

脳卒中ラットで示された食品成分の有用な作用

日本大学 生物資源科学部 食品生命学科 山形一雄

脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いた研究から、食品成分が脳卒中を予防する可能性が示された。さらに、家森らの SHRSP を用いた研究を基盤にした世界規模の広範な疫学研究により、ヒト脳卒中の予防にナトリウム摂取の制限、カリウムの補給、動物性または植物性タンパク質、特定のアミノ酸、脂肪酸および食物繊維などの食品成分の関与の重要性が示された¹⁾。本稿では、SHRSP を用いて明らかになった食品成分の脳卒中予防に対する有用な作用の一部を既報²⁾ から紹介する。

味噌は、塩分が多く含まれ高血圧では摂取を控えたい調味料であるが、表のように、SHRSP を用いた研究により、味噌汁摂取が、軽度の降圧効果を誘導し、さらに、この効果に味噌に含まれる成分の関与が示された。また、SHRSP に食物繊維を多く含むオオバコ (3% または 10%) を 1 ヶ月間摂取させると、ナトリウム排泄を介して血圧低下、心室重量を低下させることが示された。さらに、ウコンの黄色ポリフェノールとして知られるクルクミンの脳卒中予防効果が示された。すなわち、SHRSP で誘導される脳卒中の発症をクルクミンの投与 (100 mg/kg/日) で、遅らせて生存率を高める事が明らかにされた。また、SHRSP に緑茶成分エピガロカテキン 3-ガラート (EGCG) を 0.5% の濃度で摂取させると、脳卒中の発生を抑制し延命することが示された。そして、この EGCG の効果は、SHRSP で誘導される重篤な血圧上昇抑制効果に直接作用するというよりは、むしろ、ラジカル捕捉と脂質過酸化に対する抑制作用に起因する可能性が示された。同様、茶の発酵過程で生成されるテアルビジンを含む紅茶ポリフェノールグループと緑茶成分のカテキンを含む緑茶ポリフェノールグループを、それぞれ、表に示す濃度で 2 週間、SHRSP に摂取させると、無添加対照群に比べ紅茶ポリフェノールグループおよび緑茶ポリフェノールグループは、いずれも有意に血圧を低下させることが示された。さらに、この研究で、緑茶ポリフェノールグループの摂取が、抗酸化酵素のカタラーゼの発現を有意に増加させることが明らかにされた。加えて、紅茶ポリフェノールと緑茶ポリフェノールが、いずれも平滑筋細胞の収縮に関与するリン酸化ミオシン軽鎖の発現を減少させることも示された。別の SHRSP を用いた研究で、柑橘系フラボノイドに区分されるヘスペリジンおよびナリンギンが強力に抗酸化作用を発揮して、血管内皮細胞で誘導される活性酸素種 (ROS) の働きを阻止し、この作用を介して一酸化窒素 (NO) の生物学的利用率を高め、内皮機能障害を抑制させる機構が示されている。

一方、ビタミン E を豊富に含む食事の摂取が脳卒中のリスクを低下させる事が近年のメタ分析により示されている³⁾。同様に、これまでの SHRSP を用いた、*in vivo* および *in vitro* の結果においても、ビタミン E が虚血状態で強く誘導される神経細胞死を阻止することが解明され、特に虚血性脳卒中を予防する可能性が示されている⁴⁾。ビタミン E は、アーモンドに豊富に含まれる脂溶性ビタミンであるが、細胞膜の内部に局在しやすい構造的な特徴を有する。ビタミン E の脳卒中阻止効果は、ビタミン E が神経細胞の膜に局在することで、脳卒中により誘導される強い ROS による膜障害を近傍で阻止して神経細胞死を効果的に食い止めることにより発揮されることが推察される⁵⁾。この分子機構として、ビタミン E、特に α -トコフェロールの末端に存在するフェノール性の水素が、素早く過酸化ラジカルに供与され、無害な水に変換されることで、酸化障害を阻止することが考えられる⁵⁾。このような、 α -トコフェロールの神経細胞の膜障害に対する抗酸化作用の有効性は、 α -トコフェロールが本来持っている分子構造に起因し、この構造の有無が神経細胞死阻止の鍵となる⁶⁾。さらに、SHRSP を用いた研究で、ビタミン E とカロテノイドに区分されるアスタキサンチンが SHRSP で誘導される脳血栓と血圧上昇を阻止する作用が報告されている⁷⁾。アスタキサンチンは、ビタミン E と同様に細胞膜に局在できる特徴を有する脂溶性分子である。特に、この研究で、アスタキサンチンが ROS 産生を阻止することで NO の不活性

化を阻止してNOの生物利用能を維持・増加させて、脳卒中発症阻止に有効的に作用することが示されている⁸⁾。食品成分の持つ多彩な構造は、生体内に本来備わっている生体維持機能や脳卒中阻止に関与する複数の機構に効果的に働きかけて、微妙に脳卒中の発症を阻止する可能性が高い。

SHRSPを用いた研究により、食品成分の有する脳卒中阻止に関わる潜在的な作用の一部が明らかになった。特に、ポリフェノールの持つフェノール性水酸基に起因する抗酸化作用、カロテノイドの膜局在特性、さらには、本稿では触れなかったがイソフラボンのエストロゲン様作用、および脳卒中発症に関わる鍵遺伝子の発現などに対する作用を介して脳卒中予防に貢献する可能性が高い。今後、SHRSPを用いた研究により、多様な構造を有する多くの食品成分の中から、これまで不明であった潜在的な脳卒中予防作用が解明され、新たな脳卒中予防に関わる役割が実証されることを願っている。

| 食品または食品成分 | | 食品または食品成分の摂取条件、著者(年) | 結果 |
|-----------|-----------|--|---|
| 食品 | 味噌 | 味噌食(通常食90%、味噌10%、最終NaCl 2.8%)、高塩食(NaCl 2.5%)、通常食(NaCl 2.8%)または低塩食(通常の食事;最終的NaCl量 0.3%) (Watanabeら2017) | BPを僅かに減少、味噌摂取は高塩分摂取量よりも長く生存。 |
| | ビタミンE | 両側頸動脈梗塞30分間後、6日間再灌流。対象食とビタミンE(1000 mg/kg)食比較 (Tagamiら, 2018*) | ビタミンE摂取で酸化阻止、神経細胞のアポトーシスを阻止。 |
| 栄養素 | ドコサヘキサエン酸 | ドコサヘキサエン酸(DHA,0.1,5%)、14週 (Kimuraら1995) | BP減少、血清クレアチニン、血中尿素窒素は、5%DHA摂取で減少。 |
| | 非栄養素 | 茶ポリフェノール | 紅茶ポリフェノールグループ; 3.5 g/Lテアルビジン、0.6 g/Lテアフラビン、0.5 g/Lフラボノール、0.4 g/Lカテキンを含む水。緑茶ポリフェノールグループ; 3.5 g/Lカテキン、0.5 g/Lフラボノール、1 g/L重合フラボノイドを含む水 (Negishiら2004) |
| EGCG | | 0.5% EGCG, 0.5% 柿タンニンを長期投与(5-51週) (Uchidaら1995*) | 脳卒中発生を抑制、延命したが血圧には影響せず。 |
| クルクミン | | クルクミン摂取(100 mg/kg/日)。弛緩作用は、アセチルコリン刺激に対する応答で検出 (Lanら2018) | 脳卒中発症の遅延、生存率増加、ROS産生減少、内皮依存性血管弛緩の誘導により内皮機能の改善。 |
| ヘスペリジン | | ヘスペリジン、ヘスペリジン配糖体、ナリンギンを飼料と混合し、4週間摂取 (Ikemuraら2012*) | BP上昇を抑制。脳血管の血栓傾向を、対照動物と比較して減少。8-OHdG測定による抗酸化活性を確認。尿中NO代謝物を増加させ血管内皮血管拡張を誘導。 |
| レスベラトロール | | 胃挿管により1日1回投与(1mg/kg/日) (Mizutaniら2001) <i>in vitro</i> ; SHRSPから分離培養した脳血管内皮細胞、レスベラトロール(100 μM, 24時間), <i>in vivo</i> ; SHRSP(10週齢)、レスベラトロール(0-0.05%)、1週間摂取 (Chibaら2015) | 尿8-OHdG減少、血漿糖化アルブミン減少。 <i>in vitro</i> ; IL-1β誘導による増加したMCP-1発現を減少、p50, p65の低下, <i>in vivo</i> ; レスベラトロール摂取で対照群と比較して、血清IL-1β、MCP-1を僅かに低下、脳内IL-1β、MCP-1 mRNA発現を低下。 |
| カロテノイド | | アスタキサンチン | アスタキサンチン群(300, 600 mg/kg)を3週間摂取後のビタミンE群(1000 mg/kg)と比較 (Sasakiら2011) |
| | 食物繊維 | オオバコ(3%、10%)を0.5%の食塩水で投与 (Obataら1998) | BP減少、心室重量減少、ナトリウム量、ナトリウム量/ナトリウム比、糞便中ナトリウム/カリウム比増加。 |

(引用文献2より一部抜粋して引用、*は引用文献2に追加)

略語; BP; 血圧、EGCG; エピガロカテキン3-ガラート、MLC-p、リン酸化ミオシン軽鎖、8-OHdG; 8-ヒドロキシデオキシグアノシン、SHRSP; 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット

表1. SHRSPを用いて示された脳卒中に関わる食品成分の影響の例

参 考 文 献

- 1) Yamori Y. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1989;16:303.
- 2) Yamagata K および Yamori Y. J Cardiovasc Pharmacol. 2021;77:718.
- 3) Loh H, C. 他 Stroke Vasc Neurol. 2021;6:109.
- 4) Tagami M. 他 Lab Invest. 1999;79:609.
- 5) Sharma V, K. 他 J Phys Chem B. 2016;120:154.
- 6) Hyun D, H. Arch Pharm Res. 2019;42:436.
- 7) Sasaki Y. 他 Nutr Res. 2011;31:784.
- 8) Ambati R. R. 他 Mar Drugs. 2014;12:128