

SHRSP/Izmを用いたACE阻害活性を有する味噌の降圧特性に関する研究

共立女子大学家政学部臨床栄養学 上原 誓志夫、マルコメ(株) 研究開発課 北川 学

はじめに

血圧の調節には体液量と血管抵抗が重要であり、各種降圧薬の作用機序もこれらの調節器官に働き血圧を安定化させる。体液量の調節には腎臓機能と心臓機能が関係し、特に腎臓尿細管でのNa再吸収抑制は体液量を減らし、心拍出量を低下させて高血圧の抑制に働く。この面を強調した高血圧モデルとしてDahl食塩感受性ラットがある。一方、血管の収縮・弛緩性や血管壁肥厚などの解剖学的変化は血管抵抗を調節し、それには交感神経系やレニン・アンジオテンシン系 (RAS)、視床下部ホルモン系や血管内皮関連血管作動性因子など多くの調節ホルモンが関係する。この血管壁環境が強調された高血圧モデルとしてはSHR/Izm及びSHRSP/Izmを挙げることができる。したがって、未知なる降圧因子の作用機序を解明するには、これらの実験高血圧モデルを用いて降圧特性を比較することが重要である。われわれも、味噌の降圧機序の解明を進めているが、その過程でSHRSP/Izmを用いて有用な知見を得ることができた。今回の経験をもとに、SHRSP/Izmの可能性について紹介する。

味噌の降圧作用

日常使用される味噌は、大豆、麴、食塩を原料とし、通常味噌には12%ほどの食塩が含有されることから、味噌汁1杯分にはおおよそ1~2グラムの食塩がふくまれる。一日2杯飲むとすると2~4グラムの食塩増になり、血圧への影響が懸念されてきた^{1,2,3}。しかし、前向き観察研究からはみそ汁の摂取回数と血圧値との間には関連性がみられず、4グラムの食塩増では収縮期血圧で7mmHg程度の上昇が予想されるが、長期味噌摂取では血圧に影響がみられない⁴。この点はヒト介入試験でも明確に実証され、3か月間の一日2杯の味噌汁摂取は血圧に影響しないことが報告されている⁵。

このことは、味噌中には食塩摂取による血圧上昇ドライブをキャンセルするようなメカニズム、おそらく機能性物質が含まれることが予想される。作用機序が未知の物質については、その特性を臨床的に詰めるのには困難があり、まず実験動物を用いた検討が必要になる。Dahl食塩感受性ラットを用いた検討からは、腎臓でのNa排泄が増加すること、血管拡張物質が存在することなどが分かっている^{6,7,8}。Dahl食塩感受性ラットは摂取した食塩量に依存した血圧上昇を示すことから、食塩による負荷量の判定に適している。食塩による血圧反応性を食塩水と味噌水で厳密に比較することで、味噌中に含まれるNa利尿物質の存在を推測することができる。

SHRSP/Izmの特徴

ところで、SHRSP/Izmを用いた降圧機能性食品の探査における有用性について、最近の経験を紹介する。SHRSP/Izmは自然発症高血圧のモデル動物であるとともに、食塩感受性の特徴も有する。さらに、SHRSP/Izmでは高血圧の発症に交感神経系、神経内分泌系、RAS系が関与する。したがって、健康食品による血圧低下にこのような神経内分泌系の機序が関係しているかを検証するには適したモデルといえる。

われわれは、製造方法を改良しACE阻害活性を強化した味噌(新規味噌)を開発した。新規味噌は通常市販味噌と比較してIC50が10倍強化されている。Dahl食塩感受性高血圧ラットを(1)5%通常味噌水(通常味噌)、(2)5%ACE阻害活性強化味噌水(新規味噌)、(3)2.5%通常味噌と2.5%新規味噌及び(4)0.6%食塩水(食塩水)(味噌水中の食塩濃度に一致)下に4週間飼育した。その時の血圧変化を図1に示した。味噌群では食塩水群に比較して有意に血圧の低下

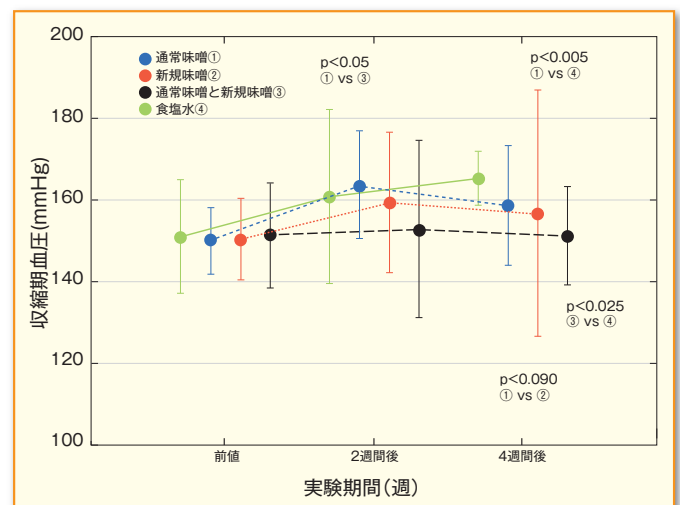
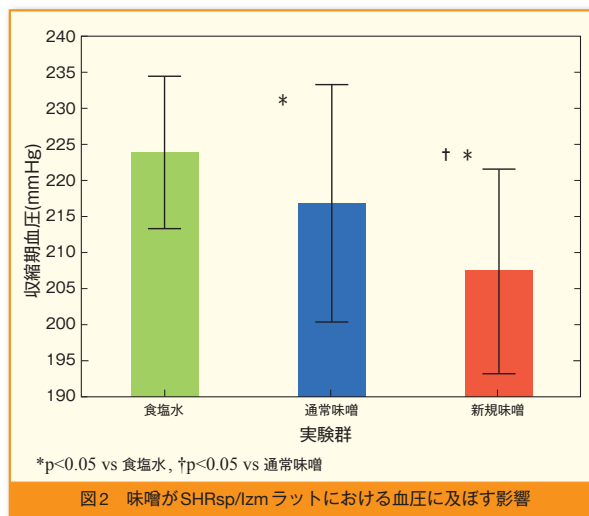


図1 味噌がDahl食塩感受性ラットにおける血圧に及ぼす影響

たは低下傾向がみられた。しかし、通常味噌投与群とACE阻害活性強化味噌群との間で降圧には差がみられず、両味噌の違いを検出することができていない。Dahl食塩感受性ラットでは体液量の増加があり、RASは抑制方向に向かっていることがACE阻害活性を強化した新規味噌の特性を明確にすることができなかった原因と考える。

したがって、両味噌の降圧への特性を明確にするには、RASの関与が強いSHRSP/Izmラットを用いる必要があると考えた。実際、同様に(1)5%通常味噌水(通常味噌)、(2)5%ACE阻害活性強化味噌水(新規味噌)及び0.6%食塩水(食塩水)の3群について降圧と腎Na排泄に及ぼす効果を検討した⁹⁾。4週後の血圧値を図2に示した。食塩水群に比較して通常味噌群、新規味噌群のいずれも有意に血圧が低下したが、Dahlラットの結果とは異なり、ACE阻害活性強化味噌では通常味噌に比して有意に血圧が低値であった。つまり、Dahlラットでは通常味噌と新規味噌間の差を検出できなかったが、SHRSP/Izmに変更することでRAS抑制効果を検出することが可能になった。



SHRSP/Izmと食塩感受性

さらに、SHRSP/Izmは若干の食塩感受性を示すことから、これを利用し通常味噌とACE阻害活性強化味噌の降圧機序の違いを検出することが可能となる。表には腎臓でのNa・水代謝を示した。これからも明らかなように、ACE阻害活性強化味噌では強い降圧活性がみられたにも関わらず、尿中Na排泄量や自由水クリアランスには食塩水群との間で差がみられなかったが、通常味噌では尿中Na排泄量の増加と自由水クリアランスの増加があり、Na/水利尿が生じていることが分かる。このように、Dahl食塩感受性ラットでは分離できなかったACE阻害活性強化味噌と通常味噌の降圧特性がSHRSP/Izmを使用することで分けて論じることが可能となった。

おわりに

SHRSP/Izmの昇圧機序の特徴を利用することで、食品に含まれる降圧機能性の機序に関して有力な情報を得ることができる¹⁰⁾。SHRSP/IzmにはRAS/交感神経系による昇圧を主にし、さらに一部食塩感受性という特徴がある。食塩依存性を主体とするDahlラットとは、必然的に降圧機能性探索上の解釈に違いが生じる。現在、食品の降圧機能性に多くの注目が集まっている。未知なる降圧物質の降圧特性を評価する上でSHRSP/Izmラットの有用性は高いと考える。

群	UV	UNaV	CNa	Cosm	CH ₂ O
食塩水	6.68±5.55	1.77±0.85	12.2±5.8	31.9±11.4	-25.2±7.1
通常味噌	7.96±3.77	2.27±0.58*	15.7±4.0	40.4±9.5*	-32.4±6.8*
新規味噌	7.22±4.48	1.90±0.55	13.1±3.8	32.2±7.1	-25.0±7.5

UV, 尿量 (mL/100gBW/day); UNaV, 尿中Na排泄量 (mEq/100gBW/day); CNa, 腎Naクリアランス (mL/100gBW/day); Cosm, 腎浸透圧クリアランス (mL/100gBW/day); CH₂O, 自由水クリアランス (mL/100gBW/day)。値は平均±標準偏差。*p<0.05 vs saline。

表 腎におけるNa水代謝

参考文献

- 1). Du D, 他. 日本醸造協会誌 2014;109(3):128-136.
- 2). 上原裕志夫, 他. 中央味噌研究所研究報告 2014;Vol35 (平成26年3月, No.35 March 2014):46-53.
- 3). 上原裕志夫. 中央味噌研究所研究報告 2012;33(March):95-111.
- 4). 作山裕恵 他. 機能性食品と薬理栄養 2017;10(6):361-381.
- 5). 北川学, 他. 薬理と臨床 2016;44(11):1601-1612.
- 6). Yoshinaga M, et al. Nutrition 2012;28(9):924-931.
- 7). Du D, et al. Clin Exp Hypertens 2014;36(5):359-366.
- 8). Shimizu N, et al. Food and Nutrition Sciences 2015;6(8):693-702.
- 9). 内川実紗, 他. 第39回日本高血圧学会総会. 2016年10月1日仙台国際センター.
- 10). 山川称子, 他. 機能性食品と薬理栄養 2017;11(4):1299-307.