHR-ns)	††
	adrenalin	3514.9±639	8316.3±1221	** ††
	noradrenalin	1388.7±340.1	3629.5±301.8	** †

* < 0.05 vs WKY-normal salt, † < 0.05 vs SHR-normal salt, ‡ < 0.05 vs WKY-saltless
 ** < 0.01 vs WKY-normal salt, †† < 0.01 vs SHR-normal salt, ††† < 0.01 vs WKY-saltless

Aldosterone は、WKY-normal salt 群が 336.2 ± 14.5 pg/ml, WKY-saltless 群が $1,609 \pm 483$ pg/ml, SHR-normal salt 群が 259.6 ± 11.8 pg/ml, SHR-saltless 群が $1,372.7 \pm 242.5$ pg/ml であり WKY において saltless 群の方が normal salt 群と比較して有意に上昇していた。SHR では、normal salt 群と saltless 群の p 値は 0.06 であり、有意差は認めなかったものの上昇の傾向を示した。

Adrenaline は WKY-normal salt 群が $2,712.5 \pm 318.4$ pg/ml, WKY-saltless 群が $7,993.1 \pm 628$ pg/ml, SHR-normal salt 群が $3,514.9 \pm 639$ pg/ml, SHR-saltless 群が $8,316.3 \pm 1,221$ pg/ml であり、WKY でも SHR でも saltless 群の方が normal salt 群と比較して有意に上昇していた。

Noradrenaline は WKY-normal salt 群が $1,275.5 \pm 416.8$ pg/ml, WKY-saltless 群が $4,223.7 \pm 684.3$ pg/ml, SHR-normal salt 群が $1,388.7 \pm 340.1$ pg/ml, SHR-saltless 群が $3,629.5 \pm 301.8$ pg/ml であり、WKY でも SHR でも saltless 群の方が normal salt 群と比較して有意に上昇していた。

3. 4 心エコー(Fig. 3)

IVS は WKY-normal salt 群の実験開始時は 1.88 ± 0.05

mm, 16 週齢では 2.04 ± 0.06 mm であった。WKY-saltless の実験開始時は 1.96 ± 0.08 mm, 16 週齢では 2.25 ± 0.05 mm であった。SHR-normal salt の実験開始時は 2.01 ± 0.09 mm, 16 週齢では 2.27 ± 0.08 mm であった。SHR-saltless 群の実験開始時は 2.04 ± 0.07 mm, 16 週齢では 2.51 ± 0.08 mm であった。SHR において saltless 群の方が normal salt 群と比較して有意に肥厚していた。

%FS は WKY-normal salt 群の実験開始時は $51.8 \pm 1.1\%$, 16 週齢では $46.6 \pm 1.6\%$ であった。WKY-saltless の実験開始時は $48.3 \pm 1.3\%$, 16 週齢では $49.3 \pm 1.6\%$ であった。SHR-normal salt の実験開始時は $51.3 \pm 1.1\%$, 16 週齢では $48.0 \pm 2.0\%$ であった。SHR-saltless の実験開始時は $47.5 \pm 1.0\%$, 16 週齢では $50.4 \pm 0.6\%$ であった。統計の結果、有意差は認めず 4 群とも正常範囲内であった。

3. 5 western blot(Fig. 4)

western blot を施行し、心臓組織の renin, prorenin receptor, angiotensinogen, angiotensin II(AT1)受容体の発現を確認し、WKY でも SHR でも saltless 群の方が normal salt 群と比較して強く発現している結果であった。

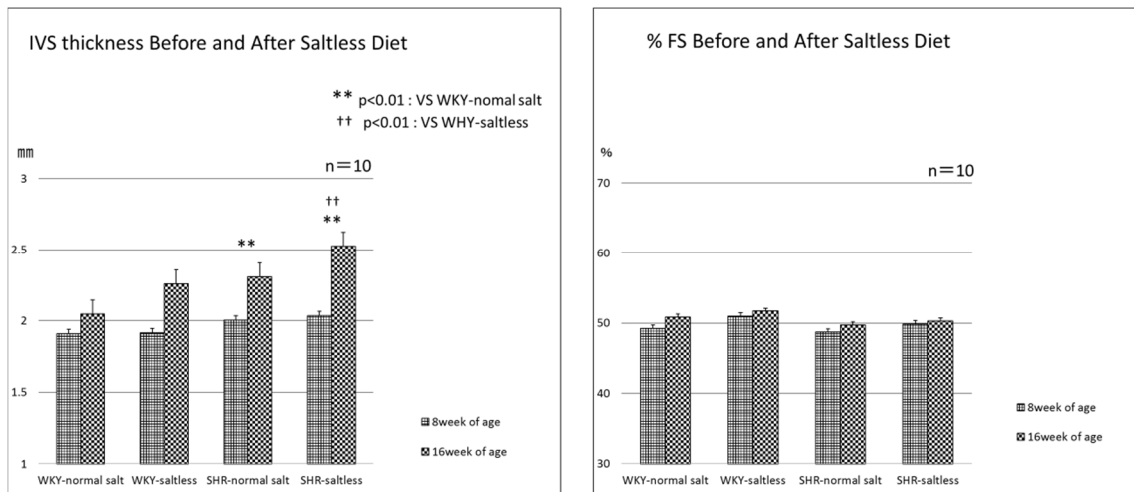


Fig. 3. Echocardiography

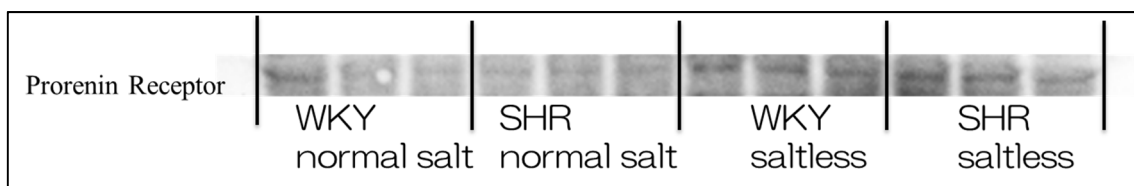


Fig. 4. Western Blot

4. 考 察

4. 1 血圧変動

これまで、多くの先行研究で減塩により血圧は下がると報告されている⁶⁾。そのため、無塩食でも血圧は下がると考えていたが、本研究結果では血圧は低下傾向を示したが有意差はなかった。このように血圧が有意に下がらない要因として、①血中 renin-angiotensin 系の上昇、②交感神経系の亢進が考えられる。まず①血中 renin-angiotensin 系の亢進について説明する。renin は腎灌流低下、血液容量低下、血圧低下、Na 欠乏に反応して腎臓から遊離される酵素である。renin は肝臓で Angiotensinogen と呼ばれるポリペプチドから AngiotensinI への変換を促進する。AngiotensinI は循環し、肺やそのほかの毛細血管に存在する AngiotensinI 変換酵素の活性により、AngiotensinII へ変換される。AngiotensinII は強力な血管収縮因子であり、本研究においても有意に上昇している。そのため、無塩食摂取により一過性の血圧低下や Na 欠乏を起こした結果、血中 renin-angiotensin 系が亢進し局所の血管収縮により血圧を維持したため、無塩食摂取にしても有意な血圧低下には至らなかったのではないかと考える。

また、AngiotensinII は副腎皮質から腎臓に作用して Na を保持するホルモンであり、Aldosterone および水分を保持する抗利尿ホルモンを放出することにより、血液容量を保持する役割がある。本研究においても無塩食では血漿 Aldosterone 濃度が有意に上昇し、循環血液量が維持された結果、致命的な病態には至らなかったと考える。

ただし、Aldosterone の高値が生体に及ぼす影響として、1990年初め Brilla らが高食塩下で Aldosterone を負荷すると高血圧、心筋線維化が観察されたと報告している⁷⁾。Aldosterone による心筋線維化は高塩食負荷がないと誘発されないとされているが、Makhanova らは、アルドステロン合成酵素遺伝子である CYP11B2 を過剰発現させたマウスでは血中 Aldosterone 濃度が 1.5 倍ほど高く、これらのマウスに高塩食を摂取させることにより心筋の線維化が起こり、Aldosterone の生理的な濃度の上昇でも臓器障害が起こることを明らかにしている⁸⁾。また、原発性アルドステロン症では血圧の程度に比べて脳血管障害が多いことは知られており、Aldosterone が脳血管障害に作用していることは明らかである⁹⁾。本研究においても臓器への影響がないとは言い切れないのではないかと考える。

次に②交感神経系の亢進について説明する。交感神経系は、情動ストレス、運動、圧反射、低血圧、心不全などに反応し、興奮性伝達物質である adrenaline や noradrenaline を放出する。adrenaline は心筋の β_1 adrenaline 受容体に対する促進作用をもち、心拍出量を増加させる作用を持つ。さらに血管拡張を惹起する β_2 adrenaline 受容体にも作用し、末梢血管抵抗を減少させる。そのため拡張期血圧は低下するが心拍出量の上昇により収縮期血圧が上昇する。また、AngiotensinII には noradrenaline の放出を増加させる役割があり、noradrenaline は血管を収縮させることにより血圧を上昇させるため、収縮期血圧も拡張期血圧も上昇させる。

本研究においても、無塩食摂取によって adrenaline 濃度及び noradrenaline 濃度も有意に上昇したことから、これらの作用によって収縮期血圧が然程低下しなかったと考える。

4. 2 心拍変動

心拍数を上げる要因としては、①循環血液量の増加による前負荷増大、②交感神経活性化を介した心臓刺激による心収縮力増大があげられる。①の循環血液量に関しては、一般的には食塩の過剰摂取により腎臓での Na 貯留が循環血液量を増加させると言われているが、本研究は無塩食摂取であり、Na 貯留による循環血液量の増加は考えにくい。そのため、②の交感神経活性化を介した心臓刺激による心収縮力増大が誘因ではないかと考える。つまり、無塩食摂取により一過性に血圧は低下し、圧受容体反射が活性化される。圧受容体は遠心性迷走神経を抑制し、遠心性交感神経を活性化させるため、adrenaline、noradrenaline が洞房結節を刺激し、心拍数を上昇させる。本研究においても、無塩食摂取によって血漿 adrenaline 及び noradrenaline 濃度が有意に上昇したことから、これらの活性化が心臓刺激による心収縮力を増大させた結果、無塩食の WKY、SHR ともに通常食と比較して心拍数が有意に上昇していたと考える。

ここで危惧されることは、心拍数の上昇が死亡率と正の相関関係にあることはこれまでの先行研究でも明らかであり¹⁰⁻¹¹⁾、日本人を対象に実施された大規模コホート研究としては大迫研究が有名である¹²⁾。無塩食摂取が生体にもたらす影響として慢性的な心拍数の増加は、心血管病態には深刻な影響を及ぼす可能性が示唆された。

4. 3 心機能

%FS(左室内径短縮率)に関してはWKY, SHRそれぞれ通常食と無塩食の間には有意差は無く、無塩食摂取は心収縮力には大きな影響を与えないことが明らかになった。しかしIVS(心室前壁厚)については、WKY, SHRともに無塩食が肥厚傾向にあったことが明らかになり、これはsaltress群の血漿AngiotensinIIおよびnoradrenalineが有意に上昇していることが、左室壁の肥厚を示していると考えられる。Simpsonらは、培養心筋細胞にnoradrenalineを投与すると心筋細胞は肥大し、さらに α 1-blockerの投与により特異的に抑制されたことを発見し、noradrenalineが心筋肥大をもたらすことは明らかである^{13,14)}。本研究においても血漿noradrenaline濃度の上昇が、 α 1 noradrenaline受容体を介して左室壁を肥厚させたと考えられる。また、AngiotensinIIも心筋細胞を成長させ、心筋肥大をもたらす。そのメカニズムとして、AngiotensinIIはAngiotensinII(AT1)受容体に作用してマイトジェン活性化プロテイン(MAP)キナーゼを刺激する。MAPキナーゼには成長とアポトーシスの両方を促進するコンポーネントが含まれているため、mRNA核内転写を活性化し、細胞の成長と肥大を引き起こすことが明らかである。本研究では無塩食摂取による心機能の低下は認めなかったが、左室壁が肥厚傾向であることが明らかになり、この変化は血漿AngiotensinII濃度と血漿Aldosterone濃度の上昇に起因する可能性が示唆された。

5. 今後の課題

本研究では無塩食が生体に及ぼす影響を循環動態、血中の交感神経系とrenin-angiotensin系、心機能から評価した。今後はwestern blotにて心臓細胞のrenin-angiotensin系のタンパク発現を確認し分子生物学的検討を行うとともに、組織標本から病理学的検討を行い、無塩食が心臓に及ぼす影響の全貌を明らかにしていきたい。

6. 文献

- 1) Stolarz-Skrzypek, K. et al: Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. JAMA 305, 1777-1785, 2011.
- 2) O'Donnell MJ et al: Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. JAMA 306, 2229-2238, 2011.
- 3) Sacks FM et al: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Eng J Med 344, 3-10, 2001.
- 4) Alderman MH et al: dietary sodium and cardiovascular disease: the 'J'-shaped relation. Journal of Hypertension, 903-907, 2007.
- 5) Hayakawa Y, Minatoguchi S et al: High salt intake damages the heart through activation of cardiac (pro) renin receptors even at an early stage of hypertension. Plos One, 10(3), 2015.
- 6) 上島弘嗣: 減塩は有害とする論文への批判-減塩の重要性は揺るがない-, 医学のあゆみ, 241(13), 1103-1107, 2012.
- 7) Brilla CG, Weber KT: Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. J Lab Clin Med, 120, 893-901, 1992.
- 8) Makhanova N et al: Salt-sensitivity of blood pressure in mice with increased expression of aldosterone synthase. 33rd International Aldosterone Conference Toronto, Canada, 2007.
- 9) 武田仁勇: 食塩とアルドステロン, 血圧, 14(10), 975-979.
- 10) Lavigne, H. J. et al: Rest Heart Rate and Life Expectancy. J Am Coll Cardiol 30, 4, 1104-1106, 1997.
- 11) Gillman MW. et al: Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. Am Heart J, 125, 1148-1154, 1993.
- 12) Hozawa A. et al: Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in general population. Am J Hypertens, 17, 1005-1010, 2004.
- 13) Simpson P: Stimulation of hypertrophy of cultured neonatal rat heart cells through an alpha1-adrenergic receptor and induction of beating through an alpha 1-and beta 1-adrenergic receptor interaction. Evidence for independent regulation of growth and beating.

Circulation Research, 56, 884-894, 1985.

14) Kondo H et al: Suppression of cardiac hypertrophy by

taurine in neonatal rat cultured cardiac myocytes. Med J

Kinki Univ, 14(4), 73-79, 1989.

Saltless Diet Damages the Heart through Activation of Cardiac (Pro) Renin Receptor and Renin-Angiotensin-Aldosterone and Sympatho-Adrenal Systems in Spontaneously Hypertensive Rats

Shinya Minatoguchi, Chihiro Okamoto, Yuka Hayakawa, Hisaaki Komaki

Department of Cardiology, Gifu University Graduate School of Medicine

Summary

High salt-intake causes hypertension and leads to cardiovascular disease. Therefore, low salt diet is now recommended to prevent hypertension and cardiovascular disease. However, it is still unknown whether excessive low salt diet is beneficial or harmful for the heart. Wistar Kyoto rats (WKYs) and spontaneously hypertensive rats (SHRs) received normal-salt chow (0.9 % salt diet) and excessive low salt chow (0.01% salt diet referred to as saltless diet) for 8 weeks from 8 to 16 weeks of age. The effects of saltless diet on cardiac (pro) renin receptor system and renin-angiotensin-aldosterone and sympatho-adrenal systems were investigated.

Saltless diet did not affect systolic blood pressure but significantly increased heart rate both in WKYs and SHRs. Saltless diet significantly elevated plasma renin activity, plasma angiotensin I, II, aldosterone, noradrenaline and adrenaline concentrations both in WKYs and SHRs. In an echo, interventricular septum thickness (IVSth), an indicator of left ventricular (LV) hypertrophy, significantly increased from 8 to 16 weeks of age. The IVSth was greater in the saltless diet group than in the normal salt group both in WKYs and SHRs. Cardiac expressions of renin, prorenin, (P)RR, angiotensinogen, and angiotensin II AT1 receptor were significantly enhanced by saltless diet in both WKYs and SHRs.

In conclusion, saltless diet suggest a possibility to damage the heart through activation of plasma renin-angiotensin-aldosterone and sympatho-adrenal systems and activation of cardiac tissue (P)RR and angiotensin II AT1 receptor both in WKYs and SHRs.