

肥満学生の高血圧発症におけるメチルグリオキサール蓄積とレニンアンジオテンシン系亢進の役割の解明

小川 晋^{1, 2)*}, 森 建文²⁾, 伊藤 貞嘉²⁾, 飛田 渉¹⁾

1) 東北大学高等教育開発推進センター, 2) 東北大学病院腎・高血圧・内分泌科

1. 研究背景

我が国の若年者肥満者数は増加してきており、2005年以降における東北大学新入生健康診断受診者の10%以上が肥満である（平成20年度東北大学保健管理センター年報）。また肥満者では非肥満者に比較して高血圧合併が多いことが知られている。しかし若年肥満における血圧上昇のメカニズムは解明されていない。

一方、若年肥満の原因は食生活の問題が大きいとされており、糖質、脂質、蛋白の摂取が多いことが指摘されている。また味付けの濃い（塩分の多い）食事摂取量が多いことも指摘されている。しかし食塩摂取が多いだけでは高血圧にはならず、塩分摂取により血圧上昇が起こるためには食塩感受性の状態になっていることが必要である。しかし若年肥満が食塩感受性になるメカニズムも解明されていない。

メチルグリオキサール（methylglyoxal：MG）は、糖質、脂質、蛋白などから生成されるアルデヒドの一種で血管内皮細胞や腎尿細管間質に蓄積し、酸化ストレス（reactive oxygen species：ROS）を増大させることで腎血管障害を引き起こし、血圧を上昇させることが報告されている^{1, 2, 3, 4)}。さらに我々はMGがROSを介してインスリン抵抗性（insulin resistance：IR）を増大させること⁵⁾、ROSがレニンアンジオテンシン系（renin angiotensin system：RAS）の基質である angiotensinogen (AGT) を増大してRASを亢進させ、RASの亢進が再びROSを増大する悪循環（ROS-RAS-

ROS cycle）を形成することを報告した^{6, 7)}。さらに近年、我々は若年肥満においてMGやROSが蓄積し、食塩感受性が亢進していることを報告した（2010年東北大学高等教育開発推進センター紀要第5号）。しかしMGやROSの増大がどの様にして食塩感受性亢進を引き起こすのかは不明であった。一般に食塩感受性は腎尿細管における食塩再吸収の亢進により引き起こされると考えられているが、この再吸収増大を引き起こすメカニズムとしてRASの亢進と交感神経系（sympathetic nerve system：SNS）の亢進が上げられる。若年肥満においてこれらが亢進しているかどうかの検討はなされていない。

以上のことから、我々は若年肥満例では図1の様なメカニズムが存在するという仮説をたて、その臨床的検証を行った。

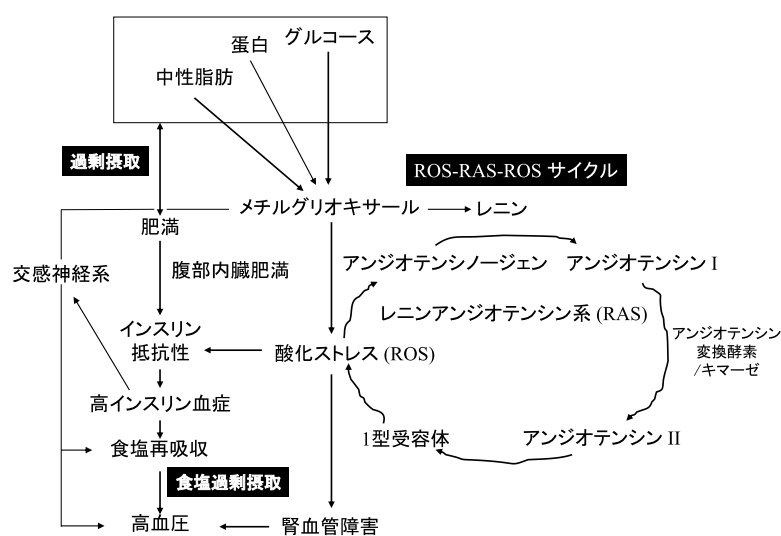


図1 若年肥満における高血圧発症メカニズムの概要

*) 連絡先：〒980-8576 宮城県仙台市青葉区川内41 東北大学高等教育開発推進センター保健管理センター ogawa-s@hosp.tohoku.ac.jp

研究目的：図1の仮説を明らかにする。

肥満では脂質、糖質、蛋白などの過剰摂取が認められるが、これにより体内でのMGの産生増大と腎血管細胞内への蓄積が起こる。MG蓄積は細胞内ROS増大を起こして細胞障害を起こすと同時にRASの基質であるangiotensinogen (AGT) の産生を増大しRASを亢進させ、再びROSを増大する悪循環を形成する。これにより飛躍的にROSは増大する。このROSの増大がさらなる腎血管障害を惹起するとともにIRを亢進させ高インスリン血症を引き起こし、SNS亢進や塩再吸収の増大を起こすことで血圧が上昇する。

2. 研究方法

対象：2008年の新入生健診受診者において、研究参加の同意が得られ、尿検体と身体データが確保された300例（男性198名、女性102名）を対象とした。

対象例の身長、体重を測定し、body mass index (BMI) を算出した。また腹囲 (abdominal circumference : AC), 収縮期血圧 (systolic blood pressure : SBP), 拡張期血圧 (diastolic blood pressure : DBP), 心拍数 (heart rate : HR) を測定した。さらに尿中MG排泄量, ROSの指標である尿中Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) 排泄量, 高インスリン血症の指標である尿中C-peptide排泄量 (CPR), 尿中AGT排泄量, 食塩摂取量の指標である尿中Na排泄

量 (Na) を測定し、以下の式を用いて一日排泄量に換算したものをデータとして解析した。

$$24\text{時間尿中クレアチニン排泄量予測式 (Pre. Cr)} : \\ -2.04 \times \text{年齢} + 14.89 \times \text{体重 (kg)} + 16.14 \times \text{身長 (cm)} \\ - 2244.45$$

$$24\text{時間尿中Na排泄量予測式} : 21.98 \times \{(\text{尿中Na濃度 (mEq/L)} / \text{尿中クレアチニン濃度 (mg/L)}) \times \text{Pre. Cr}\} \times 0.392$$

尿中MG, 尿中TBARS, 尿中AGTの測定は既報の方法を用いて行った^{4, 7, 8)}。

BMI22 (kg/m²) 未満をやせ気味もしくはやせ、22 (kg/m²) 以上25 (kg/m²) 未満を標準、25 (kg/m²) 以上30 (kg/m²) 未満を肥満、30 (kg/m²) 以上を高度肥満とした。

統計解析

正規分布するデータは平均±標準誤差、正規分布しないデータは中央値 (range) にて表記した。正規性の検討はShapiro-Wilk検定を用いて行った。またBMI別に分けた4群間の比較はKruskal-Wallis法による分散分析 (ANOVA on Ranks) を用いて行った。単相関の検討はSpearman Rank Orderを用いて行った。またSBPもしくはDBPを従属変数に、各測定因子を独立変数として重回帰分析を行った。P < 0.05を有意とした。

Table 1 対象例の各パラメーター値

Number		300	
Gender	(Male / Female)	198 / 102	
BMI	(kg/m ²)	23.4 ±	0.3
AC	(cm)	78.0 ±	0.8
SBP	(mmHg)	129.7 ±	1.1
DBP	(mmHg)	75.6 ±	0.6
HR	(bpm)	92.0 ±	0.9
CPR	(μg/day)	21.6 ±	1.2
AGT	(ng/day)	1621.6 (110.9-74597.9)	
TBARS	(μM/day)	4.3 ±	0.1
MG	(nM/day)	1239.1 ±	28.7
Na	(mM/day)	130.4 ±	1.8

BMI: body mass index, AC: abdominal circumference, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, CPR: urinary C-peptide, AGT: urinary angiotensinogen, TBARS: urinary Thiobarbituric Acid Reactive Substances, MG: methylglyoxal. Mean ± SEM, median (range)

Table 2 BMI増大に伴う各パラメーターの変化 (女性)

Gender		Female (n=102)			
Group		A	B	C	D
		BMI<22	22≤BMI<25	25≤BMI<30	30≤BMI
n		70	16	9	7
BMI	(kg/m ²)	18.5 ± 0.2	23.5 ± 0.2 ^a	26.8 ± 0.4 ^{ab}	31.9 ± 0.7 ^{abc}
AC	(cm)	65.3 ± 0.6	74.8 ± 1.0 ^a	84.4 ± 2.4 ^{ab}	93.1 ± 2.4 ^{abc}
SBP	(mmHg)	117.1 ± 1.9	123.4 ± 3.0 ^a	126.6 ± 4.7 ^{ab}	139.3 ± 5.3 ^{abc}
DBP	(mmHg)	71.1 ± 1.0	73.6 ± 1.8 ^a	75.9 ± 2.8 ^{ab}	80.9 ± 3.2 ^{abc}
HR	(bpm)	94.7 ± 2.0	95.8 ± 3.7	92.0 ± 5.0	109.6 ± 7.4 ^{abc}
CPR	(μg/day)	16.4 ± 2.0	18.6 ± 2.7	25.2 ± 7.4 ^{ab}	34.3 ± 13.5 ^{abc}
AGT	(ng/day)	1116.5 (483.5-16784.0)	1790.8 (612.4-9862.5)	1271.0 (1063.0-2141.3)	5064.0 ^{abc} (1097.9-19425.4)
TBARS	(μM/day)	3.4 ± 0.1	3.5 ± 0.2	4.6 ± 0.5 ^{ab}	4.8 ± 0.4 ^{ab}
MG	(nM/day)	981.7 ± 42.4	1010.7 ± 68.7	1302.8 ± 137.8 ^{ab}	1548.3 ± 164.2 ^{abc}
Na	(mM/day)	113.2 ± 2.9	111.2 ± 5.4	119.9 ± 7.2 ^{ab}	146.4 ± 4.2 ^{abc}

a: vs group A, b: vs group B, c: vs group C

BMI: body mass index, AC: abdominal circumference, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, CPR: urinary C-peptide, AGT: urinary angiotensinogen, TBARS: urinary Thiobarbituric Acid Reactive Substances, MG: methylglyoxal. Mean ± SEM, median (range)

Table 3 BMI増大に伴う各パラメーターの変化 (男性)

Gender		Male (n=198)			
Group		A	B	C	D
		BMI<22	22≤BMI<25	25≤BMI<30	30≤BMI
n		67	24	80	27
BMI	(kg/m ²)	18.9 ± 0.2	23.5 ± 0.2 ^a	27.3 ± 0.2 ^{ab}	33.0 ± 0.6 ^{abc}
AC	(cm)	68.4 ± 0.5	77.3 ± 1.0 ^a	88.5 ± 0.7 ^{ab}	100.2 ± 1.9 ^{abc}
SBP	(mmHg)	126.3 ± 2.0	133.2 ± 3.1 ^a	134.3 ± 1.8 ^a	156.4 ± 3.7 ^{abc}
DBP	(mmHg)	73.4 ± 1.3	76.3 ± 1.8 ^a	77.1 ± 1.2 ^{ab}	87.9 ± 2.6 ^{abc}
HR	(bpm)	92.4 ± 1.9	85.4 ± 2.8	86.6 ± 1.6	98.6 ± 3.0 ^{abc}
CPR	(μg/day)	15.7 ± 2.1	18.4 ± 2.1	25.7 ± 2.5	37.7 ± 6.0
AGT	(ng/day)	1510.9 (110.9-37872.4)	1151.1 (160.5-5718.0)	1933 ^{ab} (182.4-74598.0)	8110 ^{abc} (1113.3-39909.6)
TBARS	(μM/day)	4.3 ± 0.2	4.7 ± 0.3 ^a	4.9 ± 0.2 ^a	5.3 ± 0.4 ^{ab}
MG	(nM/day)	1287.3 ± 73.3	1324.0 ± 70.5 ^a	1354.9 ± 56.8 ^a	1402.0 ± 86.0 ^{abc}
Na	(mM/day)	122.9 ± 2.9	135.0 ± 5.6 ^a	139.6 ± 3.7 ^{ab}	173.5 ± 2.6 ^{abc}

a: vs group A, b: vs group B, c: vs group C

BMI: body mass index, AC: abdominal circumference, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, CPR: urinary C-peptide, AGT: urinary angiotensinogen, TBARS: urinary Thiobarbituric Acid Reactive Substances, MG: methylglyoxal. Mean ± SEM, median (range)

結果

対象例の各因子の結果を Table 1 に示す。

各測定因子が性別によって分布が異なるため以下の解析は男女別々に行った。

Table 2 は女性学生のBMI別に見た各パラメーター

の値である。

AC, SBP, DBPはBMIの増加に伴い, CPR, TBARS, MG, Naは肥満の増大に伴い増加した。HRとAGTは高度肥満においてのみ増加を認めた。

Table 3 は男性学生のBMI別に見た各パラメーター

の値である。

AC, SBP, DBPはBMIの増加に伴い, CPR, TBARS, MG, Naは肥満の増大に伴い増加した。HRとAGTは高度肥満においてのみ増加を認めた。男性高度肥満のAGTは女性の約1.5倍とより高値を示した。

Table 4は各パラメーターの単相関をみたものである。SBPはTBARS, AGT, CPR, Naと弱いながらも相関した。またDBPはTBARS, AGT, Naと非常に弱いながらも相関した。TBARSとMG, Na, MGとAGT, Naは比較的強く相関していた。

Table 5は血圧を従属変数, 各測定因子を独立変数とした重回帰分析の結果である。加えてHR, MG, TBARS, AGT, CPR, Naを従属変数とした解析も併記した。

SBPの独立危険因子は性別とHRでありAGTは有意傾向 ($p=0.07$) であった。DBPの独立危険因子はAC, HR, AGTであった。HRの独立危険因子は性別, Na, MGの独立危険因子はAGT, TBARS, Na (性別: $p=0.07$, CPR: $p=0.06$ は有意傾向), TBARSの独立危険因子は性別, CPR, MG, Na, AGTの独立危険因子はCPR, MG, Na, CPRの独立危険因子は性別, AGT, TBARS (MG: $p=0.06$ は有意傾向), Naの独立危険因子はAGT, MG, TBARS (HR: $p=0.06$ は有意傾向) であった。

Table 6は血圧を従属変数に各測定因子を独立変数とした重回帰分析を男女別に行った結果である。男性におけるSBPの独立危険因子はHRとAGT, 女性におけるSBPの独立危険因子はHRのみであった。また男性におけるDBPの独立危険因子はHRとAGT (AC:

$p=0.07$ は有意傾向), 女性におけるDBPの独立危険因子はACとHRであった。

Table 7は, 血圧を従属変数に各測定因子を独立変数とした重回帰分析を肥満男性のみに限定して行った結果である。SBPの独立危険因子はHR (AGT: $p=0.09$), DBPの独立危険因子はAC, HR, AGTであった。

考察

若年肥満においては性別, SNS亢進 (HR), RAS増大 (AGT) がその血圧上昇に大きく影響していることがわかった。またMG, ROS, RASは密接に関連していることも確認された。血圧の上昇やRAS亢進には性差が存在することは以前より報告されていた^{9,10}。特に男性ではAGTの増大が女性よりも大きく, これが肥満男性における食塩感受性の増大と血圧上昇に強く関わっているものと思われた。AGT増大の一因としてROSの増大が考えられることから, 女性では男性よりROSが増大しにくい可能性が考えられる。男性よりも女性でROSが増加しにくい一因として, 閉経前女性では女性ホルモン (estradiol) がNO産生を増大させROSを消去している可能性が考えられる¹¹。また男性ホルモンが腎におけるROS, RAS, SNS増大を増強している可能性が動物実験で示唆されている^{12, 13}。いずれにしても男性は軽度な肥満から警戒が必要であろうと考えられる。

また近年, 若年齢層における男性の肥満は増大しているが女性の肥満は減少しており, 本検討でも女性の肥満が少なかったことが解析結果に影響した可能性が

Table 4 各パラメーター間の相関係数 (単回帰分析)

	AC	SBP	DBP	TBARS	MG	CPR	AGT	Na
BMI	0.94**	0.51**	0.40**	0.43**	0.25*	0.32*	0.21*	0.48**
AC	-	0.53**	0.43**	0.47**	0.30*	0.31*	0.23*	0.49**
SBP	-	-	0.84**	0.30*	0.15	0.23**	0.20*	0.27*
DBP	-	-	-	0.24*	0.11	0.13	0.21*	0.20*
TBARS	-	-	-	-	0.53**	0.39**	0.28*	0.54**
MG	-	-	-	-	-	0.14	0.32**	0.42**
CPR	-	-	-	-	-	-	0.29*	0.25*
AGT	-	-	-	-	-	-	-	0.32*

** $p<0.01$ * $P<0.05$

Table 5 各パラメーターの独立危険因子の検討（重回帰分析）

Dependent variables	SBP	DBP	HR	MG	TBARS	AGT	CPR	Na
Independent variables								
Gender	0.00	0.09	0.01	0.07	0.01	0.48	0.03	0.29
BMI	0.16	0.67	0.92	0.94	0.59	0.90	0.34	0.09
AC	0.16	0.01	0.10	0.13	0.18	0.81	0.82	0.89
SBP	-	-	-	0.92	0.71	0.60	0.02	0.92
DBP	-	-	-	0.86	0.28	0.03	0.03	0.81
HR	0.00	0.00	-	0.21	0.53	0.19	0.63	0.06
CPR	0.25	0.58	0.44	0.06	0.00	0.00	-	0.69
AGT	0.07	0.01	0.99	0.00	0.58	-	0.00	0.02
TBARS	0.48	0.21	0.95	0.00	-	0.58	0.00	0.00
MG	0.72	0.69	0.10	-	0.00	0.00	0.06	0.01
Na	0.90	0.80	0.04	0.01	0.00	0.02	0.69	-

Table 6 SBP およびDBPの独立危険因子の検討（男女別重回帰分析）

Dependent variables	SBP				DBP			
	male		female		male		female	
Independent variables	β	p	β	p	β	p	β	p
BMI	0.89	0.17	-0.28	0.73	-0.06	0.88	-0.22	0.57
AC	0.27	0.29	0.30	0.39	0.28	0.07	0.36	0.04
HR	0.40	0.00	0.43	0.00	0.32	0.00	0.28	0.00
CPR	0.00	0.53	0.00	0.18	-0.00	0.74	-0.00	0.40
AGT	0.00	0.04	-0.00	0.36	0.00	0.01	-0.00	0.71
TBARS	0.53	0.60	1.39	0.52	0.81	0.20	-0.48	0.65
MG	-0.00	0.70	-0.00	0.90	-0.00	0.90	0.00	0.69
Na	-0.01	0.89	0.02	0.76	0.00	0.98	-0.00	1.00

Table 7 SBP およびDBPの独立危険因子の検討（肥満男子重回帰分析）

Dependent variables	Blood pressure			
	SBP		DBP	
Independent variables	β	p	β	p
BMI	1.21	0.15	-0.31	0.54
AC	0.27	0.35	0.41	0.03
HR	0.47	0.00	0.37	0.00
CPR	0.00	0.20	0.00	0.65
AGT	0.00	0.09	0.00	0.02
TBARS	0.71	0.96	0.52	0.52
MG	0.00	0.84	0.00	0.83
Na	-0.00	0.91	-0.01	0.87

ある。

本研究においては、肥満、非肥満が同数になるように対象を集めたため、一般の肥満の割合よりも高い割合で肥満が存在している。当大学学生の肥満率が高いわけではない。

以上より、肥満学生における血圧上昇のメカニズムとして図1は妥当性のあるものと考えられる。

肥満では、その背景に脂質、糖質、蛋白質の過剰摂取が背景にあると考えられるが、これらは体内でMG増大の一因になると考えられている¹⁾。MG蓄積によりROSが増大しRASが亢進すると共にIRが増大し代償性高インスリン血症が惹起される。インスリンは腎近位尿細管におけるNa再吸収を増大させるとともにSNSを亢進する。このSNS亢進は、その $\alpha 1$ 受容体を介して血管を収縮させ（血管抵抗の増大）、心 $\beta 1$ 受容体を介して心収縮力増強とHR増大を起し心拍出量を増大させる。これにより血圧は上昇する。またSNS亢進は腎 $\beta 1$ 受容体を介してrenin活性を増大することでRASを亢進させ、腎近位尿細管の $\alpha 1$ 受容体を介してNa再吸収増大させる。これにより食塩感受性は亢進する。摂食絶対量が多いためか、味付けの問題かは不明であるが、肥満例ほど尿中Na排泄量が多く食塩摂取が多いと推定される。肥満例では食塩感受性が亢進している状態に過剰な食塩摂取が加わることで血圧が上昇していると考えられる。以上のことから肥満を伴う学生には早期より、脂質、糖質、蛋白質の摂取制限を指導し、加えて厳格な減塩指導を行う必要があると思われる。

現在我々は、この様な肥満学生に対して栄養士も加わった上記指導を行っている。しかし指導効果が認められない例も少なくない。またその一部に指導を受けに来ない例もあり、今後の指導内容および指導体制を検討していく必要があると思われる。

引用文献

- 1) Wu L. Is methylglyoxal a causative factor for hypertension development? *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 84 : 129-139.
- 2) Chang T, Wu L. Methylglyoxal, oxidative stress, and hypertension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 84 :

1229-1238

- 3) Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I, Beisswenger P, Thorpe SR, Onorato J, Brownlee M. Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *J. Clin. Invest.* 1998;101 : 1142-1147
- 4) Ogawa S, Nakayama K, Nakayama M, Matsushima M, Okamura M, Senda M, Nako K, Miyata T, Ito S. Methylglyoxal is a predictor in type 2 diabetic patients of intima-media thickening and elevation of blood pressure. *Hypertension* 2010;56 : 471-476
- 5) Guo Q, Mori T, Jiang Y, Hu C, Osaki Y, Yoneki Y, Sun Y, Hosoya T, Kawamata A, Ogawa S, Nakayama M, Miyata T, Ito S. Methylglyoxal contributes to the development of insulin resistance and salt sensitivity in Sprague-Dawley rats. *J. Hypertens.* 2009;27 : 1664-1671
- 6) Ogawa S, Mori T, Nako K, Kato T, Takeuchi K, Ito S. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy. *Hypertension* 2006; 47 : 699-705
- 7) Ogawa S, Kobori H, Ohashi N, Urushihara M, Nishiyama A, Mori T, Ishizuka T, Nako K, Ito S. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers Reduce Urinary Angiotensinogen Excretion and the Levels of Urinary Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy. *Biomarker Insights* 2009; 4 : 97-102
- 8) Ippoushi K, Takeuchi A, Ito H, Horie H, Azuma K. Antioxidative effects of daikon sprout (*Raphanus sativus* L.) and ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in rats. *Food Chemistry* 2007; 102 : 237-242
- 9) Xue B, Johnson AK, Hay M. Sex differences in angiotensin II-induced hypertension. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2007; 40 : 727-734
- 10) Sullivan JC, Sasser JM, Pollock JS. Sexual dimorphism in oxidant status in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr.*

Comp. Physiol. 2007; 292 : R764-768

- 11) Amant C, Holm P, Xu Sh SH, Tritman N, Kearney M, Losordo DW. Estrogen receptor-mediated, nitric oxide-dependent modulation of the immunologic barrier function of the endothelium : regulation of fas ligand expression by estradiol. *Circulation* 2001;104 : 2576-2581
- 12) Grande MT, Pascual G, Riobos AS, Clemente-Lorenzo M, Bardaji B, Barreiro L, Tornavaca O, Meseguer A, López-Novoa JM. Increased oxidative stress, the renin-angiotensin system, and sympathetic overactivation induce hypertension in kidney androgen-regulated protein transgenic mice. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 51 : 1831-1841
- 13) Vera R, Sánchez M, Galisteo M, Villar IC, Jimenez R, Zarzuelo A, Pérez-Vizcaino F, Duarte J. Chronic administration of genistein improves endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats : involvement of eNOS, caveolin and calmodulin expression and NADPH oxidase activity. *Clin. Sci. (Lond)* 2007; 112 : 183-191

