

SHR/Izmを用いた食品成分の血圧低下作用の研究

(株)ヤクルト本社中央研究所 早川和仁、木村雅行

食品は、栄養機能（一次機能）、嗜好性機能（二次機能）を持っているが、最近、生体調節機能（三次機能）が注目を集めている。この食品成分の生体調節機能として、これまでに高血圧の改善、血糖値低下、コレステロール低下などさまざまなものが報告されている。高血圧に絞ってみると、食塩、カリウム、カルシウム、アミノ酸やペプチドなど多種の食品成分が血圧調節に影響を与えることが知られており、減塩やカリウムを多く含む野菜の摂取など食生活の改善が血圧の正常化に有効であると言われている。家森らは広範囲な疫学調査から血圧と食品成分の関係を明らかにしてきた¹⁾。我々は、野菜など通常の食品にも少量含まれているアミノ酸であるγ-アミノ酪酸（GABA）に注目し、本態性高血圧のモデル動物であるSHR/Izmを用いてその降圧作用と機作について検討したのでその一部を紹介する。

γ-アミノ酪酸の血圧低下作用

GABAは抑制性の神経伝達物質で、生体に投与したときに降圧作用を示すことは古くから知られている。我々は、これを確認するためにSHR/IzmとWKY/Izmに0.5mg/kgのGABAを単回投与したところ、SHR/Izmにおいては、一過性の降圧作用が認められたが、WKY/Izmでは降圧作用は認められなかった（図1）。

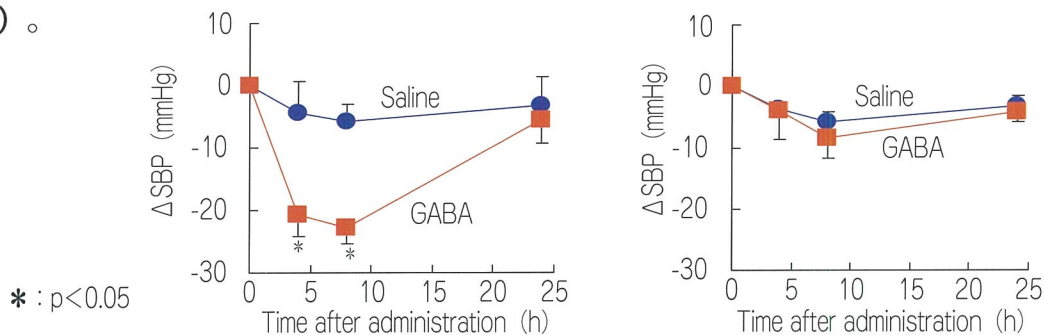
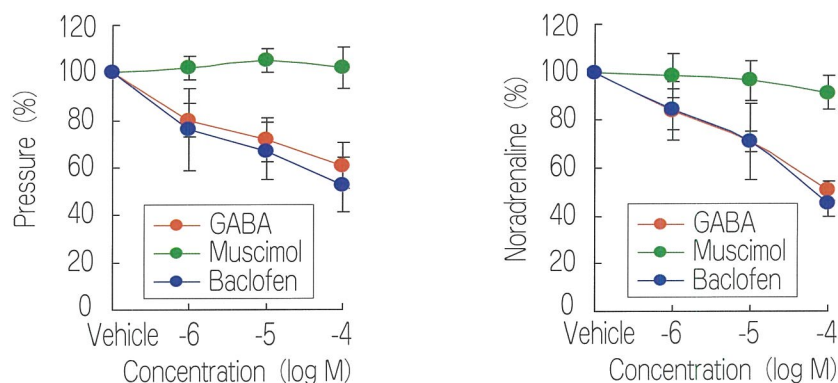


図1. SHR/IzmおよびWKY/IzmにGABAを経口投与したときの収縮期血圧の変化量²⁾

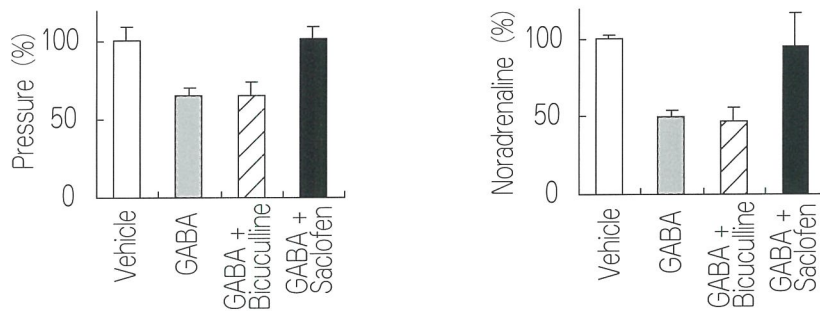
このSHR/Izmにみられる降圧作用の機作を明らかにするために、腸間膜動脈床を摘出し、経壁電気刺激による灌流圧の変化などを指標に検討を行った。その結果、WKY/Izmに比べてSHR/Izmの方が、経壁電気刺激により誘導される灌流圧の上昇とノルアドレナリンの分泌がいずれも高いことが確認され、またGABAを灌流させると、それらが抑制されることが認められた。さらにGABA_AおよびGABA_Bレセプターのアゴニスト（Muscimol、Baclofen）とアンタゴニスト（Saclofen、Bicuculline）を用いた検討（図2-1、2-2）から、GABAの降圧作用はSHR/Izmの末梢GABA_Bレセプターを介していると考えられた。次にこれらの推定を、経十二指腸投与によるin vivoで検討したところ、GABAレセプターのアン



Muscimol, GABA_Aアゴニスト、Baclofen, GABA_Bアゴニスト

図2-1. SHR/Izmの腸間膜動脈床に経壁電気刺激を与えたときのGABAおよびそのアゴニストの影響²⁾

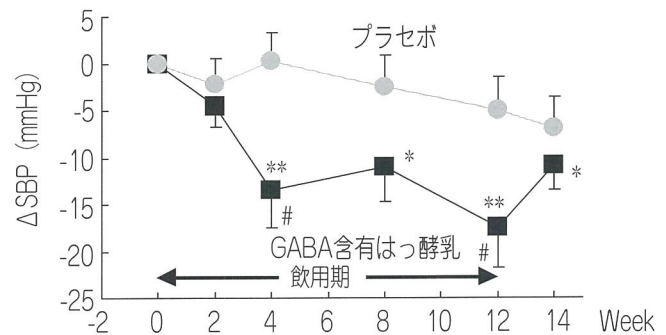
タゴニストの同時投与でGABAによる降圧作用が消失する結果を得た。また、同時に消化管内投与において体重あたりmgオーダーで降圧を示すことが確認できた³⁾。これらのSHR/Izmを用いた結果から、GABAは亢進状態にある交感神経の末梢のGABA_Bレセプターを介して、ノルアドレナリンの分泌を抑制し、血圧降下作用を発現することが示唆された。



Saclofen, GABA_Aアンタゴニスト (10⁻⁴M)、Bicuculline, GABA_Bアンタゴニスト

図2-2. SHR/Izmの腸管膜動脈床に経壁電気刺激を与えたときのGABAおよびそのアンタゴニストの影響²⁾

一般食品にもわずかに含まれているGABAが、SHR/Izmにおいて、少量で降圧効果を示したことは、興味深いことであった。最近、GABAを高含有させた食品が開発されてきており、高血圧者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有意な降圧作用を持つことが報告されている (図3)⁵⁾。



* : p<0.05, ** : p<0.01 (vs 0 週)、# : p<0.05 (vs プラセボ)

図3. GABAを含有するはっ酵乳を高血圧者に投与したときの血圧変化⁵⁾

食品開発とSHR/Izm

SHR/IzmあるいはSHRSP/Izmは、高血圧や脳卒中の発症機構の解明など基礎的な研究分野においてモデル動物として非常に重要なポジションを占めているばかりでなく、食品開発の分野においても広く利用されている。特に健康強調表示を国が許可・承認する「特定保健用食品」においては、医薬品並みの安全性、有効性、作用機作などのデータをそろえる必要があるため、「血圧の高めの方に適した食品」の研究開発においてSHRは必須のモデル動物となっている。また食品という性質上、正常血圧者も摂取することから、WKY/Izmでの影響を把握しておくことも重要である⁴⁾。SHR/Izmは血圧以外にも、糖質代謝、脂質代謝異常など様々な生活習慣病の発症・進展に関わる機能形態変化を示すことから、広く生活習慣病のモデルとしての有用性も認知されてきており、これからは食品開発において大きな貢献をするものと考えられる。一方で、食品成分の摂取による各種遺伝子発現への影響の解析は、今後急激にデータが積み重ねられることが予想され、SHR/Izmの本態性高血圧を始めとする各種病態関連遺伝子の同定作業とも連動して、食品成分や食物摂取と生活習慣病の発症や改善との関連の解析に本モデル動物がますます役立つことが期待される。

◆参考文献

- 1) Yamori Y *et al.* (2003) 日本農芸化学会誌 76 (5), 449-453.
- 2) Hayakawa H *et al.* (2002) Eur J Pharmacol 438:107-118.
- 3) Kimura M *et al.* (2002) Jpn J Pharmacol 89:388-347.
- 4) Hayakawa H *et al.* (2004) Brit J Nutr 92:1-8.
- 5) Inoue K *et al.* (2003) Eur J Clin Nutr 57:490-495.



SHR等疾患モデル共同研究会

事務局

〒606-8413 京都市左京区浄土寺下馬場町86番地
国際健寿ビル1F TEL & FAX : 075-761-2371
E-mail:dmcra@j.email.ne.jp

生産管理部

責任者 土倉 寛
〒433-8114 浜松市葵東3丁目5番1号
TEL & FAX : 053-414-0626
E-mail:shrtsuchikura@h5.dion.ne.jp