

食品中の高血圧抑制物質について

Studies on the anti-hypertensive factors in various kinds of foods

木 元 幸 一

Kimoto Koichi

(東京家政大学栄養生化学)

Tokyo-Kasei Univ. Nutri. Biochem.

はじめに

厚生省監修「生活習慣病のしおり」¹⁾によれば、日本人の死亡率の第1位は癌であるが、2位は脳卒中で、3位は心臓病であり、2位と3位を一緒にして脳心血管系として含めると1位の癌を超えてしまう。また、国民診療医療費という面で見ると脳卒中、癌、高血圧が同じ程度で1位から3位を占めており、5位の虚血性心疾患も合わせてこれも脳心血管系として含めると飛び抜けて高い値となる。

このことは、脳心血管系病態はヒトの健康維持の点においても、またさらに国民診療医療費(特に高齢者医療費)の高騰と、それに反しての国民医療費負担者人口の激減傾向の点においても、極めて重要な問題であると考えられる。予防医学という固い言葉を使うまでもなく、各ライフステージでの健康維持のための食生活あるいは不幸にして疾患の憂き目にあったとしても、二次再発を防止することは極めて重要な課題となる。高血圧症、糖尿病、肥満、心筋梗塞、脳卒中などはいわゆる生活習慣病の代表であり、これらは多くの場合、お互いに併発して相乗的に悪化を招いていることが多い。

高血圧は、動脈硬化・脳卒中・心筋梗塞などの誘因となると共に、肥満者・高脂血症・糖尿病患者にも多く見られる。重症な高血圧症そのものは良い薬が開発され、長期の服用と若干の副作用が余儀なくされるが、その効果が認められてきている。

しかし、私がここで述べさせていただくのは、高血圧症を治療するための薬の代用についてではなく、われわれの食生活、ないしはその周辺で、高血圧症に対して何らかの良い効果が期待できるものについてである。将来

はそのことで幅広く健康維持が進み、診療医療費の減少が図られることの期待を込めて、現在まで各方面で報告されていることをここにまとめさせていただく。

1. 食品中あるいは食材料からの 高血圧抑制物質について

高血圧抑制効果のある食品関連物質として報告されているものについては、アンギオテンシン変換酵素阻害活性(ACE阻害)を有するものと、そうでないものとのわけて考えてみる。そこで、以下のようにACE阻害活性のあるものとACE阻害活性がないものに分けてみた。

(1) ACE阻害活性により高血圧抑制が期待できるもの

1979年から1980年初頭にかけて近畿大のグループ²⁾が各種食品の血圧降下物質について報告している。その中には、ACE阻害活性によると推定される降圧物質の存在も、ACEを阻害しない降圧物質も含まれている。また、1983年には東北大学の鈴木、目黒ら³⁾がACE阻害活性を有する食品について多岐に渡って報告している。関谷ら⁴⁾、Maruyama⁵⁾らは、カゼインによるSHRに対する高血圧抑制効果と数種の構造の明らかなカゼインペプチドにACE阻害活性が見い出されたことを報告している。一方岡本⁶⁾、家森ら⁷⁾はカゼイン食などの数種の高蛋白質食がSHRSPの高血圧を抑制することを報告している。また、ACE阻害活性を有するペプチドについての報告は、以下のとおりである。

Margaret M. M. ら⁸⁾は、1977年に牛 β -ラクトグロブリンのトリプシン、ペプシン分解物について報告している。杉山ら⁹⁾は、鰯魚粉のアルカラゼ分解ペプチドについて報告している。横山ら¹⁰⁾は鯉ぶしペプチドについて、河村ら¹¹⁾は南極産オキアミからのペプチドについて、関、松井ら^{12,13)}は鰯からのペプチドについて、

斎藤¹⁴⁾は酒、酒粕からのペプチドについて、村上¹⁵⁾はクロレラからのペプチドについて、Made Astawan ら¹⁶⁾はインドネシア産塩漬乾燥ツナのパプチドについて、丸山¹⁷⁾はトウモロコシ胚乳のパプチドについて、中村¹⁸⁾はカルピス酸乳ホエーからのペプチドなどそれぞれ内在する、または外来の酵素による加水分解生成ペプチドとして報告している。ペプチド以外の ACE 阻害物質については、堀江¹⁹⁾が数種の茶のカテキンについて報告している。三宅²⁰⁾はレモンのフラボノイドについて報告している。木下²¹⁾は、醤油からのニコチアミンについて報告しており、これら非ペプチド系の ACE 阻害物質は食品中のオリジナルな成分である。

(2) ACE 阻害活性がないが降圧効果を有するもの

ACE 阻害活性のない降圧活性を有する食品としては、亀田²²⁾が、獣肉、海老、貝等のアデノシンなどがノルエピネフリンによる血管収縮阻害を示すことを報告している。大森、津志田²³⁾はギャバロン茶の GABA、浜崎²⁴⁾はタウリンの効果について報告している。杜仲葉^{25, 26)}の配糖体がムスカリン様受容体を通して降圧することを報告している。辻²⁷⁾は、紅麴の成分の降圧効果を報告しているが、GABA または他の成分であろうと推定している。

3. モロヘイヤ中の ACE 阻害物質について

モロヘイヤについては、木元、黒田²⁸⁾によってその

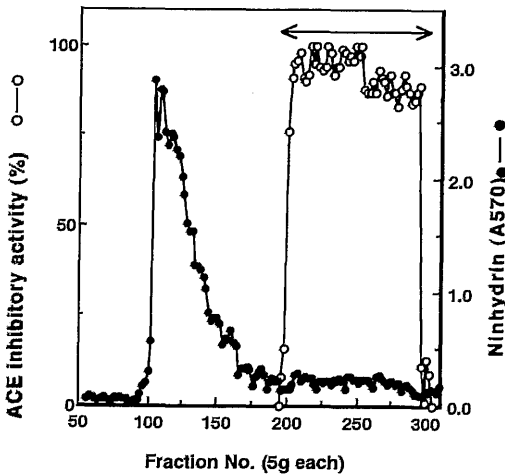


図1 シリカゲルカラムクロマトグラフィー

ダウエックス50W-X 8 後の ACE 阻害画分を40mm × 650 mm のシリカゲルカラムにより分離した。溶出溶媒はプロパノール：アンモニア混液である。

抽出液中に ACE 阻害活性と SHRSP に対する降圧作用が見いだされたことから、彼らによってその精製が試みられた。

モロヘイヤは、凍結乾燥し、まず80%エタノールで抽出し、抽出液を乾固後、水に溶解し、エーテルによる脱脂処理、活性炭処理などを行った。続いて Amberlite IR 120Bにより ACE 阻害活性を分離し、さらにダウエックス陰、陽イオン交換樹脂によるカラムクロマトグラフィーを繰り返し精製した。セファデックス G10, G25 によるゲルろ過の後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、最終的に TLC からの掻き取りと HPLC で精製した。精製された物質は、MALDI-TOF/MS より

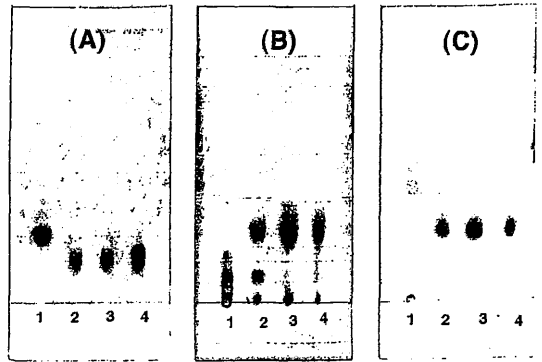


図2 薄層クロマトグラフィー²⁸⁾

展開溶媒 (A) プロパノール：アンモニア (7 : 3) (B) プロパノール：ピリジン：酢酸：水 (15 : 10 : 3 : 12) (C) ブタノール：メタノール：水 (2 : 1 : 1)

(1)シスチン (2)モロヘイヤ (精製) (4)ニコチアミン。発色はニンヒドリン

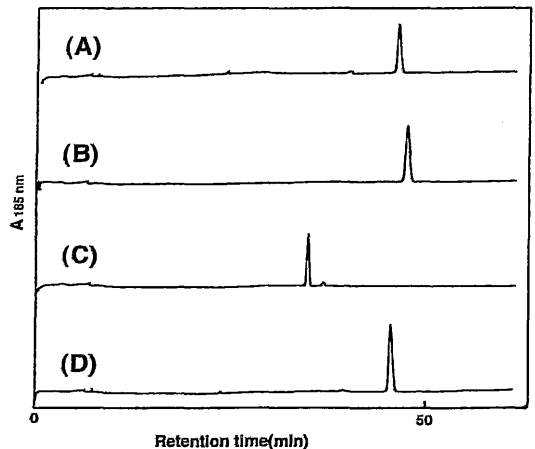


図3 キャピラリー電気泳動²⁸⁾

pH2.5のリン酸緩衝液で行った。(A) モロヘイヤからの試料 (B) ニコチアミン (C) シスチン (D) 試料+ニコチアミン

分子量303と推定され、アミノ酸分析、キャピラリー電気泳動、TLCによりニコチアミンと同定された。図1にシリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出図を示す。図2にTLC、図3にキャピラリー電気泳動の結果を示す。

4. アシタバからの ACE 阻害物質について

清水, 木元ら²⁹⁾は、アシタバの葉に阻害活性が見られたが茎には見られなかった。アシタバについてもモロヘイヤと同様に80%エタノールで抽出を行い、その精製と高血圧自然発症ラットへの影響を検討した。AmberliteR 120 B, Dowex50, Dowex 1などの陽、陰イオンカラムクロマトグラフィーを行った。最後にセファデックスG25のゲルろ過にかけた精製過程を図4に示した。得られた ACE 阻害活性画分について SHR に対する投与実験を行った。

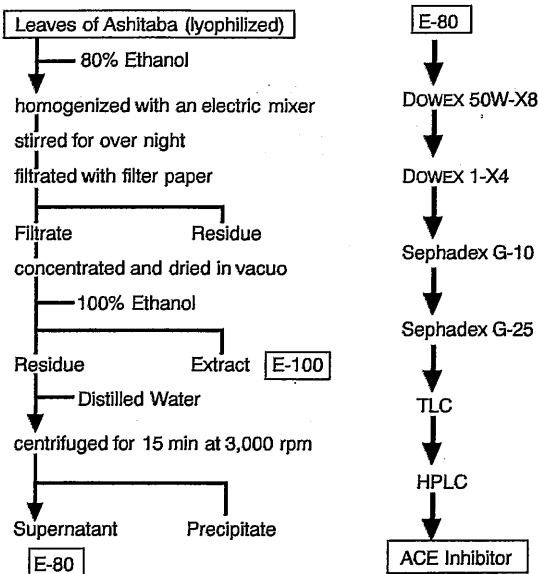


図4 アシタバからの ACE 阻害活性物質の精製行程

図5は、SHR に対する直接圧の影響を試みたものである。図から明らかなように、カプトプリルと同様の血圧降下を示し、濃度依存性も確認された。そこでSHR に対する長期投与実験を行った。SHR は5週齢から16週齢にわたり投与された。投与量は飲水中で、カプトプリルと同じ IC₅₀相当量とした。体重は実験期間中変化はなかった。

図6に実験期間中の収縮期血圧を示す。図から明らかなように、SHR は9週齢あたりから血圧の上昇が著し

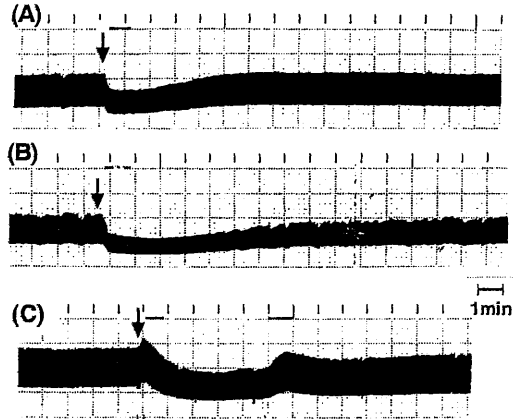


図5 アシタバからの ACE 阻害活性画分の SHR への影響²⁹⁾
SHR の頸静脈より投与、大腿動脈カテーテル挿入し、圧トランスデューサー検知により直接圧を測定した。

(A) アシタバ 5.1mg/kg (B) アシタバ 13.1mg/kg (C) カプトプリル 44.4μg/kg.

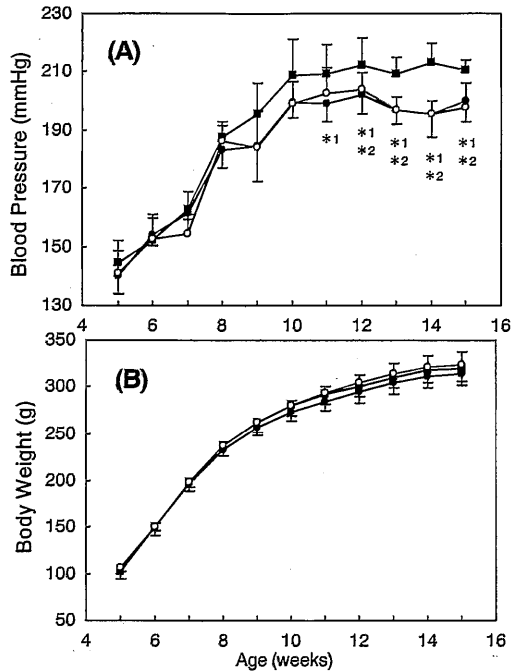


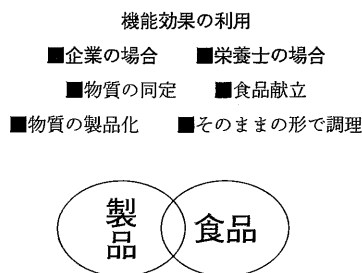
図6 アシタバからの試料の SHR への長期投与の影響²⁹⁾
(A) 血圧の変動。(B) 体重の変化。■水道水 ○カプトプリル添加水 ●アシタバからの試料添加水

くなる。しかし、アシタバおよびカプトプリルを投与したグループは血圧上昇が抑制された。このことより、アシタバからの ACE 阻害活性を含む画分は SHR に対す

る高血圧発症抑制作用が確認された。

5. 調理過程における ACE 阻害活性の挙動

高血圧発症を抑制する効果が期待された場合、すぐに薬としてか、また工業的に製品化してというようなことが次に発想されるのが常である。しかし、われわれのように栄養士養成課程で長年栄養士養成教育を行ってきた多くの栄養士を排出してくると、献立の上でどうなるかということが現場の栄養士からの要求として考えざるを得ない。立場の違い、あるいは結果を役立たせる方法の違いを図にすると以下のようになる。



しかし、献立上の実験系としては、ブランクを求めるのが困難であり、単に活性があったとしても、それはみかけの活性に過ぎない場合が予想される。とはいえ、これらの食品中の活性物質は食事献立の中で活かされるのが理想である限り、その最終的証明の不可能性を前にして実証を放棄したのでは将来の発展を自ら閉ざすことになるので、仮定の部分は仮定として、不完全ながら調理献立レベルでの考察を試みた。調理方法は、茹で汁、さらし汁、その残り（ゆで）、炒めとした。ACE 阻害活性は図7に示した。

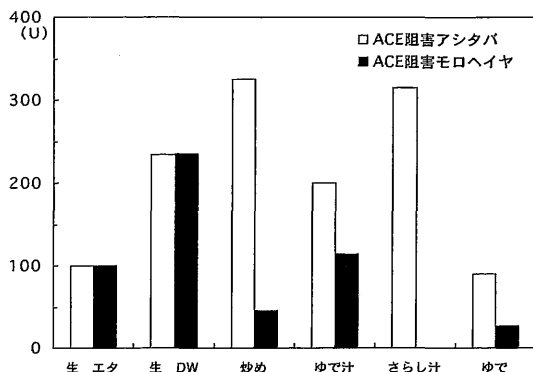


図7 調理後の ACE 阻害活性

まず、特定保険用食品として製品化されているものについて、ACE 阻害活性のIC₅₀を1 Uの基準として摂取量をトータル活性で表すことにより比較してみた。製品化されたものの多くはペプチドであり、ほとんどにおいてその量が記されている。M社のカゼインからのペプチドはおよそ100 g 当たり、2,000 Uであり、かつお節からのペプチドスープは一日約4,200 Uで、乳酸菌飲料からのK社の1本当たりの活性は約2,000 Uである。

アシタバとモロヘイヤの調理後の抽出液の ACE 阻害活性を比較したのが図6であるが、図から明かのように、どの調理法においても ACE 阻害活性は失われることなく維持されている。ただし、これはすべてニコチアミンからのものとは言えず、みかけの ACE 阻害活性ということになる。次に茹で汁を取り上げて、この場合の抽出液のトータル活性をIC₅₀から求める。これをモロヘイヤまたはアシタバの重量当りに換算すると、約2,000 Uのトータル活性に相当する量はそれぞれ18~20 g 程度に相当する。この程度の量のこの類いの野菜をとることは不可能ではない。食事で自然にとれば何よりである。ただし、この計算はみかけの活性が基準になっているし、消化・吸収率などは加味されていないのでそれなりの扱いでしかできない。しかし、効果が期待される食事ということでは、現場の栄養士に少しは役に立つかも知れない。

6. ACE 阻害活性を有しない降圧物質

杜仲葉の抽出液がきれいな降圧効果を示すことを難波ら²⁶⁾がみいだしており、これはエゼリンによるものであると推定している。この作用は、アセチルコリンと同じムスカリン様受容体を介する癒緩作用であろうと推察している。これは、すでに日立造船から製品化されている。大森、津志田ら²³⁾はギャバロン茶よりのGABAが降圧効果を示すことを報告している。アデノシンの降圧効果についての報告はすでに前述したとおりである。これは、ノルエピネフリンによる収縮阻害効果として報告されており、ノルエピネフリンの遊離抑制と見られている。また、DHA(ドコサヘキサエンサン)も血管拡張による降圧効果が見い出されており³⁰⁾、これは、DHA 投与—プリン体増—NE 遊離抑制によるものと見られている。その他、ポリデキストロース³¹⁾などが尿中ナトリウムを排泄することにより降圧効果を示したという報告や、ヘミセルロース³²⁾などがナトリウムイオンの吸着コレステロール排泄などにより間接的に血圧の降圧効果の傾向が観察されたという報告もある。

われわれのグループの高橋ら³³⁾が、ACE阻害活性は見られないがラットを使った静注による直接圧測定の結果、降圧効果を示すものが野菜中のいくつかに見られたことを平成10年度と平成11年度日本栄養食糧学会において報告している。非常にクリアーな降圧効果をしめしているものがあり、いかなる物質であるかの同定が待たれる。

7. 作用メカニズムの検討

降圧物質のメカニズムについて最も多い質問は、何故正常血圧を下げないのかという質問である。このことについてはなかなか明確な答えを見つけることは難しいが、それなりに納得できる答えを捜すことはできる。正常血圧は様々な因子により多様にその血圧が維持されており、体位の変化、体調の変化に対応できるよう備わっている。高血圧となる要因は、その正常血圧を維持している多因子の内の高圧因子が亢進されるか、あるいは降圧系因子が減弱されるかによって血圧が上昇することになる。

そこでなんらかの物質が降圧効果を示したということは、亢進した高圧系を抑制したか、あるいは減弱した降圧系を回復させたかどちらかによるものと推定される。その結果、正常血圧に戻った場合には再び多様な血圧調節因子が働く。そこからさらに血圧が下がる（低血圧）となると、今度は正常血圧維持の状況から低血圧への位相の変化に対する新たなメカニズムの変動が生じていると推定される。それは高くなった血圧を正常に戻すのとは同じ出来事とは考えにくい。もちろん高い血圧から正常血圧下げたのと同じ因子の同じ濃度により、さらに正常血圧から下げることができないという濃度での説明も成り立つわけである。

さらに、血圧調節因子といっても、レニンアンギオテンシン系のような液性因子、バソプレッシン、中枢系因子、血管作動物質などによってもその作用機構、持続性などが異なるし、相互に関連し合う部分もでてくる。実際昇圧系の代表であるレニンアンギオテンシン系ですら、高血圧者には高レニン、低レニン、正常レニン保持者がいるのであり、SHRは低レニンの高血圧ラットなのである。また、これらの違いをフィードバック機構という面だけで説明することも充分ではない。

この総論で述べたACE(アンギオテンシン変換酵素)は、昇圧ペプチドAⅡを産生するがこの酵素は同時に降圧物質のブラジキニンを不活性化する。ACE阻害剤という場合も昇圧物質AⅡ生成をおさえるよりも降圧物

質ブラジキニンの不活性化を押さえる力が強い物質の方が降圧効果がゆるやかで持続性が高い³⁴⁾という説もある。ACE阻害以外の降圧物質は作用が一時的という指摘もあるが、必ずしもそうといえるわけではなさそうである。また、AⅡ生成のみをおさえて、ブラジキニンの系に作用しない場合は、空咳という副作用が抑えられるともいわれている。

8. THM を使った実験

つくば高血圧マウスは、ヒトのレニンとアンギオテンシノーゲン遺伝子がマウスの中で発現したいわゆるRA系(レニン-アンギオテンシン系)の亢進した高血圧マウスであり、遺伝的成因の明らかな高血圧マウスである。図8に深水、村上ら³⁵⁾によるつくば高血圧マウス(THM)の作成を示す。図から明かなように高血圧の原因はRA系の亢進による昇圧ペプチドAⅡの過剰発現によるものであり、この原因による高血圧発症の病理解明に役立つと思われる。ACE阻害による高血圧発症抑制因子は、このTHMがもっとも有効なデータを表すと予測されるし、非ACE阻害因子の場合は全くRA系への影響またはRA系の関与は考えられないのかを見極められると推定される。杉山、深水ら³⁶⁾は、THMに対するカプトプリル(ACE阻害薬)の影響を検討し、血圧降下を観察している。食品中の降圧因子についての検討が待たれる。また、木元、西條ら³⁷⁾は、THMへの食塩負荷により動脈破裂による死亡を報告しており、この食塩負荷に対する食品中の降圧因子の効果についても検討が待たれる。

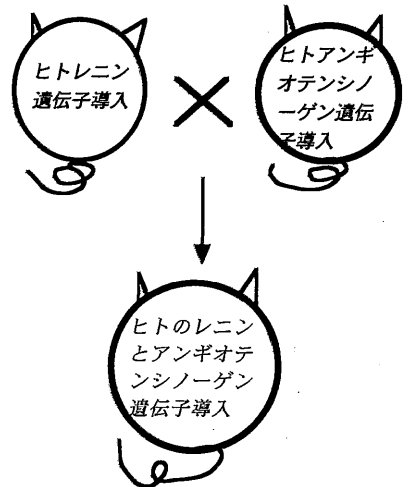


図8 THMの作成(村上、深水ら³⁵⁾)

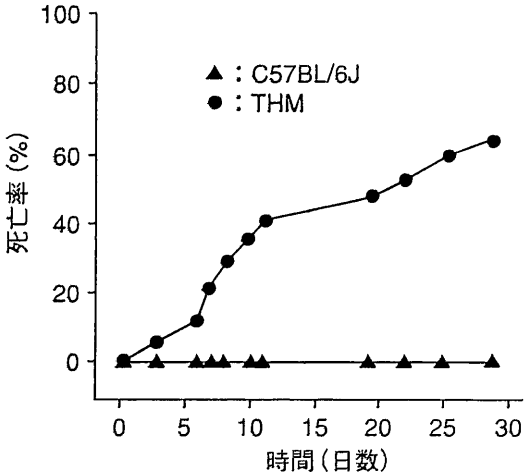


図9 C57BL/6J(コントロールマウス)とTHMに対して1%食塩を負荷した場合の死亡率の変化³⁷⁾

参考文献

- 1) 生活習慣病のしおり'99:厚生省保険医療局監修, 1-45, (1999)
- 2) 岡本耕造, 村上哲男ほか: 近大医誌, 4, 83-88, 93-96 (1979)
- 3) 鈴木健夫, 石川宣子, 目黒皓: 日農化誌, 57, 1143-1146 (1983)
- 4) 関谷宗一郎ほか: 日栄食糧学誌, 45, 513-517 (1992)
- 5) Susumu Maruyama et al.: *Agric. Biol. Chem.*, 49, 1405-1406 (1985), *ibid*, 51, 1581-1586, 2257-2267 (1987)
- 6) 岡本耕造: 病態生理, 1, 459-472 (1992)
- 7) 家森幸男ほか: 日栄食糧学誌, 48, 307-311 (1992)
- 8) M. M. Margaret et al.: *FEBS Lett.*, 402, 99-101 (1977)
- 9) 杉山圭吾ほか: 日農化誌, 65, 35-43 (1991)

- 10) 横山慶一ほか: 日農化誌, 66, 265-(1992) *Biosci. Biotech. Biochem.*, 1541-1545 (1992)
- 11) 河村幸雄ほか: 日食工誌, 46, 425-428 (1993)
- 12) 関英二ほか: 日農化誌, 69, 1013-1020 (1995)
- 13) 松井利郎: 化学と生物, 36, 554-555 (1999)
- 14) Yoshiyuki Saito et al.: *Biosci. Biotech. Biochem.*, 1767-1771 (1994)
- 15) 村上哲男ほか: 日栄食糧誌, 49, 23-28 (1996)
- 16) M. Astawan et al.: *Biosci. Biotech. Biochem.*, 59, 425-429, (1995)
- 17) Susumu Maruyama.: *Agric. Biol. Chem.*, 53, 1077-1081 (1989)
- 18) Yasuo Nakamura: *J. Dairy Sci.*, 78, 777-783 (1995)
- 19) 堀江秀樹ほか: 茶試場研報; 9, 37-40 (1996)
- 20) 松岡義治ほか: 近畿大医誌, 5, 113-116 (1980)
- 21) Emiko Kinoshita et al.: *Biosci. Biotech. Biochem.*, 1107-1110 (1993)
- 22) 亀田健治ほか: 日栄食糧学誌, 44, 487-492 (1991)
- 23) 大森正司, 津志田藤次郎ほか: 日農化誌, 61, 1449-1451 (1987)
- 24) 浜崎純吉ほか: 含硫アミノ酸, 8, 381-389 (1985)
- 25) 難波恒雄ほか: 和漢医薬学会誌, 3, 89-97 (1986)
- 26) 中沢慶久ほか: *Natural Medicine*, 51, 392-398 (1997)
- 27) 辻啓介: 醸協, 89, 207-211 (1994)
- 28) 木元幸一, 黒田裕子ほか: *Food Sci. Technol. Int. Tokyo*, 4, 223-226 (1998)
- 29) 清水恵美子, 木元幸一ほか: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 45, in press (1999)
- 30) 篠塚和正ほか: 脂質栄養, p13 (1998)
- 31) 小澤秀樹ほか: 日栄食学誌, 46, 395-399 (1993)
- 32) 児玉俊明ほか: 日栄食学誌, 49, 101-105 (1996)
- 33) 高橋ルミ子, 木元幸一ほか: 第53回日栄食大会要旨集p. 152 (1999)
- 34) 後藤光弘: 日内分泌学誌, 61, 619-629 (1985)
- 35) Fukamizu A., Sugiyama F. and Murakami K., et al.: *J. Biol. Chem.*, 268, 11617-11621 (1993)
- 36) 杉山文博, 深水昭吉: *Biomedica*, 8, 1140-1164 (1993)
- 37) 木元幸一, 西條奈緒美ほか: 治療学, 33, 34-38 (1999)