Press Release

横浜市立大学 YOKOHAMA CITY UNIVERSITY
東京慈恵会医科大学 THE JIKEI UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE
香川大学 KAGAWA UNIVERSITY

文部科学記者会・科学記者会
厚生労働記者会・厚生日比谷クラブ
香川県教育記者クラブ　同時発表

2026年11月16日
横浜市立大学
Duke-NUS Medical School
東京慈恵会医科大学
香川大学

食塩感受性高血圧は
細胞内のカリウムと水分の喪失から始まる
- 塩分で血圧が上昇する仕組みに新たな発見 -

横浜市立大学医学部　循環器内科学の峯岸慎太郎診療講師らの研究グループは、デューク・シンガポール国立大学合同医学大学院（Duke-NUS Medical School、所在地：シンガポール）、東京慈恵会医科大学　腎臓・高血圧内科の森澤紀彦助教、香川大学医学部　薬理学の北田研人助教などとの国際共同研究により、塩分によって血圧が上がり始める時期に、体内のカリウムと水分が失われていることを基礎研究で明らかにしました。

従来、塩分による高血圧は、体内にナトリウムと水分がたまることで起こると考えられてきました。しかし本研究では、血圧上昇の初期にはナトリウムが増えず、むしろカリウムと水分が減少した後に、ナトリウムが蓄積して水分量が回復するという段階的な過程を捉えることに成功しました（図 1）。カリウム喪失に伴う細胞の水不足と、それを補おうとする生体反応に着目した、高血圧の新たな予防・治療研究につながる成果です。

本研究成果は、米国心臓協会（AHA）の学術誌「Hypertension」に掲載されました。（日本時間 2026 年 10 月 27 日）

研究成果のポイント

- 食塩感受性高血圧の発症初期における「細胞内のカリウムと水分の喪失」を発見。
- 食塩（塩化ナトリウム）摂取では血圧が上昇する一方、炭酸水素ナトリウム摂取では上昇せず、体内水分の変化にも明確な違いがあることを確認。
- 従来の「食塩・水分貯留説」とは異なる新たな病態メカニズムを解明し、高血圧の新たな予防・治療研究への展開に期待。

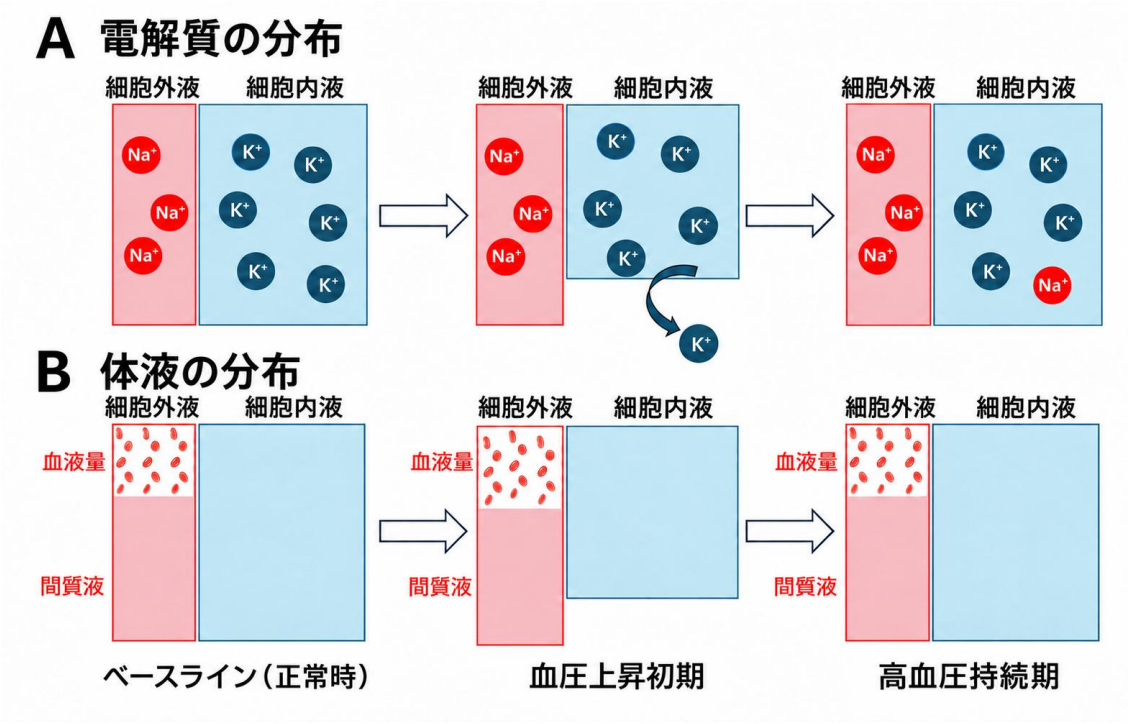


図 1　DOCA と食塩を投与した群の病態を示すグラフィックアブストラクト
左から「正常時」「血圧上昇初期」「高血圧持続期」の推移を示す。
A（上段）：体内の電解質（ナトリウム・カリウム等）の分布変化
B（下段）：体液（細胞内液・細胞外液）の分布変化
※細胞内の変化は全身の測定結果と生理学的な分布に基づく推定値

研究背景

高血圧は、脳卒中や心臓病、腎臓病などの重篤な疾患を引き起こす重要な健康課題です。減塩は予防・治療の柱ですが、食塩に対する血圧の反応には個人差が大きく、より効果的な対策につなげるには、食塩が血圧を上げる仕組みを理解することが必要です。

従来、血圧を調節するステロイドホルモンであるアルドステロンは、ミネラルコルチコイド受容体（MR）*1 に作用し、腎臓でのナトリウムと水分の再吸収を促すことで血圧を上げると説明されてきました。そのため、食塩による高血圧も、体内にナトリウムと水分が蓄積することを出発点とする考え方が広く受け入れられてきました。

本研究の出発点の一つは、アルドステロンが過剰に分泌される「原発性アルドステロン症」の患者における先行研究です。組織内のナトリウムを可視化する MRI を用いた観察で、治療後に筋肉中のナトリウム量が減っても体重（体内全水分量）の減少を伴わないことが報告され［1］、従来受け入れられてきたナトリウム量と水分量の関係を改めて検討する必要が生じました。

研究グループは、これまで腎臓だけでなく、皮膚・肝臓・筋肉などの全身組織が連携して水分を守る仕組みに着目してきました［2、3］。しかし、MR の過剰活性化によって高血圧が発症・進行する初期段階において、体内のナトリウム、カリウム、水分がどのような順序

で変化するのかは、十分に分かっていませんでした。そのため、血圧が上がり始める時期から、これらの変化を一体として捉える必要がありました。

研究内容

高血圧の発症初期から血圧と体内の成分を経時的に測定

アルドステロンと同様に MR を活性化する DOCA*2 を用いた食塩感受性高血圧の動物モデルにおいて、食塩や炭酸水素ナトリウムを投与した場合の病態の違いを比較・検証しました。

本研究では、血圧を連続測定すると同時に、高血圧発症初期から体内のナトリウム量、カリウム量、水分量を経時的に実測しました。組織の乾燥前後の重量差から水分量を算出したほか、組織を灰化させる「アッシング（灰化法）」の実施後、原子吸光分析装置を用いて厳密な電解質定量（ナトリウム量とカリウム量）を行いました。さらに、飲水量や尿中排泄量を調べ、体内成分の変化と水分調節の関係性を統合的に解析しました。

ナトリウムが増える前にカリウムと水分が減少

DOCA と食塩を投与した群では、投与開始 2 日目に血圧上昇が確認されました。しかし、この時点では体内のナトリウム量は増えていませんでした。一方で、体内のカリウム量と水分量は、いずれも対照群と比較して有意に減少していました。体内カリウムの大部分は細胞内に存在するため、これらの結果は、食塩感受性高血圧の発症ごく初期に細胞内のカリウムおよび水分が失われることを支持します（図 2）。

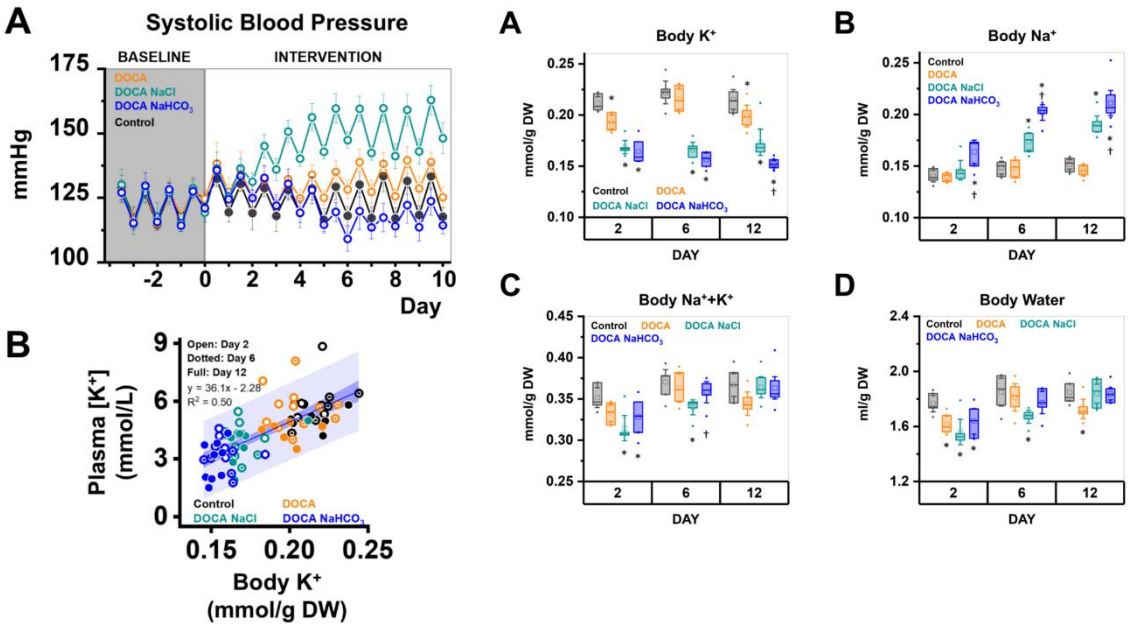


図 2　血圧と体内の電解質・水分の経時変化

左図：収縮期血圧の推移と、血液中・体内のカリウムの関係（論文 Figure 1）。
右図：開始 2、6、12 日目の体内カリウム量、ナトリウム量、その合計、水分量（論文 Figure 3）。
【凡例（各群の色分け）】
黒：対照群、橙：DOCA 群、緑：DOCA＋食塩群、青：DOCA＋炭酸水素ナトリウム群。
※DW：乾燥重量（Dry Weight）
※測定サンプル数：血圧の測定は各群 4〜6 匹、体内成分の測定は各群・各時点 6〜9 匹で実施
※統計解析：右図の＊は対照群との比較、†は DOCA＋食塩群との比較で、統計学的に有意な差があることを示します（$P<0.05$）。

DOCA＋食塩群（緑）では、開始 2 日目に血圧が上昇した時点で、ナトリウムの増加を伴わずカリウムと水分が減少しています。その後、6〜12 日目にはナトリウムの蓄積が進み、水分量が回復しています。
（出典：本論文の Figure 1 および Figure 3。原図［英語表記］を使用。）

後から起こるナトリウム蓄積と水分の回復

病態が進行すると、カリウム量が低いままナトリウムの蓄積が進み、一時的に減少していた体内水分量は対照群と同程度に回復しました。

研究グループは、この遅れて生じるナトリウム蓄積について、失われたカリウムを補い、細胞内の水分を回復させる代償反応と解釈しました。ただし、水分量が数値上回復しても、ナトリウムとカリウムの細胞内外における分布の異常は残りました。

尿が増えても、腎臓は水分を節約

DOCA と食塩を投与した群では、水を飲む量も尿の量の双方が増えていました。一見すると、腎臓からの利尿作用によって水分が失われているように見えます。しかし、尿の成分まで調べると、腎臓は過剰なナトリウムなどを排泄する一方で、水分はできるだけ体内に残そうと働いていました。つまり、尿量の増加だけでは、腎臓が主因となって水分を失わせているとは判断できないことが示されました。

食塩と炭酸水素ナトリウムで異なる血圧反応

DOCA と炭酸水素ナトリウムを投与した群においても、体内のカリウムは減少し、ナトリウムは蓄積しました。しかし、食塩を投与した群とは異なり、血圧は上昇せず、初期の水分減少も軽減されていました。この結果は、高血圧の発症には単なるナトリウムの蓄積量だけでなく、発症初期に水分がどのように変化し、回復するかを捉える重要性を示しています。

さらに、「体内の総水分量が減ること」と「血液量が減ること」は必ずしも同じではありません。食塩を投与した群では、高血圧の発症初期にヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の低下が認められ、細胞内から血管内（循環血液中）への水分移動による血液量の増加が示唆されました。本研究成果は、水分の総量に加え、体内での分布にも目を向ける重要性を示しています。

今後の展開

本研究は、MR の過剰活性化と食塩負荷に伴う血圧上昇を、従来の「ナトリウム蓄積説」にとどまらず、カリウム喪失に伴う細胞の水不足と、それを補おうとする体の反応から捉える、新たな病態像を提示しました。ナトリウムの蓄積だけでなく、カリウムと水分の変化や体内での分布に着目することで、食生活におけるカリウム摂取の臨床的意義や MR 拮抗薬の作用への理解を深め、従来の減塩指導に加えた高血圧の予防・治療研究につながると期待されます。

関連する臨床研究では、原発性アルドステロン症の患者において、カリウム補充後に筋肉のナトリウム蓄積の減少と血圧の低下が報告されています［4］。今回の成果は、こうした臨床所見の背景にある仕組みを理解する手掛かりとなります。現在、横浜市立大学の峯岸 慎太郎診療講師らの研究グループは、組織のナトリウムを可視化する MRI（Na-MRI）を用いた研究を計画しており、今回の知見をヒトの病態理解へつなげることを目指しています。これらの取り組みは、MR 拮抗薬が心臓や腎臓を保護する仕組みを、電解質と水分の調節という視点から理解することにもつながると期待されます。

なお、細胞内の水分変化は、全身の測定結果と生理学的な分布に基づく推定です。また、今回の研究は治療効果を直接検証しておらず、ヒトでの高血圧発症過程の検証や治療への応用に向けては、今後のさらなる研究が必要です。

研究費

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業（20K17124、19K17889）、公益信託循環器学研究振興基金、日本心臓財団･バイエル薬品海外留学助成、Khoo Postdoctoral Fellowship Award、シンガポール National Medical Research Council（CS-IRG MOH-001360-00）、ドイツ連邦経済技術省／ドイツ航空宇宙センター（Mars500-III、50WB2024）、米国 National Institutes of Health（R01 HL118579）などの支援を受けて実施されました。

論文情報

タイトル：Salt-sensitive hypertension begins with intracellular K^+ and water loss
著者：Shintaro Minegishi*, Norihiko Morisawa*, Johannes Wild, Wan Keat Yam, Kaoru Takase-Minegishi, Adriana Marton, Tzy Tiing Lim, Manuela Peukert, Regina Lohmayer, Stephen Walsh, Keith Siew, Manfred Rauh, Friedrich C. Luft, Jean-Paul Kovalik, Melanie Hoenig, Troy H Puar, Kento Kitada, Jens Titze
*共同筆頭著者。責任著者：Jens Titze
掲載雑誌：Hypertension
DOI：https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.24501





用語説明

＊1 ミネラルコルチコイド受容体（MR）：アルドステロンなどが結合する受容体。主に腎臓でのナトリウム・カリウムの輸送や水分調節に関わる。MR 拮抗薬は、この受容体の働きを抑える薬剤である。

＊2 DOCA（デオキシコルチコステロン酢酸エステル）：体内の電解質・水分調節に関わる鉱質コルチコイド作用を持つ薬剤。

参考文献など

［1］Kopp C, Titze J et al. ^{23}Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. Hypertension. 2012;59:167–172. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183517.

［2］Kovarik JJ, Titze J et al. Adaptive physiological water conservation explains hypertension and muscle catabolism in experimental chronic renal failure. Acta Physiol (Oxf). 2021;232:e13629.

［3］Wild J, Titze J et al. Aestivation motifs explain hypertension and muscle mass loss in mice with psoriatic skin barrier defect. Acta Physiol (Oxf). 2021;232:e13628.

［4］ Marton A, Titze J et al. Oral KCl Supplementation Safely Reduces Body Na^+ Surplus and Blood Pressure. Circulation Research. 2026. doi:10.1161/CIRCRESAHA.126.329131.