

## 博士論文審査の結果の要旨

氏名	山口翔平
学位名	博士（農学）
学位番号	甲 第98号
論文題目	新規食品機能性成分アセチルコリンの抗高血圧作用メカニズム
論文審査委員	主査 中村 浩蔵 真壁 秀文 大神田 淳子 河原 岳志 長坂 安子（東京女子医科大学）

### （博士論文審査の結果の要旨）

本学位論文では、アセチルコリン（ACh）の経口投与による抗高血圧作用メカニズムに関する研究が、主に、動物試験によって行われた。高血圧自然発症ラット（SHR）にナス乾燥粉末（一日当たり  $ACh10^{-8}$  mol/kg 体重 相当）を 28 日間反復経口投与した試験で、SHR の血圧と尿中カテコールアミン（アドレナリン、ノルアドレナリン（NAD））排泄量が有意に低下したことから、経口投与 ACh の抗高血圧作用は交感神経活動の低下に伴うカテコールアミン放出抑制によるものであることが推察された。

テレメトリーセンサ埋込手術を行った SHR に ACh を経口投与（ $10^{-8}$  mol/kg 体重）した試験では、交感神経活動および交感神経活動が血圧に与える影響が評価された。テレメトリー法では、生体センサを備えた送信機を実験動物の体内に埋め込むことで意識下・自由行動状態で血圧および交感神経活動を連続記録することが可能であるため、現在、最も客観的かつ正確な生体データを連続して取得できる。ACh 単回経口投与で血圧、腰部交感神経活動および尿中 NAD 排泄量が低下したが、腎交感神経活動に変化は見られなかった。30 日間の ACh 反復経口投与試験では、SHR の腎交感神経活動の低下、血圧上昇の抑制、尿中 NAD 排泄量の抑制が認められた。また、M3 ムスカリン性 ACh 受容体（M3mAChR）アンタゴニストとの共投与試験、迷走神経切断試験において経口投与 ACh の降圧作用が消失し、安定同位体標識 ACh（ $10^{-6}$  mol/kg 体重）投与試験において門脈血中に投与物質が確認されなかったことから、経口投与 ACh は吸収されずに消化管上の M3mAChR に作用し、その刺激が消化管迷走神経を通じて中枢神経系へ伝達され、自律神経反射により遠心性交感神経活動を抑制し、交感神経末梢からの NAD 放出が抑制されることが明らかにされた。

さらに、SHR と正常血圧のウィスター京都（WKY）ラットを用いて異なる血圧状態における経口投与 ACh の抗高血圧作用が検討され、正常血圧 WKY ラットでは血圧および尿中カテコールアミン排泄量の低下作用が引き起こされないことが明らかとされ、経口投与 ACh の抗高血圧作用は高血圧状態で強く引き起こされ、正常血圧状態では限定的であることが示された。この血圧状態で異なる経口投与 ACh 作用の原因として圧受容器反射の関与が考察されている。SHR では圧受容器反射が劣化して正常に機能しないことが報告されており、そのため ACh 経口投与によって低下した血圧が圧受容器反射によって復元されず血圧低下状態が継続したと考えられる。一方、正常血圧ラットでは圧受容器反射が正常に機能し、ACh 経口投与によって低下した血圧が復元された。SHR における圧受容器反射機能の劣化は、テレメトリー試験で見られた交感神経活動も支持している。腎交感神経は腰部交感神経よりも圧受容器反射に強く対応する性質がある。そのため ACh 単回経口投与において、血圧低下への対応が弱い腰部交感神経は低下したが、強く対応しようとした腎交感神経では変化がないという結果になった。ACh 反復経口投与における腎交感神経活動の低下は、SHR の圧受容器反射機能が回復したためであると考察されている。

本研究によって ACh を新規な食品機能性成分として高血圧予防に役立てる道が開かれた。ACh は安価で入手可能な一般的な試薬であり、円形脱毛症や胃拡張治療のための注射用医薬品として市販されている。しかし、機能性食品に化成品を利用することは出来ないため、天然由来の ACh を利用しなければならない。ACh を含む食品素材としては、日本の野菜産出額第 8 位（851 億円）で、他の栽培作物の約 3000 倍もの ACh を含むナスが第一候補であるが、広く普及させるためには含量は十分とは言えない。そのため本研究結果を生かすためには、ACh 高含有食品素材の探索や他の食品成分との相乗効果などの研究が必要と考えられる。

動物試験で ACh が体内に吸収されず、消化管上の M3mAChR に作用して消化管迷走神経を亢進し、自律神経反射による遠心性交感神経活動の抑制に伴う NAD 放出低下によって引き起こされることを明らかにし、この作用が高血圧状態における圧受容器反射機能不全によって増強されることを推定した本博士論文は、審査の結果、博士の学位授与に十分値すると判断した。

(公表主要論文名)

Shohei Yamaguchi, Kento Matsumoto, Wenhao Wang, Kozo Nakamura, Differential Antihypertensive Effects of Oral Doses of Acetylcholine between Spontaneously Hypertensive Rats and Normotensive Rats, *Foods*, vol. 10, Iss. 9, e2107 (2021)

Shohei Yamaguchi, Kento Matsumoto, Masahiro Koyama, Su Tian, Masanori Watanabe, Akihiko Takahashi, Koji Miyatake, Kozo Nakamura, Antihypertensive effects of orally administered eggplant (*Solanum melongena*) rich in acetylcholine on spontaneously hypertensive rats, *Food Chemistry*, Vol. 276, pp. 376–382 (2019)

Shohei Yamaguchi, Yuzumi Hayasaka, Miho Suzuki, Wenhao Wang, Masahiro Koyama, Yasuko Nagasaka, Kozo Nakamura, Antihypertensive Mechanism of Orally Administered Acetylcholine in Spontaneously Hypertensive Rats. *Nutrients*, vol. 14, e905, (2022)