

## 高齢社会における疾病予防食品と 介護食品の開発

### 高齢化社会と高血圧予防食品



松井利郎\* / 木元幸一\*\*

九州大学大学院 農学研究院 助教授\* / 東京家政大学栄養学科\*\*

#### はじめに

加齢は様々な疾病をもたらし、細胞あるいは臓器レベルで致死的な障害を引き起こす。加齢による老化の一因として活性酸素との関連が論じられているが、全身系での循環調節に深く関わる血圧と加齢との関連、さらには加齢による高血圧進展を予防あるいは改善しうる食品成分についての研究例は極めて少ない。

血圧の亢進（高血圧）によって、心臓では心肥大や心不全等の心疾患、脳では脳血管障害等の疾患が誘発されるが、特に65歳以上の高齢者の約60%は高血圧罹患<sup>1)</sup>といわれており、これらの高血圧性重篤疾患を防ぐ上で適正な降圧治療が強く望まれている。

しかしながら、高齢者にとってどの程度の降圧が最適であるのか、さらには本稿の主題である「高血圧予防食品」の摂取効果については十分な解明には至っていないのが現状である。従って、高齢化社会に呼応した機能性食品研究の遂行もまた時代の要請となるであろう。

そこで、本稿では血圧調節系（特に、レニン-アンジオテンシン系）を主体として加齢の影響を論じ、高齢者に対して食品機能の果たし得る可能性を述べてみたい。

#### 1. 降圧目標

2000年版の高血圧治療ガイドライン（日本高血圧学会編）によると、若年・中年者並びに糖尿病患者の適正降圧目標値は130/85 mmHg未満と提唱されている。それに対して、高齢者に対する降圧目標は若干高く設定されており、140~160/90 mmHg未満である<sup>2)</sup>。年齢層によって降圧目標が異なるのは、高齢者の高血圧疾患の進行が動脈硬化に伴う各種臓器障害を併発している危険性が高いことを示唆しており、一律の改善が必ずしも良いとは限らないことがうかがえる。このように、高齢者にとって適正な血圧を維持することは重要であるが、その改善には合併症を常に考慮する必要がある。従って、降圧剤はもとより高血圧を改善し得る食品成分についても十分な考慮が必要となる。一般には、体液量の増大と昇圧代謝系の亢進を伴う食塩の制限（一日摂取量7g以下）が最適であり、これに呼応してNa/K比の調節を担う高カリウム食（例えば海藻、キノコ、果実など）が有効となる（図1）。しかしながら、高齢者ではナトリウム保持性の低下が報告されている<sup>3)</sup>ことから、過度の高カリウム食の摂取には注意が必要であると考えられる。また、高齢者では腎機能障害や糖尿病併発によるインスリン抵抗性を伴う場合が多い<sup>3)</sup>ため、食品成分による血圧調

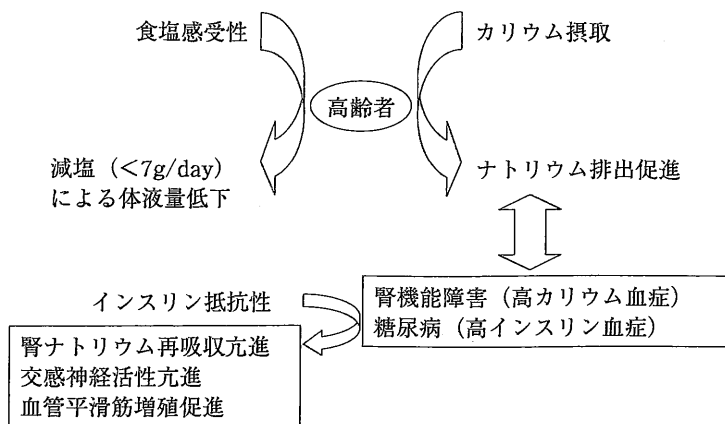


図1 高齢者における食生活習慣の是正

節には様々な疾患を考慮するべきであるが、残念ながら食品科学的見地からの研究は進行していないのが現状である。

## 2. 加齢とレニン-アンジオテンシン系

ヒトはなぜ加齢とともに血圧が上昇するのであろうか？ まず、昇圧系と称されるレニン-アンジオテンシン系との関わりについて論じる。一般に、レニン-アンジオテンシン系とは体液量の調節を担う代謝系として認識されており、循環系を主体とする血圧の恒常性維持に深く関わっている。本系の中心的な昇圧作用を示す物質はアンジオテンシン II (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) であるとされ、図2に示した代謝経路によって産生される(キニン-カリクレイン系、プロスタグランジン合成系などの他の代謝系の関与については省略した)。すなわち、肝臓で合成される糖蛋白質アンジオテンシノーゲンが腎臓で産生される酵素レニンによってアンジオテンシン I (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu) に分解される。次いで、主として肺に存在するアンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) の作用によってアンジオテンシン I が特異的に分解され、アンジオテンシン II が生じる。アンジオテンシン II の主な生理作用としては、血管に対する直接的な平滑筋収縮作用や副腎からのアルドステロ

ン分泌促進作用が挙げられ、そのほとんどが血圧を上昇させる方向に向かう。特に、アンジオテンシン II 刺激によるアルドステロン分泌を介した腎での Na 保持作用は、結果として体液量の増加を招くため、本系の亢進阻害、すなわちアンジオテンシン II の生成抑制が血圧を正常化するうえで重要であると認識されるに至っている<sup>4)</sup>。

では、加齢に伴う血圧上昇は果たしてこの循環レニン-アンジオテンシン系の亢進により説明が可能なのであろうか？ 確かに高血圧治療ガイドラインによると、高齢者高血圧の改善にはまず第一に食塩摂取量を制限することが肝要であるとされている<sup>5)</sup>。このことは、循環レニン-アンジオテンシン系が主要な血圧調節系として働いていることを示唆するものであるが、加齢により本循環系が亢進しているというわけではない。事実、本系を upregulate する血中レニン活性は本態性高血圧症において3分類されており、各々低レニン (25%) -、正レニン (60%) -、高レニン (15%) - 高血圧症と呼ばれている<sup>6)</sup>。このことは、本循環系の亢進そのものが高血圧発症の主要因でないことを示唆しており、加齢によってレニン活性が低下する事実も考慮すると本循環系以外の調節系の関与があり得る。血中内のアンジオテンシン II 量、さらには ACE 活性が加齢によってさほど変化しない<sup>6)</sup> 事実もまた加齢による高血圧の進展に対して循環レニン-アンジオテンシン系

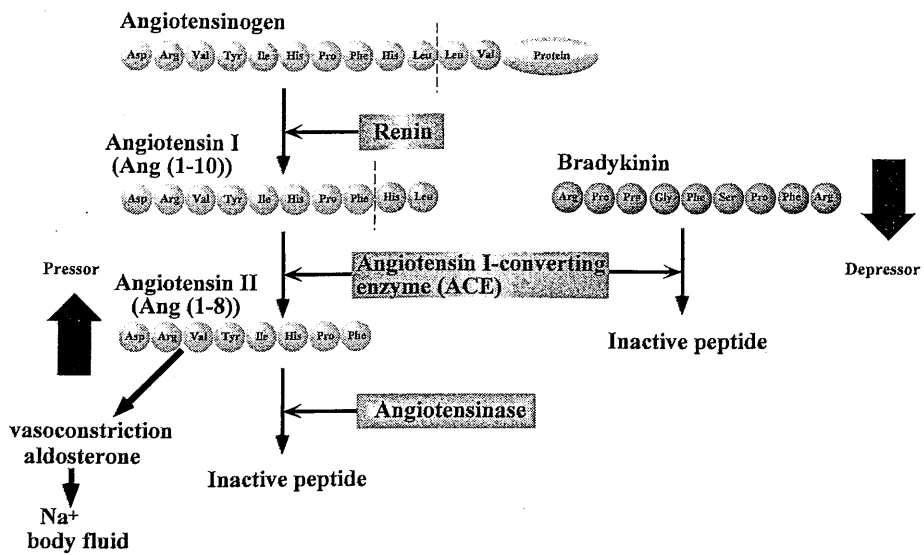


図2 循環レニン-アンジオテンシン系

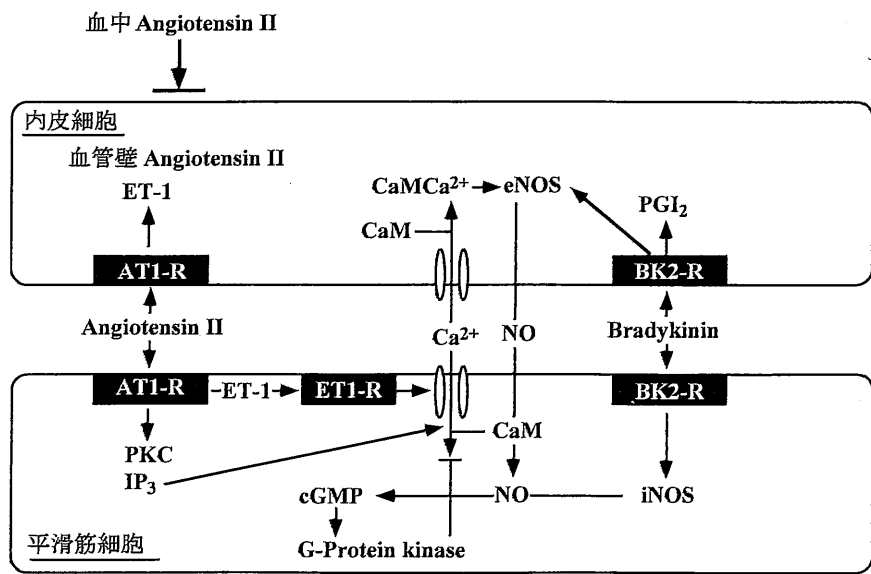


図3 血管組織におけるレニン-アンジオテンシン系

の寄与が低いことを示唆するものである。

今日では、レニン-アンジオテンシン系が循環系だけでなく、各種臓器で局在的に存在し、内因的な独立調節系として成立している事実が明らかとなっている。すなわち、腎臓、心臓、副腎、血管、さらには脳においてもレニン-アンジオテン

シン系が見出されている<sup>4,6)</sup>。各組織での本系の機能は未解明な点が多いが、加齢に伴う ACE 活性の変化について大変興味深い研究例がある。Okunishi ら<sup>7)</sup>は週齢の異なるラット (WKY ラット及びその高血圧自然発症ラット、SHR) を用いて、臓器毎の ACE 活性を比較検討し、1)

血漿、肺及び脳内 ACE 活性は加齢に影響されずほぼ一定であること、2) 正常ラット (WKY) と比較して高い (約 2 倍の) ACE 活性を示す臓器は大動脈血管のみであることを明らかにしている。その他の臓器 (心臓、腎臓、副腎、腸管膜動脈) に局在する ACE の活性は加齢とともに高くなるものの、いずれも WKY とほぼ同等かあるいはそれ以下である。このことは、加齢に伴う高血圧の進展には循環系よりはむしろ大動脈血管に局在するレニン-ア

ンジオテンシン系の関与が極めて大きいことを示唆している。図 3 に血管組織での血圧調節系の概要を示した。加齢に伴う ACE 活性の増大による内在アンジオテンシン II 量の増大は、結果として Ca 流入量の増加に伴う平滑筋細胞の増殖・肥大を惹き、ひいては血管進展性の低下-動脈硬化症一の引き金となるものと推察される。また、循環レニン-アンジオテンシン系の代謝物 (例えば、レニンやアルドステロン) が高齢者では低下している<sup>9)</sup> ことを勘案すると、レニン-アンジオテンシン系に関わる加齢に伴う血圧亢進機序は主として組織大動脈血管系を中心としたものであると考えられる (図 4 参照)。

### 3. 高血圧予防食品の効果

食品の持つ生体調節機能を「積極的に、加工・調製した「機能性食品」の開発は時代の趨勢であり、高血圧疾病についてもすでにいくつかの食品が「特定保健用食品」として認可されている。これら食品のほとんどは生体内での血圧調節 (昇圧) に関わるレニン-アンジオテンシン (-アルドステロン) 系の制御を目的としてデザインされており、特に、昇圧物質であるアンジオテンシン II の産生を触媒する ACE がジカルボキシペプチダ

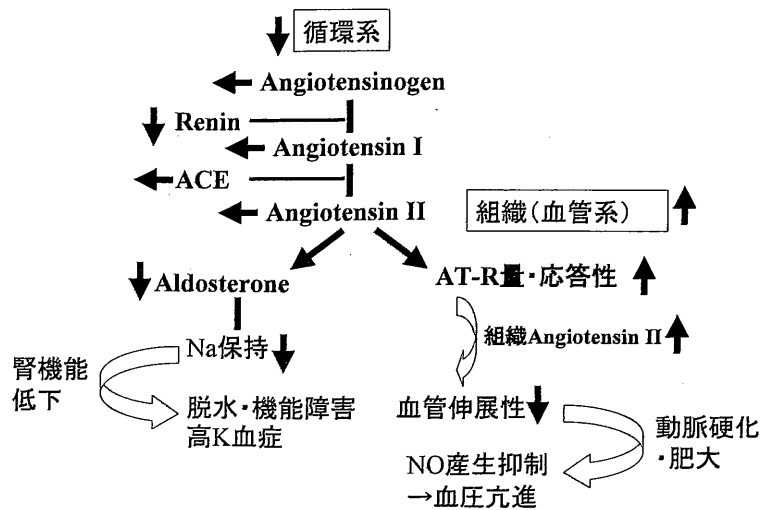


図 4 加齢に伴うレニン-アンジオテンシン代謝系の変化

ーゼであることから、ACE 阻害を担う食品由来物質としてペプチドが特に注目される結果となっている<sup>9)</sup>。では、いわゆる高血圧予防食品と称される機能性食品群は高齢者に対して有益な血圧調節作用を発揮するであろうか？ 現状では、ヒトを対象とした研究例は皆無であるため明確な回答は困難である。そこで本項では小動物において認められた加齢に関する研究成果をもとに考察する。

前述したように、加齢とともにレニン-アンジオテンシン系が顕著に亢進する臓器は大動脈血管であり、アンジオテンシン II の局所的な産生増加によって血管の肥厚やリモデリングが進展し、ひいては動脈硬化の進展を惹起することが予測される (図 5)。このような高血圧進展を反映する小動物として、村上<sup>9)</sup>が作出したヒトレニン並びにヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子を導入したトランスジェニックマウス (つくば高血圧マウス; THM) がある。本マウスはマウス本来のレニン-アンジオテンシン系に加え、ヒトレニン-アンジオテンシン系を保有するため、高血圧の成因がヒト由来の系の賦活に限定される利点がある。さらに、6 週齢の THM においてすでに血管平滑筋の脱分化と細胞外マトリックスの蓄積による顕著な血管肥厚が認められる<sup>10)</sup> ことから、血

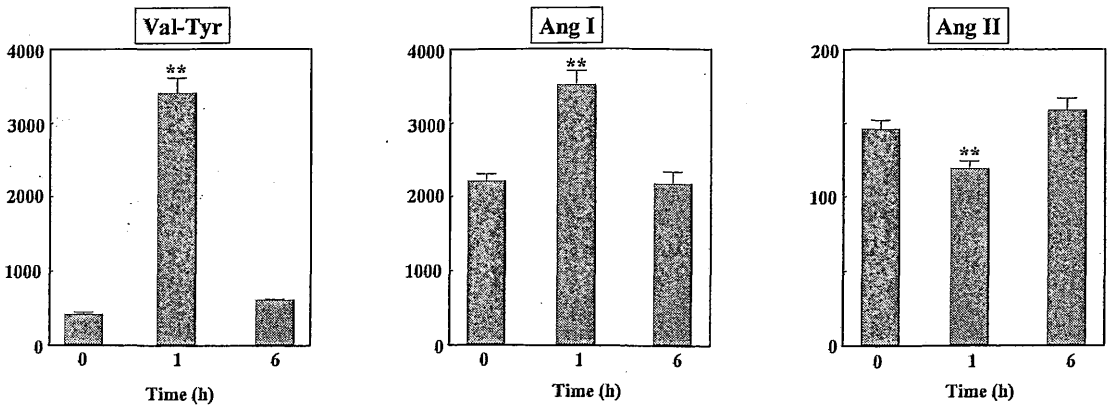


図5 THM に対する Val-Tyr (0.1 mg/g-mouse) 投与後の血中内アンジオテンシン代謝物量 (fmol/ml-plasma) の経時的変化

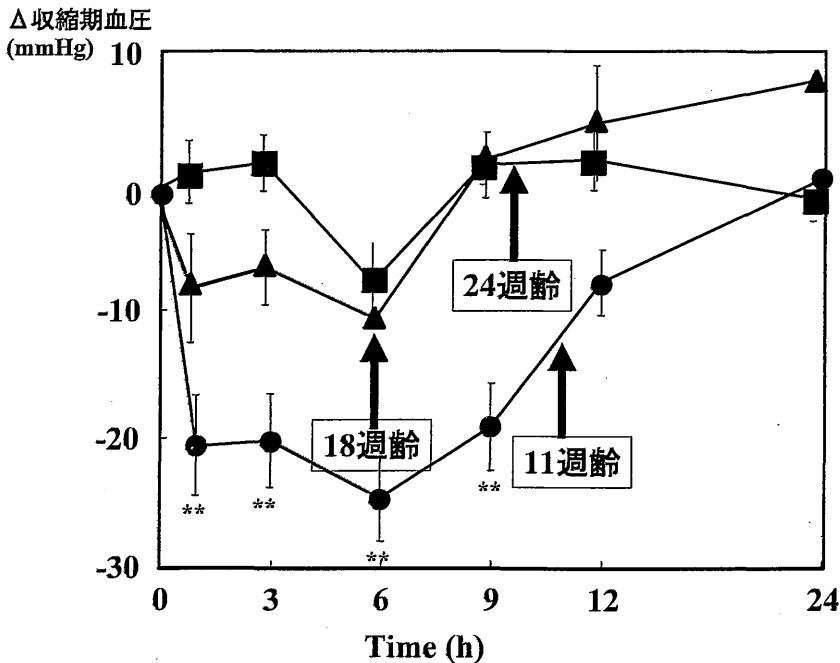


図6 Val-Tyr の降圧効果発現に及ぼす THM の加齢の影響

管リモデリング現象のよいモデルとなりうる。これまでの検討の結果、ACE 阻害ペプチド (Val-Tyr) による降圧作用の発現は循環系への intact な吸収<sup>11,12)</sup> とそれに伴う亢進したヒトレニン-アンジオテンシン系に対する抑制作用の結果である<sup>13)</sup> ことを明らかにしてきた。一方、図5で示したように、本ペプチドの循環ヒトレニン-アン

ジオテンシン系における ACE 活性の抑制あるいはアンジオテンシンIIの産生抑制作用は一過的であったことから、全身系での血圧低下作用の発現には組織系、特に大動脈血管に局在するレニン-アンジオテンシン系に対する本ペプチドの関与が極めて大きいことが示された。このことは、循環レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の

代謝が低下している高齢者にとって、ACE 阻害ペプチドを含む機能性食品を摂取することは循環系代謝を過度に抑制することがないため、体液量の減少や低血圧を考慮することなく適度な降圧効果が見込めることを示唆している。

それに対して、週齢の異なる THM に対して Val-Tyr を単回経口投与 (0.1 mg/g-mouse) した場合、図 6 で示したように加齢とともに血圧低下作用は顕著に微弱となる<sup>13)</sup>。すなわち、11 週齢の THM では投与 1 時間後から血圧は有意に ( $p < 0.001$ ) 低下し、6 時間後に最大の降圧 ( $\Delta\text{SBP} = 22.6 \pm 3.7 \text{ mmHg}$ ) を示す。さらにこの効果は 9 時間後まで持続し ( $p < 0.001$ )、その後緩やかに投与前の状態に復帰する。しかしながら、11 週齢で認められた本ペプチドによる降圧作用は 18 週齢並びに 24 週齢の加齢 THM では消失してしまう。このように、加齢 THM で認められた降圧活性の消失挙動は、降圧作用に重要な役割を果たす血管組織に局在するレニン-アンジオテンシン系と深い関わりがあると考えられる。前述したように、THM は若齢期ですでに血管内皮の肥厚が認められることから、加齢 THM では組織レニン-アンジオテンシン系の亢進により過剰産生されたアンジオテンシン II による血管リモデリング、shear stress 低下など血管機能の低下が予測される。図 6 で示したように、加齢 THM において ACE 阻害ペプチドによる降圧効果の発現が認められなかったことは、リモデリング進展期 (あるいは高血圧慢性期) ではペプチドによる血圧低下作用はあまり期待できないことを示唆している。SHR についても加齢による同様の降圧作用の低下挙動が報告されている<sup>14)</sup>。翻って、高齢者に対するペプチド作用の検討例はないが、小動物系で得られた情報を包括すると、降圧ペプチドによる血圧低下作用の発現は年齢よりはむしろ血管組織の状態に影響されるのではないかと思われる。いずれにせよ、加齢 THM<sup>13)</sup> 及び SHR<sup>15)</sup> を用いた急性試験では降圧効果の低下が認められたことから、早期からの摂取が血圧改善・臓器保護に有効であると推察される。

## おわりに

本稿では、レニン-アンジオテンシン系を中心に加齢との関係を論じてきたが、血圧調節系は本系だけではなくキニン-カリクレイン系、脂肪酸合成系、エンドセリン系等が複雑に関わっており、また高齢者においては合併症 (特に腎機能低下や動脈硬化症) の問題もあることから、今後さらに疾病予防食品としての機能と適用性を明示する必要があると考えられる。

## 参考文献

- 1) 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2000 年度版、p. 59。
- 2) Hegstad, R. *et al.*: Aging and aldosterone. *Am. J. Med.*, 74, 442-448 (1983).
- 3) 萩原俊男、猿田亨男、日和田邦男「ACE 阻害薬のすべて」先端医学社 (1994) p. 137。
- 4) 日和田邦男ほか「レニンアンジオテンシン系と高血圧」先端医学社 (1998)。
- 5) Duggan, J. *et al.*: Aging and human hormonal and pressor responsiveness to angiotensin II infusion with simultaneous measurement of exogenous and endogenous angiotensin II. *Am. J. Hypertens.*, 6, 641-647 (1993).
- 6) 内藤真礼生、猿田亨男：ACE 阻害薬の降圧機序。 *血管と内皮*、3、273-281 (1993)。
- 7) Okunishi, H. *et al.*: Pathogenetic role of vascular angiotensin converting enzyme in the spontaneously hypertensive rat. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.*, 18, 649-659 (1991).
- 8) 松井利郎：食品成分による高血圧疾患予防とその作用メカニズム。 *バイオサイエンスとインダストリー*。60、665-670 (2002)。
- 9) Fukamizu, A. *et al.*: Chimeric renin-angiotensin system demonstrates sustained increase in blood pressure of transgenic mice carrying both human renin and human angiotensinogen genes. *J. Biol. Chem.*, 268, 11617-11621 (1993).
- 10) Nishijo, N. *et al.*: Vascular remodeling in hypertensive transgenic mice. *Exp. Anim.*, 48, 203-208 (1999)。

- 10) Matsui, T. *et al.*: Val-Tyr as a natural anti-hypertensive dipeptide can be absorbed into the human circulatory blood system. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.*, 29, 204-208 (2002).
- 11) Matsui, T. *et al.*: Absorption of Val-Tyr with in vitro angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity into the circulating blood system of mild hypertensive subjects. *Biol. Pharm. Bull.*, 25, 1228-1230 (2002).
- 12) Matsui, T. *et al.*: Depressor effect induced by dipeptide, Val-Tyr, in hypertensive transgenic mice is due, in part, to the suppression of human circulating renin-angiotensin system. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.*, 30, 262-265 (2003).
- 13) Saito, Y. *et al.*: Antihypertensive effects of peptide in Sake and its by-products on spontaneously hypertensive rats. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 58, 812-816 (1994).
- 14) Imamura, M. *et al.*: The relationship between rat age and the antihypertensive effect of the sardine peptide, Val-Tyr. *J. Hypertension*, 22 (suppl. 4), S 241 (2002).

日本の子供たちを守るために

**これまでの殺菌・除菌・農薬除去に  
不安をお持ちの品質管理者の皆様へ…朗報!!**

日本の子供たちを守るために  
**安全で安心できる  
食材殺菌の7つの条件**  
牧野 仙一 著



食の安全を考える会

従来の薬品による殺菌方法や流水洗浄による除菌方法に代わり、  
農薬まで除去する画期的な方法が開発された。  
開発経緯から、その方法までをまとめた  
小冊子「安全で安心できる食材殺菌の7つの条件」  
「食の安全を考える会」出版  
を先着100名様に無料進呈。品質管理者の必読の書。

**お申し込みは今すぐFAXで!**  
**FAX.0778-62-2820**

※御社名・ご担当部署・お名前・電話番号・  
FAX番号をお忘れなくご記入ください。

……………お問い合わせ先……………

**食の安全を考える会** [担当/牧野]  
株式会社 **マイセン**  
〒916-0074 福井県鯖江市上野田町12-7-1  
TEL.0778-62-2555  
E-mail makino@maisen.co.jp

先着100名様に  
この小冊子  
プレゼント!