

SHRにおけるタウリンとマグネシウム負荷が血管内皮前駆細胞(EPC)機能改善に及ぼす効果

日本大学医学部機能形態学系細胞再生・移植医学分野 片川まゆみ
日本大学総合科学研究所／医学部内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野 福田 昇

幹細胞は自己複製能と多分化能を持つ重要な細胞で、胎生期の器官形成を起こしているが、成人の組織にも骨髄・皮膚・小腸粘膜等に存在することが分かっている。近年、脳・心臓・腎臓などの最終分化臓器にも組織幹細胞の存在が認められた。さらに前駆細胞は幹細胞から分化した細胞で、これら幹細胞や前駆細胞は臓器傷害に応じて活性化され、自己修復細胞として組織再生を起こすことが分かってきた。1997年、成人の末梢血から血管内皮前駆細胞(Endothelial Progenitor Cell: EPC)を分離できたと浅原らが報告した¹⁾。EPCは骨髄から産生され末梢血中に0.01%存在し、血管新生部位(毛細血管再生)に取り込まれ、血管障害部位の内皮細胞層修復や血管新生に関与しているのではないかと考えられるようになった。さらに組織幹細胞や前駆細胞は酸化ストレス病態で寿命が短くなる事が報告されており、EPC数が少ない場合、心血管イベントや心血管死が多くなり、より高い血管病リスクにさらされる事も報告されている²⁾。我々は酸化ストレスの強いSHR/Izmおよび本態性高血圧患者の末梢血のEPCコロニー形成を評価し、EPC機能低下を認め、ARB(Angiotensin II Receptor Blocker)投与によるEPC機能回復を確認し、酸化ストレスとEPC機能が相関する事を報告してきた^{3,4,5)}。また家森らのWHO Cardiac Studyによる世界の24時間尿による栄養調査で、タウリンとマグネシウム摂取が心血管病のリスクを抑制している事が報告^{6,7,8)}されたのを受け、ラットにタウリンとマグネシウムをSHR(高血圧自然発症ラット)に負荷することでEPC機能が改善されるか検討した。

ヒトにおけるタウリンの摂取量目安はおおよそ500mg/day(効果を期待する場合は3,000~6,000mg)と言われており、ラット飲水に3%負荷することにより、1日飲水量からおおよそ750mg摂取できることになる。タウリンは含硫アミノ酸から合成され、過剰摂取しても尿中排泄されるため副作用は認められないとされている。一方マグネシウムはラットにおける通常の固型ペレットMF(オリエンタル酵母工業株)に240mg/100g含まれており、接餌量から換算するとおおよそ70mg/dayの摂取となる。ヒトの平均摂取量238mg/day(平成26年国民健康・栄養調査30-49歳男性)から換算すると、体重1kg当たり1日の摂取量はおおよそラット200mg、ヒト4mgとなり、ラットはこの餌からかなり多くのマグネシウムを摂取していることになる。そこで

マグネシウム含有量を1/4に減らした60mg/100gの特殊飼料をコントロール食とし、これ以上含有量を増やすと下痢のため体重増加に影響を与えてしまう限界の360mg/100gを高マグネシウム食とした。

雄性ラットWKY/Izm、SHR/Izmにマグネシウム軽減食、1%食塩水を与えたものをコントロール群とし、SHR/Izmにタウリン(3%タウリン水)・高マグネシウム食・タウリン+高マグネシウム食を12週齢から16週齢まで4週間負荷した(表1)。

4週後に全血採血し、単核球分離後EPC培養を行い、1週間後にEPCコロニー数を計測し評価したところ、図1に示す通りタウリンやマグネシウムを負荷することにより有意な増加が認められた。また血中酸化ストレスをTBSRS及びFRAS4(BAP test, d-ROMs test)で評価した結果を図2に示した。WKY/Izmに比べ

系統	飲水	給餌
WKY/Izm Control	1% 食塩水	60mg/100g 低Mg食 ※1
SHR/Izm Control	1% 食塩水	60mg/100g 低Mg食
SHR/Izm Taurine	1% 食塩水+3%タウリン ※2	60mg/100g 低Mg食
SHR/Izm Mg	1% 食塩水	360mg/100g 高Mg食 ※1
SHR/Izm Taurine+Mg	1% 食塩水+3%タウリン	360mg/100g 高Mg食

雄性ラット12-16週齢まで4週間負荷(自由摂餌)
※1 オリエンタル酵母工業(株)特注飼料
※2 Wako205-00115 2-Aminoethane-1-sulfonic Acid

表1 経口負荷試験内容

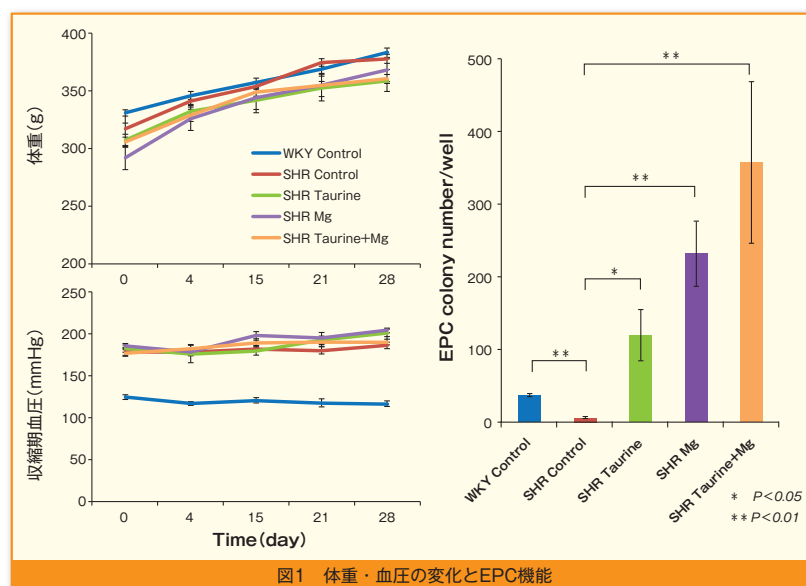


図1 体重・血圧の変化とEPC機能

図1に示す通りタウリンやマグネシウムを負荷することにより有意な増加が認められた。また血中酸化ストレスをTBSRS及びFRAS4(BAP test, d-ROMs test)で評価した結果を図2に示した。WKY/Izmに比べ

SHR/Izmは基本的に酸化ストレスが強いことは周知の事であるが、タウリンやマグネシウムを負荷することにより軽減することが確認された。抗酸化力においては、SHRは低くタウリン、マグネシウムの負荷で上昇傾向がみられた。さらに血中脂肪酸分画分析を行った結果(表2)、WKYコントロールに比べSHR/Izmコントロールでは11分画において脂肪酸の割合が有意に上昇(表中青色の部分)、5分画で有意に減少(桃色の部分)したが、タウリン+マグネシウム負荷においてはその逆の傾向が見られた。これはSHR/Izmにおける脂肪酸の異常をタウリンとマグネシウムによってWKY/Izmの正常値に戻そうとする働きが加わったものと推察される。

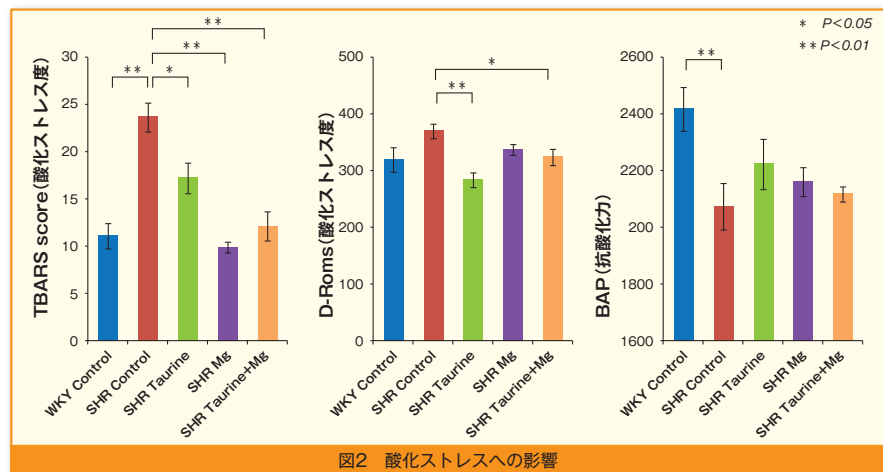


図2 酸化ストレスへの影響

以上の結果より、肝臓内での胆汁酸の分泌や幹細胞の再生を促し、細胞膜を安定させる効果があるとされるタウリンと、体内での酵素反応をサポートし、エネルギー代謝に係わるとされるマグネシウムの摂取は、SHR/Izmにおいて酸化ストレスを軽減し、低下したEPC機能を改善することが確認された。その機序としては一部脂肪酸組成の改善による可能性も考えられた。ヒトにおいてもタウリンやマグネシウムの積極的摂取

	WKY Control	SHR Control		SHR Taurine		SHR Mg		SHR Taurine+Mg		
			t test vs. WKY Cont		t test vs. SHR Cont		t test vs. SHR Cont		t test vs. SHR Cont	
1	ラウリン酸	0.01 ±0.01	0.02 ±0.01	0.328	0.03 ±0.01	1.000	0.03 ±0.01	0.501	0.03 ±0.01	0.141
2	ミリスチン酸	0.28 ±0.02	0.30 ±0.05	0.352	0.34 ±0.04	0.321	0.32 ±0.03	0.435	0.27 ±0.05	0.042
3	ミリストリン酸 (ω5)	0.01 ±0.01	0.03 ±0.01	0.110	0.02 ±0.00	0.184	0.02 ±0.01	0.296	0.02 ±0.01	0.695
4	パルミチン酸	17.1 ±0.43	18.3 ±0.85	0.029	17.4 ±1.34	0.210	18.0 ±0.78	0.627	16.0 ±0.26	0.002
5	パルミトリン酸 (Δ9)	1.09 ±0.11	1.31 ±0.46	0.371	1.32 ±0.46	0.982	1.13 ±0.28	0.492	0.74 ±0.18	0.038
6	ステアリン酸	10.7 ±0.42	10.2 ±0.61	0.193	10.8 ±1.67	0.373	9.52 ±1.41	0.353	11.5 ±0.15	0.005
7	オレイン酸 (ω6)	7.03 ±0.34	10.6 ±1.13	0.000	9.68 ±2.69	0.354	12.1 ±2.71	0.258	7.36 ±0.65	0.001
8	リノール酸(ω6)	17.1 ±0.54	22.9 ±1.36	0.000	22.3 ±2.41	0.189	25.2 ±4.42	0.210	18.5 ±0.84	0.000
9	γ-リノレン酸(ω6)	0.34 ±0.03	0.34 ±0.01	1.000	0.32 ±0.03	0.456	0.27 ±0.03	0.001	0.38 ±0.07	0.259
10	リノレン酸(ω3)	0.34 ±0.07	0.79 ±0.19	0.001	0.73 ±0.30	0.208	1.16 ±0.37	0.054	0.38 ±0.13	0.000
11	アラキシン酸	0.11 ±0.07	0.13 ±0.01	0.043	0.12 ±0.01	0.184	0.14 ±0.01	0.041	0.11 ±0.02	0.191
12	エイコセン酸 (ω9)	0.09 ±0.01	0.13 ±0.01	0.000	0.11 ±0.03	0.317	0.14 ±0.04	0.723	0.14 ±0.13	0.905
13	エイコサジエン酸(ω6)	0.18 ±0.02	0.29 ±0.01	0.000	0.24 ±0.04	0.257	0.30 ±0.08	0.568	0.20 ±0.05	0.006
14	5-8-11エイコサトリエン酸	0.05 ±0.01	0.08 ±0.01	0.002	0.09 ±0.01	0.190	0.06 ±0.03	0.141	0.08 ±0.01	1.000
15	ジホモ-γ-リノレン酸(ω6)	0.39 ±0.33	0.35 ±0.04	0.074	0.36 ±0.02	0.588	0.32 ±0.08	0.536	0.29 ±0.06	0.034
16	アラキド酸(ω6)	38.9 ±0.71	28.5 ±2.13	0.000	30.1 ±5.20	0.273	25.5 ±6.02	0.311	37.1 ±1.65	0.000
17	エイコサペンタンエン酸(ω3)	0.27 ±0.06	0.42 ±0.06	0.000	0.47 ±0.07	0.217	0.41 ±0.05	0.813	0.46 ±0.17	0.531
18	ペヘニン酸	0.32 ±0.01	0.28 ±0.03	0.045	0.36 ±0.07	0.097	0.28 ±0.07	0.914	0.38 ±0.03	0.002
19	エルジン酸 (ω9)	0.00 ±0.00	0.00 ±0.00	—	0.00 ±0.00	—	0.00 ±0.00	—	0.00 ±0.00	—
20	ドコサテトラエン酸(ω6)	0.50 ±0.05	0.66 ±0.07	0.008	0.65 ±0.06	0.338	0.61 ±0.10	0.097	0.58 ±0.09	0.117
21	ドコサペンタエン酸	0.40 ±0.03	0.66 ±0.07	0.000	0.95 ±0.04	0.235	0.86 ±0.11	0.560	0.80 ±0.17	0.320
22	リグノセリン酸	0.74 ±0.03	0.58 ±0.08	0.004	0.73 ±0.19	0.174	0.58 ±0.25	1.000	0.88 ±0.10	0.001
23	ドコサヘキサエン酸(ω3)	3.63 ±0.27	2.82 ±0.28	0.000	2.67 ±0.16	0.253	2.88 ±0.77	0.875	3.41 ±0.20	0.007
24	ネルボン酸 (ω9)	0.40 ±0.02	0.23 ±0.04	0.000	0.26 ±0.06	0.122	0.25 ±0.13	0.726	0.35 ±0.04	0.006

表2 血中脂肪酸24分画分析

でEPC機能を高めることにより、血管内皮の修復、ひいては心血管病の予防としての効果があることが考えられ、予防医学の観点からも有用であることが示唆される。

参考文献

- 1) Asahara T, et al. Science. 1997;275:964-967
- 2) Werner N, et al. N Engl J Med. 2005;353:999-1007
- 3) Yu Y, et al. Am J Hypertens. 2008;21:72-7
- 4) Yao EH, et al. Hypertens Res. 2007 Nov;30(11):1119-28. doi: 10.1291/hypres.30.1119.
- 5) Yao EH, et al. Am J Hypertens. 2008;21:1062-8. doi: 10.1038/ajh.2008.233.
- 6) Yamori Y, et al. J Biomed Sci. 2010;17 Suppl 1:S521sitekudasai. doi://1423-0127-17-S1-S21.
- 7) Yamori, et al, Hypertens Res 2015;38:219-25
- 8) Sagaea, et al, Adv Exp Med Biol ,2015,803 623-36.