

つくば高血圧マウスの血圧に及ぼす ニコチアナミンの影響

林 あつみ¹, 中山 知子¹, 村上 和雄²
青柳 康夫³, 木元 幸一^{*,1}

(2005年1月17日受付; 2005年6月5日受理)

要旨: ニコチアナミンはアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害活性を有し, 高血圧自然発症ラットへの長期投与により血圧上昇抑制作用を示すことが報告されている。われわれは, 数種の植物中よりニコチアナミンを単離し, HPLC法を用いた植物中のニコチアナミンの迅速簡便な分析方法について確立してきた。今回はつくば高血圧マウス (THM) を用いてレニン-アンギオテンシン系 (RAS) に対するニコチアナミンの影響について検討した。THMは, C57BL/6マウスにヒトレニン遺伝子とアンギオテンシノーゲン遺伝子を導入することにより作製された高血圧モデル動物であり, 高血圧の成因がRASの亢進という単一因子である。われわれは, THMの血漿中ニコチアナミン濃度を定量し, 胃内投与後にニコチアナミンが腸管から吸収され血中に検出されたことを確認した。その結果, ニコチアナミン投与後6時間まで有意な血圧降下作用を示した。血漿ACE活性, さらに肺, 腎臓のACE活性は, ニコチアナミンの投与により低下した。ニコチアナミンが吸収されたことによりACE活性と血圧を低下させたことが示唆された。

キーワード: ニコチアナミン, つくば高血圧マウス, レニン-アンギオテンシン系, 高速液体クロマトグラフィ

高血圧はわが国における主要死因である心血管系疾患の最も重要な危険因子であり, 2000年に実施された第5次循環器疾患基礎調査によると, 「高血圧治療ガイドライン2000年版」による分類を用いた場合, 日本人では30歳以上の男性のうち約51.7%, 女性は39.7%が高血圧症であるという結果であった。高血圧を放置すれば脳卒中, 心不全, 腎臓病などの合併症を引き起こすため, これらの疾病を予防するには高血圧をいかに予防, 治療するかが重要な課題となっている。最近では, 薬剤の投与により血圧をコントロールすることは比較的容易になっている。しかし, 生活の質を考慮した場合, まず生活習慣の改善が求められる。非薬物療法については, アメリカ高血圧合同委員会 (JNC)¹⁾やWHO/ISH²⁾, 日本高血圧学会³⁾などのガイドラインにおいても重要性が強調されている。

そこで著者らは以前よりさまざまな植物中の高血圧抑制物質について検討を行い⁴⁾, その物質がニコチアナミンであることを報告してきた⁵⁾。ニコチアナミンはレニン-アンギオテンシン (RA) 系のアンギオテンシン変換酵素 (ACE [EC 3.4.15.1]) を阻害することが木下ら⁶⁾

によって見出され, 高血圧自然発症ラット (SHR) を用いた降圧作用についても報告されている。しかし, その作用の直接的な証明はなされていない。そこで今回われわれは, ニコチアナミンの降圧作用について調べるために, 投与後のニコチアナミンの追跡を試みた。

つくば高血圧マウス (Tsukuba hypertensive mice; THM) はヒトレニン遺伝子を導入した雌性マウスとヒトアンギオテンシノーゲン遺伝子を導入した雄性マウスを交配することにより作製された, ヒトレニンおよびヒトアンギオテンシノーゲン遺伝子の両遺伝子をもつ, ヒトRA系亢進という高血圧の成因が明らかな高血圧モデル動物である⁷⁾。今回は, このTHMにニコチアナミンを単回胃内投与することにより, 生体内におけるRA系に対しての降圧作用と, さらにニコチアナミンの生体内における吸収挙動を探ることを目的として研究を行った。

また, われわれは逆相系カラムを用いたHPLC法により迅速簡便に植物中のニコチアナミンを定量する方法を確立し報告した⁸⁾。今回は, ニコチアナミンの血中への吸収挙動を探るために血中ニコチアナミンの分析を試

* 連絡者・別刷請求先

¹ 東京家政大学栄養学科 (173-8602 東京都板橋区加賀 1-18-1)

² 国際科学振興財団 (305-0062 つくば市赤塚 586-9)

³ 女子栄養大学保健栄養学科 (350-0288 坂戸市千代田 3-9-21)

みた。血漿中の高分子画分を除くために、BSA-ODSのプレカラムを用いたイオン対クロマトグラフィーによる高速液体クロマトグラフィーを用いて血中ニコチアナミン濃度を測定した。

実験方法

1. 投与試料

ニコチアナミンはハヤトウリ (*Sechium edule*) から抽出した。精製方法は前報⁹⁾の通り行い、得られた結晶を純水に溶解することにより投与試料とした。

2. 実験動物および投与方法

実験には、自家繁殖した11週齢の雄性THMを用いた。動物は室温 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$ そして12時間明暗周期(明期8:00-20:00)に保持した飼育室で飼育繁殖した。飼料(オリエンタル酵母工業^株製繁殖用飼料NMF)および水(滅菌水道水)は自由摂取とした。そして、飼料摂取の影響を除くため、投与前12時間から観察期間中は断餌を行った。体重約20gのTHM1匹につきニコチアナミン1mgを単回胃内投与した。THMを0, 1, 6, 24時間後採血群に分け、それぞれ測定可能な群について投与後経時的に血圧測定を行った。その後各群、腹部の大静脈より採血を行い、 4°C で3,000rpm、15分間冷却遠心分離して血漿を得た。

3. 血圧測定

血圧は、無麻酔下、非観血法で尾動脈圧測定装置(^株ソフトロンBP-98A)を用いて血圧測定を行った。

4. 血漿中ニコチアナミン濃度の定量

血中ニコチアナミン濃度の定量は、前処理カラムを用いたイオン対クロマトグラフィーにより行った。前処理カラムには、東ソー^株TSKprecolumn BSA-ODS/S(size $\phi 4.6\times 10\text{mm}$)を、分離カラムには東ソー^株TSK-GEL ODS 80Tm(size $\phi 4.6\times 150\text{mm}$)を用いた。対イオンとしてラウリル硫酸ナトリウム(SDS; 和光純薬工業^株)を用いた。0.1M SDS, pH 2.05で平衡化し、試料を注入し洗浄後溶離液にて溶出した。溶離液には0.1M SDS, pH 2.05とアセトニトリルとの混液を用い、流量0.75 mL/min, カラム温度 30°C で行い、アセトニトリル30-80%のグラジェントにより溶出した。検出は、ポストカラム誘導体化法により行い、ラベル化試薬として、0.02% *o*-フタルアルデヒド(和光純薬工業^株)と0.05% 2-メルカプトエタノール(和光純薬工業^株)を含む0.1M ホウ酸緩衝液, pH 9.0を、流量1.0 mL/minでカラム溶出液と混合し反応させた。HPLCには、HITACHI L-7100(^株日立製作所)、蛍光検出器としてHITACHI F-1050(^株日立製作所)を使用し、励起波長(E_x) 365 nm, 蛍光波長(E_m) 455 nmで血漿中ニコチアナミン濃度の分析を行った。

5. 血漿中ACE活性測定法

ACE活性の測定はCushman & Cheung⁹⁾の測定方法を改良した国府ら¹⁰⁾の方法に準じて行った。合成基質

Hippuril-Histidyl-Leucine(^株ペプチド研究所)を7 mMとなるようにpH 8.3の200 mM ホウ酸緩衝液に溶解し基質として用いた。基質に2 M NaClを加え、血漿と 37°C 30分間反応後、1 M HClで反応を停止した。酢酸エチルを加えて遊離したHippuric acidを攪拌抽出した後、酢酸エチル層を分取した。濃縮遠心機(タイテック^株)にて 60°C 減圧下で乾固した後、純水に溶解し228 nmの吸光度を測定した。ACE活性1ユニットは、 37°C で1分間に $1\ \mu\text{mol}$ の基質を分解する酵素量として表した。

6. 組織ACE活性測定法

組織については採取後 -80°C で保存したものを、測定時、水中で各組織100 mgを細切後、500 μL の200 mM ホウ酸緩衝液, pH 8.3を加えてマイクロハンディーホモジナイザーを用いてホモジナイズした。12,000 rpmで20分間の遠心分離により得られた上清をACE活性測定用試料とした。

ACE活性は血漿と同様に測定した。また、Bio-Rad Protein assay法¹¹⁾によりタンパク量を測定し、データは比活性で表した。

7. 統計解析

実験データは、平均値 \pm 標準偏差で表した。各群間の比較は分散分析(ANOVA)により平均値の差を検定後、有意差が認められたものについては、Dunnettの多重比較により対照群との有意差検定を行った。有意水準は5%以下とした。

なお、本動物実験は「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」(昭和55年3月、総理府告示第6号)を遵守して実施した。

実験結果

1. 収縮期血圧の変化

THMの体重20gあたり1mgのニコチアナミンを単回胃内投与して、経時的に血圧を測定し、その降圧効果について検討した結果をFigure 1に示した。コントロール群の投与前の収縮期血圧は $135.6\pm 4.7\text{mmHg}$ であり、純水投与後、24時間まで有意な血圧変動は認められなかった。ニコチアナミン投与群は、投与前 $132.1\pm 5.7\text{mmHg}$ から投与1時間後には $115.5\pm 12.0\text{mmHg}$ まで有意な低下を示した。その後、投与6時間まで有意な血圧降下が観察された。

2. 血中ニコチアナミン濃度

ニコチアナミン投与後の血圧降下が観察されたので、投与したニコチアナミンの動態を追跡するために、血中ニコチアナミン濃度の定量を行った。まず、コントロールマウスの血漿に $0.5\ \mu\text{g/mL}$ から $10.0\ \mu\text{g/mL}$ のニコチアナミンを添加し、検量線を作成した(Figure 2)。その結果、添加濃度とそのピーク面積の間に相関係数0.99以上の良好な直線関係が得られた。

Figure 3にニコチアナミン投与後のTHM血漿を分

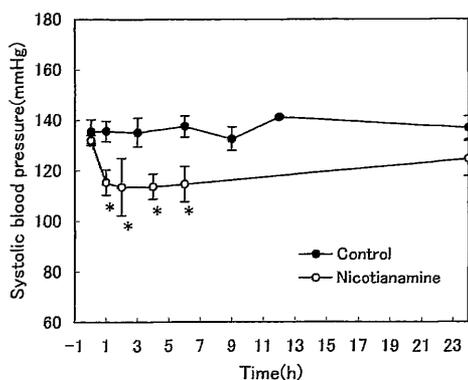


Figure 1 Change in systolic blood pressure of 11 wk-THM after single oral administration of nicotianamine. Each point represents mean±SD. Significant values are indicated by asterisks: **p*<0.05 versus control group.

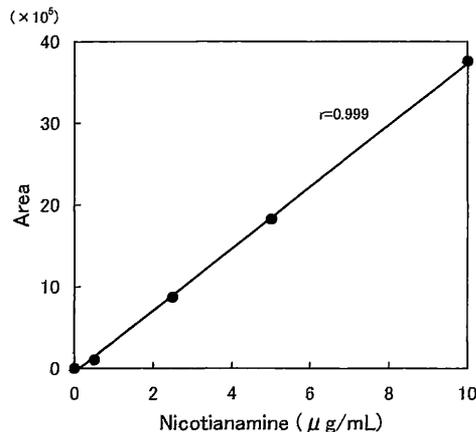


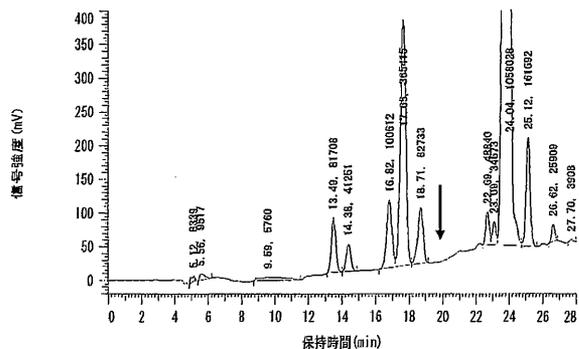
Figure 2 Calibration curve of nicotianamine by HPLC (added in THM plasma).

析した代表的なクロマトグラムを示した。Figure 3 (A) はコントロール群, Figure 3 (B) は投与後1時間で採血した群, Figure 3 (C), (D) は, それぞれ, 投与後6時間および24時間に採血した群である。投与後1時間および6時間においてそれぞれ明瞭なニコチアナミンのピークが検出されたが, 投与後24時間においてピーク

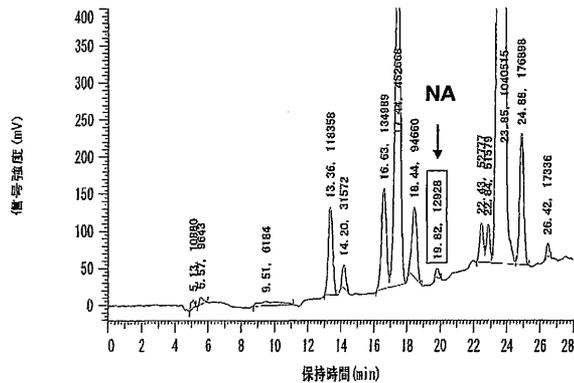
は検出されなかった。なお, 結果には示さなかったが, 投与1時間後の血漿についてLC-MSによる分析を行い, ニコチアナミンであることを確認した。

すべての個体の血中ニコチアナミン濃度の分析結果をFigure 4に示した。投与後1時間において, 血漿1 mLあたり2.9 μgと最も高く, 血圧降下作用の持続した投与6時間後には0.8 μgと低下した。投与24時間後にはニコチアナミンは検出されなかった。

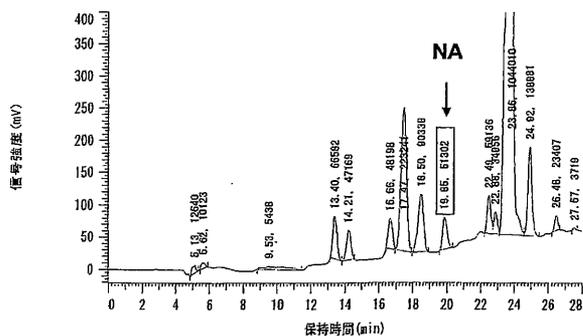
(A) 0h (Control)



(C) 6h



(B) 1h



(D) 24h

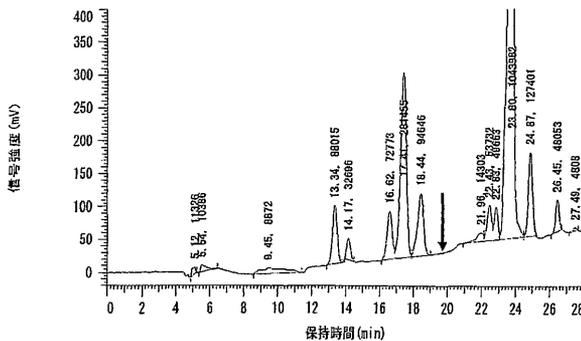


Figure 3 Chromatograms of THM plasma.

Nicotianamine were separated by reversed-phase ion-pair liquid chromatography using a column-switching technique. Chromatogram of THM plasma in 0 (A), 1 (B), 6 (C), and 24 (D) h after nicotianamine is administered. In all chromatograms, “NA” shows the peak of nicotianamine.

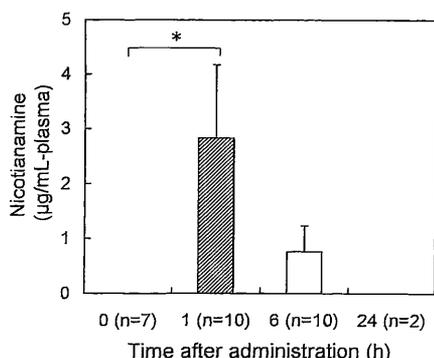


Figure 4 Nicotianamine concentrations in THM plasma after administration of nicotianamine. Each bar represents mean \pm SD. Significant values are indicated by asterisks: * p <0.05 versus 0 h (control) group.

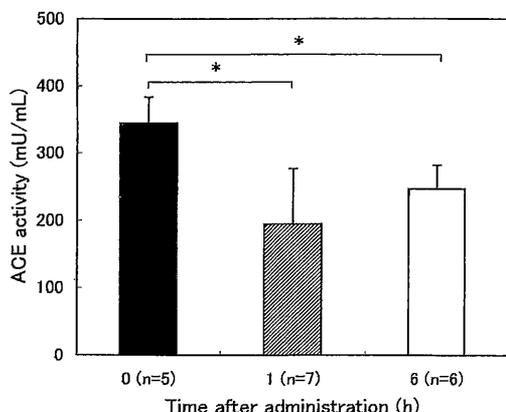


Figure 5 ACE activities in plasma of THM after single oral administration of nicotianamine. Each bar represents mean \pm SD. Significant values are indicated by asterisks: * p <0.05 versus 0 h group.

3. 血漿および組織 ACE 活性

投与ニコチアナミンの吸収および血中への移行が確認されたので、その RA 系への影響を追跡するために、血漿および組織の ACE 活性を調べた。

Figure 5 にニコチアナミン投与後、0, 1, 6 時間における血漿 ACE 活性の測定結果を示した。ニコチアナミン投与前が 344.9 ± 38.7 mU/mL で、投与 1 時間後において 194.8 ± 82.4 mU/mL と有意な低値を示した。さらに、投与 6 時間後においても 247.6 ± 34.8 mU/mL と投与前に比較して有意に低い値を維持した。血中へ移行したニコチアナミンが血漿 ACE 活性に影響していたことが明らかになった。

胸部大動脈、心臓、肺および腎臓の ACE 活性の測定結果を Figure 6 に示した。投与後 1 時間では、肺において有意ではないものの低下が認められ、また、大動脈および腎臓についても同様の傾向が観察された。投与後 6 時間においては腎臓において有意な抑制が確認され

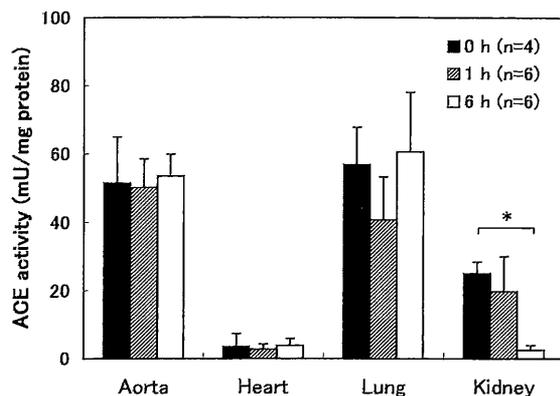


Figure 6 ACE activities in organs of THM after single oral administration of nicotianamine. Each bar represents mean \pm SD. Significant values are indicated by asterisks: * p <0.05 versus 0 h group.

た。それぞれ吸収されたニコチアナミンの影響が示唆された。

考 察

ニコチアナミンは初めタバコ葉より単離された¹²⁾。後に、木下ら¹³⁾により醤油のエタノール処理分画物に RA 系の ACE を阻害する物質の存在が見出され、高血圧自然発症ラットに対する経口投与で顕著な血圧降下作用を示すその物質は大豆由来のニコチアナミンであることが推定された。

われわれは、高血圧の予防、予後に有効な食品成分の一つとして、植物中に含まれる高血圧抑制物質の検索を行ってきた。そして、数種の植物中よりニコチアナミンの精製単離を行い、その血圧上昇抑制作用について追跡してきた⁴⁻⁶⁾。ニコチアナミンについては、ラットを用いた急性投与および反復投与により安全性についても検討されている(佐藤ら、未発表データ)。ヒトが摂取する上での利点としては、ニコチアナミンは植物界に広く分布するため、通常の食事における摂取が容易であることが挙げられ、高血圧発症抑制あるいは予防成分としての効果が期待される。

前報において、種々の植物中のニコチアナミンの定量法を確立したので⁶⁾、実際の献立を作成しその中に含まれるニコチアナミンの量を定量し、現在日常の食事において高血圧予防あるいは軽症高血圧者の食事療法に寄与することを目的として、検討を行っている(芦澤ら、未発表データ)。今回は、生体内におけるニコチアナミンの降圧機序およびその吸収挙動を探ることを目的として、ヒト RA 系亢進型マウスである高血圧発症成因の明らかな THM を用いて降圧作用と吸収について検討を行った。

降圧作用については、ニコチアナミンを単回胃内投与した後、投与後 1 時間から 6 時間まで有意な血圧降下作用が確認され、高血圧の成因が RA 系の亢進という単

一因子により高血圧を発症するマウスに対して血圧降下作用を示したことから、ニコチアナミンが生体内において RA 系を抑制したことが確認された。

そこで、生体内における吸収挙動を探るために、血中ニコチアナミン濃度の定量を行った。胃内投与後、吸収された血中ニコチアナミン濃度は、投与後1時間で最も高く、投与6時間後にはそれより低いものの血中の存在が確認された。この結果は、血圧の抑制作用と一致しており、ニコチアナミンの投与により吸収されたニコチアナミンが血中の RA 系を抑制したことにより血圧を低下させた可能性が示された。

ACE は、RA 昇圧系においてアンギオテンシン I (AI) をアンギオテンシン II (AII) に変換すると同時に、カリクレイン-キニン降圧系の最終産物であるキニンを不活性化する酵素である¹⁴⁾。近年では、循環血中以外にも肺、心臓、腎臓、副腎、大動脈および脳などの局所組織における独立した RA 系として存在し、循環 RA 系とは独立した調節を受けていることも明らかとなってきた¹⁵⁾。

THM においては今回、血中ニコチアナミン濃度と血漿 ACE 活性が平行しており、投与後1時間から6時間における降圧作用の発現は、血中に取り込まれたニコチアナミンが THM の血漿 ACE 活性を阻害したことによる可能性が示唆された。

SHR の場合においては、大動脈血管の ACE 活性は高く、ACE 阻害剤による降圧作用と大動脈血管の ACE に対する阻害効果がよく相関することが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。THM においては、ニコチアナミン投与により大動脈血管の ACE 活性に低下傾向はみられたものの有意な差ではなかった。一方、肺において投与1時間後、腎臓においてはそれより遅れて投与6時間後に有意な ACE 活性の低下を示した。これらの結果は SHR の場合と異なった。

これまで報告された降圧作用を有する食品由来の機能性成分としては、イワシタンパク質由来の Y-2 投与により心臓、胸部大動脈、肺、腎臓の ACE 活性を低下させ¹⁸⁾、オニオンエキス、タマネギエキスにより心臓、腎臓 ACE 活性を減少させ¹⁹⁾、ノリオリゴペプチドでは動脈組織の ACE 活性が低下し²⁰⁾ また、魚を投与した SHR では血管組織の ACE 活性が抑制され血管壁肥大・弾性低下の改善に有効であることが見出されている²¹⁾。これらの局所的な RA 系は長期的な調節因子として働き、心血管リモデリングに重要であることも知られている²²⁾。THM は生後6週齢ですでに高血圧を発症し、その血管壁は血管平滑筋の形質転換による血管リモデリングを生じており、大動脈血管壁の肥厚が観察される²³⁾。組織 ACE は膜結合型で生体内では血管内膜に多く存在し、とくに肺血管床に多いことが知られている。循環 AII 産生系における律速酵素はレニンであるが、組織特異的に発現調節がされている組織 AII 産生系において

は、ACE が律速酵素として重要な役割を果たしていることが示唆されている²⁴⁾。THM においてはニコチアナミンが血中に吸収され、血漿 ACE 活性、肺および腎 ACE 活性を抑制し、THM の血圧降下に関与することが推察されたが、それぞれの明確な役割等については今後更なる検討が必要である。

要 約

11 週齢のつくば高血圧マウスを用いてニコチアナミン単回投与による高血圧抑制作用について検討を行った。

1) ニコチアナミン投与後1時間から6時間まで有意な血圧低下作用が観察された。

2) BSA/ODS プレカラムを用いたイオン対高速液体クロマトグラフィーにより、ニコチアナミン投与後の血中ニコチアナミン濃度を追跡した。投与後1時間においてニコチアナミンの血中濃度が最も高く、6時間後には低下し、24時間後には血中に検出されなかった。

3) THM の血漿 ACE 活性は、投与後1時間で最も抑制され、それは血圧降下が持続した投与後6時間まで続いた。

4) 組織 ACE 活性については、肺において投与後1時間で有意に低下し、投与後6時間では腎において有意な活性低下が示された。

以上の結果より、ニコチアナミンは、THM に対して降圧作用を示すこと、そして血漿 ACE および肺、腎臓の組織 ACE に対して抑制作用を及ぼしたことが示唆された。

文 献

- 1) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, The JNC VII. *JAMA* **289**: 2560-72.
- 2) Guidelines Subcommittee (1999) World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* **17**: 151-83.
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (2004) 高血圧治療ガイドライン 2004 (JSH2004). 日本高血圧学会, 東京.
- 4) Kimoto K, Kuroda Y, Saito Y, Yamamoto J, Murakami T, Aoyagi Y (1998) Purification and identification of angiotensin I-converting enzyme inhibitor from *Moroheiya* (*Corchorus olitorius*). *Food Sci Technol Int Tokyo* **4**: 223-6.

- 5) Shimizu E, Hayashi A, Takahashi R, Aoyagi Y, Murakami T (2000) Effects of angiotensin I-converting enzyme inhibitor from Ashitaba (*Angelica keiskei*) on blood pressure of spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol* **45**: 375-83.
 - 6) 林あつみ, 中山知子, 青柳康夫, 木元幸一 (2005) ハヤトウリからのニコチアナミン単離精製とその定量法の確立. *日本食品科学工学会誌* **52**, 154-9.
 - 7) 木下恵美子, 山越 純, 菊池 護 (1994) 醤油中の血圧降下物質について. *日本醸造協会誌* **89**, 126-30.
 - 8) Fukamizu A, Takimoto E, Sugimura K, Hatae T, Seo MS, Takahashi S, Sugiyama F, Kajiwaru N, Yamami K, Murakami K (1993) Dependent of angiotensin production in transgenic mice carrying either the human rennin or human angiotensinogen genes on species-specific kinetics of the rennin-angiotensin system. *Drug Res* **43**: 222-7.
 - 9) Cushman DW, Cheung HS (1971) Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung. *Biochem Pharmacol* **20**: 1637-48.
 - 10) 国府達郎, 山本研二郎 (1986) レニンと高血圧, p. 465. *メディカルトリビューン*, 東京.
 - 11) Ho K-C, Quarmby V, Viskochil DH, Wilson EM, French FS, Snoek R, Rennie PS, Bruchovsky N (1989) Primary structure and androgen regulation of a 20-kilodalton protein specific to rat ventral prostate. *Biochemistry* **28**: 6367-73.
 - 12) Noma M, Niguchi M, Tamaki E (1971) A new amino acid, Nicotianamine, from tobacco leaves. *Tetrahedron Lett* **22**: 2017-20.
 - 13) Kinoshita E, Yamakoshi J, Kikuchi M (1993) Purification and identification of an Angiotensin I-converting enzyme inhibitor from soy sauce. *Biosci Biotechnol Biochem* **57**: 1107-10.
 - 14) Ueda E, Kokubu T, Akutsu H, Ito T (1972) Angiotensin I converting enzyme and kininase. *Jpn Circ J* **36**: 583-6
 - 15) 日和田邦男, 荻原俊男, 猿田亨男 (1998) レニン・アンジオテンシン系と高血圧, p. 154-9. 先端医学社, 東京.
 - 16) Okunishi H, Kawamoto T, Kurobe Y, Oka Y, Ishii K, Tanaka T, Miyazaki M (1991) Pathogenetic role of vascular angiotensin-converting enzyme in the spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Pharmacol* **18**: 649-59.
 - 17) Miyazaki M, Kawamoto T, Okunishi H (1995) Vascular affinity of trandolapril. *Am J Hypertens* **8**: S63-7.
 - 18) 松本 均, 伊藤恭子, 山岸 恵, 中村裕子, 徳永隆久 (2004) 高血圧自然発症ラットを用いた α -トコフェロールとイワシタンパク質由来ペプチド併用による血圧調節作用の解析. *日本食品科学工学会誌* **51**, 546-53.
 - 19) 斉藤嘉美, 吉成織絵, 五十嵐喜治 (2004) 自然発生高血圧ラットとヒト高血圧症例におけるカボチャエキスとタマネギエキスの併用による血圧降下作用. *臨床医薬* **20**, 593-603.
 - 20) 斉藤雅信, 長屋恵子, 萩野浩志, 川合正允 (2000) ラットを用いた海苔オリゴペプチドの降圧作用. *医学と薬学* **43**, 529-38.
 - 21) Murakami T, Soga M, Mitsunaga T, Yoshizumi H (1994) The vascular tissue angiotensin I-converting enzyme activity and aortic elastin content in stroke-prone spontaneously hypertensive rats fed fish diet. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **21**: 453-61.
 - 22) 荻原俊男, 猿田亨男, 永井良三, 日和田邦夫 (2000) 高血圧ナビゲーター, p. 78, 132-3. *メディカルレビュー社*, 東京.
 - 23) Nisijo N, Takamine S, Sugiyama F, Kimoto K, Taniguchi K, Horiguchi H, Ogata T, Murakami K, Fukamizu A, Yagami K (1999) Vascular remodeling in hypertensive transgenic mice. *Exp Anim* **48**: 203-8.
 - 24) 荻原俊男, 猿田亨男, 永井良三, 日和田邦夫 (2000) 高血圧ナビゲーター, p. 86. *メディカルレビュー社*, 東京.
-

J Jpn Soc Nutr Food Sci 58 : 315-321 (2005)

Original Paper

Effects of Nicotianamine on Blood Pressure
in Tsukuba Hypertensive Mice (THM)

Atsumi Hayashi,¹ Tomoko Nakayama,¹ Kazuo Murakami,²
Yasuo Aoyagi,³ and Koichi Kimoto^{*,1}

(Received January 17, 2005 ; Accepted June 5, 2005)

Summary : Nicotianamine has angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory activity, and exhibits an antihypertensive effect upon long-term administration in SHR. We isolated nicotianamine from several types of plant and devised a quick and simple assay system for nicotianamine in plants using the HPLC method. In the present study using Tsukuba hypertensive mice (THM), we investigated the influence of nicotianamine on the renin-angiotensin system (RAS). The THM is a hypertensive animal model prepared by introducing human renin and angiotensinogen genes into the C57BL/6 mouse. In THM, the cause of hypertension is a single factor, i.e. enhancement of the RAS. We measured nicotianamine concentration in the plasma of THM. It was confirmed that, after administration into the stomach, nicotianamine was absorbed from the intestine and detected in the blood. Consequently, the blood pressure decreased significantly for 6 h after the administration of nicotianamine, and ACE activities in plasma, lung and kidney were decreased. It was suggested that the absorbed nicotianamine decreased the ACE activity and blood pressure.

Key words : nicotianamine, Tsukuba hypertensive mice, renin-angiotensin system, high performance liquid chromatography

* Corresponding author

¹ Department of Food and Nutrition, Tokyo Kasei University, 1-18-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8602, Japan

² Foundation for Advancement of International Science, 586-9 Akatsuka, Tsukuba 305-0062, Japan

³ Department of Food Chemistry, Kagawa Nutrition University, 3-9-21 Chiyoda, Sakado 360-0288, Japan