

## トピックス

# 高脂肪食の血圧上昇への加齢と性の関与

名古屋大学大学院医学系研究科老年科学, 国立長寿医療センター研究所

森(玉谷)典華

名古屋大学大学院医学系研究科老年科学

井口 昭久

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学

植村 和正

### はじめに

戦後わが国においても高齢者の肥満が増加し, 生活習慣病の有病者も高齢者によってしめられるようになってきた。高血圧症患者も加齢とともに増加することが疫学的に報告されている。メカニズムはよくわかっていないが, インスリンの関与があるという報告がなされている<sup>1,2)</sup>。一方, 寿命においてもインスリンの関与が注目されてきている(以前本誌; Vol. 7, No. 3にて概説した)。

われわれは加齢にともなう高血圧症有病者数の増加の原因および機序を解明するため動物実験を行っている。これまでに作製したモデル動物およびその動物を用いた研究により解明されてきた結果を紹介しようと思う。

### 1. カロリーの過剰摂取ではなく動物性脂肪自体が血圧を上昇させる<sup>3)</sup>

食事性肥満と高血圧症の関係は多くの研究対象になってきている。高脂肪食においてはインスリン抵抗性を引き起こすこと, 特定の脂肪が副腎髄質機能や中枢神経活性へ影響を与えることなどの報告から<sup>4)</sup>, カロリーの過剰摂

取によらない食事性脂肪自体の血圧上昇作用の存在が推定される。そこで, 1) 食事性脂肪による血圧上昇はカロリーの過剰摂取と結果としての体重増加によるものか, 脂肪自体の作用か, 2) どのタイプの脂肪が血圧上昇を引き起こすかを検討した。

3カ月齢Wistar系雄ラットに普通食群のカロリーの半分を動物性脂肪(ロード)に置換して与えたところ(図1), 収縮期血圧は普通食群に比して5週目より有意に上昇した(図2)。このとき体重の有意な増加はともなっていなかった。さらに, 植物性脂肪(紅花油)や中鎖脂肪酸中性脂肪, あるいは蔗糖に置換した食事を摂取したラットでは血圧の上昇がみられなかった。このことから, 血圧上昇効果は動物性脂肪特有の効果であることが示唆された。一方, ラットに普通食群のカロリーの半分の動物性脂肪を添加した食事を与えたラットでも同様に血圧上昇がみられたことから, 栄養素の欠乏によって血圧上昇がみられたわけではないことが示唆された。

### 2. インスリン抵抗性の関与がある<sup>3,5)</sup>

上記においてインスリン抵抗性が血

圧上昇に関与するか否かを, 動物性脂肪に置換した食事(高脂肪食)を摂取させた3カ月齢雄ラットで検討した。普通食群に比し, 血中インスリン値の上昇および内臓脂肪量の増加, さらにインスリン感受性(インスリンサプレッションテストで検討)の悪化がみられた(図1)。血糖値は普通食群と変わりなかった。

さらに, インスリン抵抗性改善薬であるトログリタゾンを高脂肪食に添加して与えたところ, インスリン抵抗性の改善とともに血圧上昇も改善された(図2)。

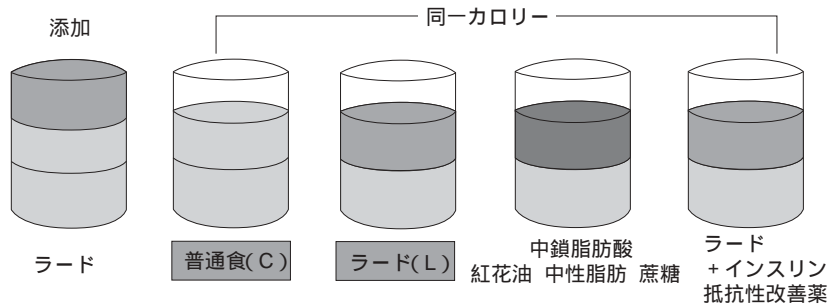
以上のことより, 高脂肪食による血圧上昇には内臓脂肪の蓄積とインスリン感受性の悪化が関与していることがわかった。

### 3. 性差がある<sup>6)</sup>

以上の結果は雄の検討であったため, 雌雄差を検討した。一般に閉経前の女性は同年齢の男性に比し本態性高血圧の罹患率が低いことや<sup>7,8)</sup>, SHRなどの遺伝的に高血圧であるモデル動物において雌より雄の方が血圧が高いことが知られている<sup>9,10)</sup>。われわれは食事性肥満による高血圧症の雌雄差とともに男性ホルモンの関与を検討した。

3カ月齢雌ラットに高脂肪食を摂取させたが, 血圧の有意な上昇がみられなかった。卵巣除去を施しても, 変化はみられなかった。一方, 精巣除去雄ラットに高脂肪食を摂取させた場合では血圧上昇がみられず, 男性ホルモンであるテストステロンを外因的に投与したところ, 濃度依存的に血圧の上昇がみられた(図3)。インスリン抵抗性は高脂肪食を摂取したすべての動物において観察された。つまり, 高脂肪食によってインスリン抵抗状態になり, さらにテストステロンが存在している

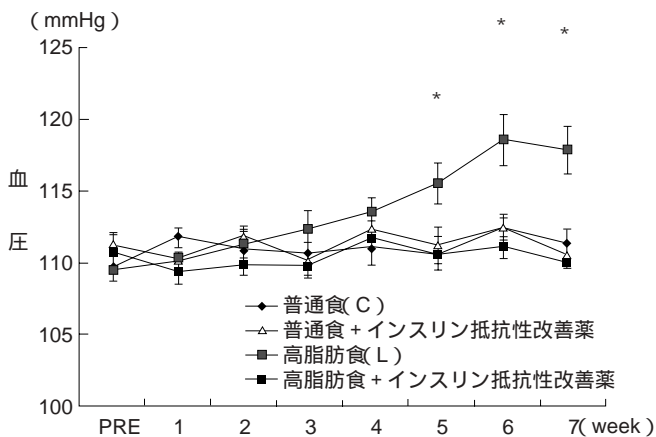
加齢と性の血圧への影響



血圧 ↑		↑	-	-
内臓肥満		+	-	-
インスリン抵抗性		+	-	-
高インスリン血症		+	-	-

	普通食	ラード	紅花油	中鎖脂肪酸 中性脂肪	蔗糖
内臓脂肪量 (g)	5.9±0.77	8.1±0.48*	7.2±0.54	4.7±0.38	5.7±0.51
血糖値 (mM)	6.7±0.21	6.6±0.08	6.3±0.02	6.1±0.21	6.8±0.38
血中インスリン値 (ng/ml)	4.6±0.90	7.5±1.00*	4.1±0.30	3.1±0.80	5.7±0.80

**図1 食事の種類と血圧および内臓肥満、インスリン抵抗性、高インスリン血症への効果**  
Wistar系雄ラット3カ月齢を使用した。各群は普通食のカロリーの半分を各々で置換した食事を毎日与え(つまり各群の食事カロリーは同一である)、毎週血圧と体重を測定した後、7~8週間後の空腹時に無麻酔無拘束下にて採血を行った。インスリン感受性はインスリンサプレッションテストを施行して求めた。屠殺して内臓脂肪(精巣周囲脂肪)の重量を測定した。\*p<0.05(普通食と比較)。



**図2 血圧への高脂肪食およびインスリン抵抗性改善薬の効果**  
各食事群を二分し、一方にインスリン抵抗性改善薬を添加した食事を与えた。詳細は図1参照。\*p<0.05(普通食と比較)。

時のみ、血圧の上昇がみられることが明らかになった。

**4. 高齢ほど血圧上昇は早期よりみられる<sup>11)</sup>**

上記の結果を基にまず雄における血

圧の加齢変化を検討した。3・10・18カ月齢F344/N系雄ラットに高脂肪食を摂取させたところ、加齢にともない血圧上昇時期が早まることが示された(図4)。血圧の基礎値には年齢差はなかったが、Wistar系ラットよりは高値を示した(図2と比較)。高齢ほど内臓脂肪量の増加、血中インスリン、およびレプチン値の上昇とインスリン抵抗性の悪化が早期よりみられたことより、高齢ほど内臓肥満およびインスリン抵抗状態になりやすく、結果として、脂肪細胞より分泌されるレプチンの過剰な分泌が交感神経系を活性化して血圧を上昇させるというメカニズムが考えられた。高脂肪食負荷により10および18カ月齢では体重の有意な増加がみられたが、血圧上昇が明らかに先行していたので、この体重増加は血圧上昇に関与していないことが示唆された。

**おわりに**

以上をまとめると、カロリー過多の食事の摂取をしなくとも、また体重増加がなくとも、過剰な動物性脂肪を摂取すると内臓肥満になり、さらに高血圧症を発症することがわかった。また男性が高脂肪食を摂取すると女性よりも高血圧症に罹患しやすいことも示唆された。この原因にテストステロンの関与が示唆された。さらに閉経後の女性も女性ホルモンの血液中の濃度が減少し、結果として男性ホルモンの割合が上昇することから、閉経後の女性において高血圧症の罹患率が上昇することの原因にも関与している可能性がある。また、高齢であるほど食事の影響を受けやすく、血圧が上昇しやすいことが示された。このような実験モデルで明らかになった現象をもとに現在、食事性脂肪による内臓肥満にともなう血圧上昇機序のさらなる解明を進めている。

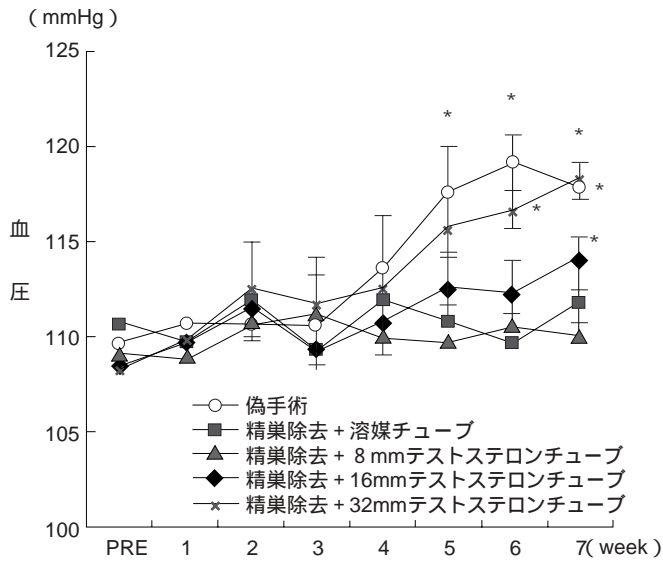


図3 血圧への精巣除去およびテストステロン投与の効果

Wistar系雄雌ラット3カ月齢を使用した。雄および雌の性腺を除去した群, 精巣除去を施し皮下に各長さ(8, 16, 32mm)のテストステロン(T)含有チューブを埋め込んだ群をもうけた。詳細は図1参照。\*p<0.05(普通食と比較)。

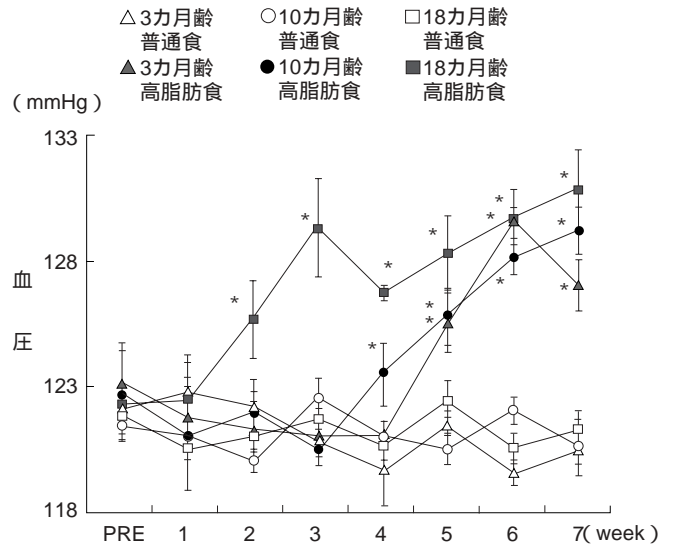


図4 血圧への加齢の影響

F344/N系雄ラット3・10・18カ月齢を使用した。詳細は図1参照。\*p<0.05(普通食と比較)。

文献

- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al.: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987, 317 : 350-357.
- Meneilly GS, Elliot T, Bryer-Ash M, et al.: Insulin-mediated increase in blood flow is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80 : 1899-1903.
- Yoshioka S, Uemura K, Tamaya N, et al.: Dietary fat-induced increase in blood pressure and insulin resistance in rats. *J Hypertens* 2000, 18 : 1857-1864.
- Uemura K, Young JB : Effect of fat feeding on epinephrine secretion in the rat. *Am J Physiol* 1994, 267 : R1329-R1355.
- Tamaya N, Uemura K, Yoshioka S, et al.: Neither Hypertriglyceridemia nor Hyperleptinemia is Involved in Dietary Lard-Induced Increase in Blood Pressure in Rats. *Drug Exp Clin Res* 2001, 27 : 177-184.
- Tamaya-Mori N, Uemura K, Iguchi A, et al.: Gender Differences in Dietary Lard-Induced Increase in Blood Pressure in Rats. *Hypertension* 2002, 39 : 1015-1020.
- Wiinberg N, Hoegholm A, Christensen HR, et al.: 24-h Ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *Am J Hypertens* 1995, 8 : 978-986.
- Blood pressure of persons 6-74 years of age in the United States. National Center for Health Statistics, Advance data. *Vital and Health Statistics*. No.1 : 1976.
- Reckelhoff JF, Zhang H, Granger JP : Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1998, 31 : 435-439.
- Crofton JT, Share L : Gonadal hormones modulate deoxycorticosterone-salt hypertension in male and female rats. *Hypertension* 1997, 29 : 494-499.
- Tamaya-Mori N, Uemura K, Tanaka S, et al.: Aging accelerates dietary lard-induced increase in blood pressure in rats. *Exp Gerontol* 2003, 38 : 905-910.