

# 論 文 要 旨

## 杜仲葉の血管機能低下抑制作用に関する研究

平成 30 年度

細 尾 信 悟

循環器疾患の原因である動脈硬化を予防することは、増加する国民医療費を抑制する対策の1つとして非常に重要である。動脈硬化の初期段階では、血管拡張作用や抗動脈硬化作用をもつ一酸化窒素(NO)を産生する血管内皮機能の障害が観察され、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病や喫煙、運動不足、塩分過剰摂取などの生活習慣および加齢により、血管内皮機能障害はさらに進展する。よって、血管内皮機能の低下を抑制することは、動脈硬化の予防において有効な手段となり得る。

生活習慣病を誘発する肥満は、心血管疾患の危険因子が集積した状態を示すメタボリックシンドロームの主たる構成因子である。肥満により引き起こされる動脈硬化の要因として、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの分泌異常があげられる。アディポサイトカインの一つであるアディポネクチンは、抗動脈硬化作用、インスリン抵抗性の改善作用、心血管保護作用などの機能を有する。内臓脂肪の蓄積により、アディポネクチンの分泌量が低下した状態である低アディポネクチン血症は、2型糖尿病や冠動脈疾患の危険因子である。よって、アディポネクチンの分泌減少による生活習慣病を発症する前の早い段階で肥満を改善することは、動脈硬化のリスク低減につながる。

杜仲(*Eucommia ulmoides* Oliv.)は、トチュウ目トチュウ科の落葉性高木で、その高さは20mにも達する。杜仲の樹皮は、紀元300年頃の中国薬物書である「神農本草経」に収載され、副作用がなく長期に服用が可能な「上品」の漢薬に分類されている。16世紀末に記された中国の薬学書「本草綱目」にも、その効能や用法が記載されており、古くから降圧、利尿、強壯、鎮痛などを目的に利用されている。一方、杜仲の葉は、中国西部の民俗学調査によると、チャン族などの少数民族で古くから茶や粥として食べられてきたことが知られている。日本では、1970年代に杜仲の葉を焙煎した「杜仲茶」が考案され、健康茶カテゴリーの一つとして広く飲用されている。杜仲葉の有効性については、血圧降下作用、利尿作用、抗ストレス作用、インスリン抵抗性の改善作用、抗高脂血作用、抗肥満作用などの報告がある。血圧降下作用については、ラットに杜仲葉エキス(ELE)の水性分画物を静脈注射した一般薬理試験により、その作用と機序が報告されている。また、抗肥満作用については、高脂肪食(HFD)の負荷によりメタボリックシンドロームを発症させたラットにおいて、ELEがアディポサイトカインの分泌異常を改善し、血中アディポネクチンを増加させることが報告されている。さらに、ヒト試験により血圧降圧作用が確認され、

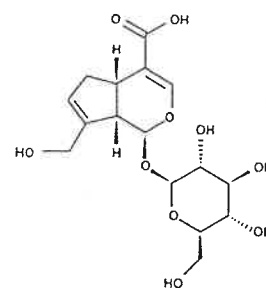
ELE 配合食品が「血圧が高めの方」を対象とした特定保健用食品として、表示許可をされている。

ELE は、血管平滑筋の弛緩性を高めることにより血管が本来もっている血圧調節機能を改善することから、血管内皮機能の低下を抑制し、循環器疾患の原因となる動脈硬化の発症リスクを低減する可能性が考えられる。さらに、ELE は生活習慣病を発症する前の初期段階の肥満に対しても、血中アディポネクチンを増加させることにより、動脈硬化の発症リスクを低減する可能性が考えられる。本研究では、杜仲葉の食経験と有効性に関するデータから、杜仲葉が血管機能低下を抑制し、動脈硬化の発症リスクを低下させるとの仮説を立て、杜仲葉の新しい用途を開発することを目的として、次の試験を行った。

第 1 章では、加齢に伴い血管内皮機能が低下する高血圧自然発症ラット(SHR)に ELE を継続摂取させ、血管拡張反応を含めた血管機能を評価し、さらに動脈硬化の初期に見られる形態変化である血管中膜肥厚に与える影響を検討した。その結果、ELE の継続摂取が SHR 大動脈において、アセチルコリンに反応した内皮依存性の血管拡張機能の低下を抑制し、血中 NO 濃度を増加させ、血管中膜肥厚を抑制することを初めて確認した。

第 2 章では、HFD 負荷により初期段階の肥満を呈したウイスター京都ラット(WKY)に ELE を継続摂取させ、体重、内臓脂肪量、血圧、血中アディポサイトカイン濃度および中膜肥厚に与える影響を検討した。その結果、ELE の継続摂取が、WKY の体重、内臓脂肪量、血圧および中膜肥厚を減少させ、血中アディポネクチン濃度およびアディポネクチン/レプチン比を増加させることを確認した。

第 3 章では、ELE の血管機能低下抑制の作用機序を明らかにするために、ELE の主要成分であり降圧作用の関与成分であることが知られているゲニポシド酸(GEA)を SHR に単回経口投与し、GEA のグルカゴン様ペプチド-1 レセプター (GLP-1R)アゴニスト作用とこれに関係する心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)の分泌促進作用について検討した。GEA の経口投与は、濃度依存的に収縮期血圧を低下させ、GEA (100 mg/kg)の投与時に最大の降圧作用を示した。また、最大降圧作用を示した投与 6 時間後の血中 ANP 濃度は増加していた。ANP の分泌を促進する GLP-1 の血中濃度は、コントロール群と GEA 投与群の両群で差がなかった。よって、GLP-1 ではなく、GEA が心房細胞上の GLP-1R にアゴニストとして作用し、ANP の分泌を増加させた可能性が考えられた。SHR に対して、GLP-1R アンタゴニストである Exendin (9-39) (EA) を GEA と一緒に静脈注射した結果、EA により GEA の降圧作用が消失した。また、GEA と EA を同時に静脈注射すると、GEA 投与による血中 ANP 濃度の増加作用が見られなくなった。以上のことから、GEA は GLP-1R に作用し ANP の分泌を増加させることが示唆された。



Geniposidic acid

本研究では、天然食品成分である GEA が、GLP-1R アゴニストとして、経口投与で ANP の分泌を増加させることを初めて発見した。ANP は血管拡張作用、利尿作用、血管内皮機能の改善作用、血管平滑筋の増殖抑制作用、アディポネクチン分泌促進作用など様々な生理作用を有する。よって、ELE は GEA による ANP 分泌増加作用により、血管機能低下抑制作用を示し、中膜肥厚を含めた動脈硬化の発症リスクを低減することが考えられた。本研究の知見により、GEA を豊富に含む杜仲葉が、血管の健康維持を目的とした新たな機能性素材として利用されることが期待される。