

博士論文の内容の要旨

氏名	山口翔平
学位名	博士（農学）
学位授与年月日	2022年3月20日
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

(博士論文の内容の要旨)

我が国では、少子高齢化の進行による医療や介護にかかる費用および労働力の増大が問題となっている。高血圧は死亡率の高い脳心血管疾患の重大な危険因子であり、これらの疾患は発症後の QoL を著しく損なうため、予防および改善の社会的意義は大きい。近年はセルフヘルスケアによる健康増進が注目されており、機能性食品の摂取はその手段の一つとして注目されている。所属研究室ではごく少量の経口摂取により血圧を改善する乳酸発酵食品を開発し、その有効成分としてアセチルコリン (ACh) を単離した。さらにその後の研究でナスには他の栽培作物の約 3000 倍もの ACh が含まれることを明らかにした。その後、血圧が高めの人 100 名を対象とした臨床試験により、一日当たり 2.3 mg の ACh を含むナス粉末を 12 週間継続摂取することによる血圧改善効果を二重盲検ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験により実証した。ACh は神経伝達物質として知られる一方で、食品成分としての研究事例はない。本研究では、抗高血圧作用を示す新規な食品機能性成分としての可能性を有する ACh について、経口摂取による抗高血圧作用メカニズムの解明を目的に研究を行った。

高血圧自然発症ラット (SHR) にナス乾燥粉末を 28 日間経口投与した試験では、ナス粉末の反復投与 (一日当たり $ACh10^{-8}$ mol/kg 体重 相当) は純水を投与した対照と比べ、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)) 排泄量を有意に低下させた。これらのことは、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の抑制によるものであることを示唆している。また、ナスには γ -アミノ酪酸やクロロゲン酸といった降圧作用が知られる食品成分が含まれているが、試験に使用したナス粉末量中のそれら化合物の含有量はその有効用量に満たないことから、SHR へのナス投与による抗高血圧作用の主要な関与成分は ACh であると考えられた。

経口投与 ACh による抗高血圧作用メカニズムの解明を目的に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、交感神経活動および血圧に与える影響を評価した。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によって、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。経口投与 ACh は急性作用として血圧、腰部交感神経活動および尿中 NAD 排泄量を低下させたが、腎交感神経活動に変化は見られなかった。30 日間の ACh の反復経口投与の結果、慢性作用として 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。経口投与 ACh の血圧低下作用は、M3 ムスカリン性 ACh 受容体 (M3mAChR) アンタゴニストとの共投与および迷走神経切断により有意に抑制された。また、門脈カニューレション SHR に経口投与された安定同位体標識 ACh (10^{-6} mol/kg 体重) は門脈血中濃度の増加が見られず、加水分解物であるコリン濃度の増加が認められた。これらのことから、経口投与 ACh の作用メカニズムとして、消化管上の M3mAChR への作用により生じた求心性迷走神経の刺激が自律神経反射により遠心性交感神経活動を抑制することで、交感神経末梢からの NAD 放出を抑制することが明らかとなった。

経口投与 ACh の抗高血圧作用について、SHR と正常血圧であるウィスター京都 (WKY) ラットを用いて異なる血圧状態における血圧への影響の差異を検討した。SHR では対照群に比べ経口投与 ACh による血圧および尿中カテコールアミン排泄量の有意な低下が見られたが、WKY ラットではこれらの作用は認められなかった。また、血圧低下作用は WKY に対して SHR で有意に大きかった。このことは、経口投与 ACh の抗高血圧作用が正常血圧状態では限定的であることを示す。両系統の遺伝子比較により交感神経活動に関連する *Chga* 遺伝子に SHR に特異的な変異が生じていたことから、この系統間差異の原因として、ACh は SHR の高血圧の原因となる交感神経活動を抑制すること、SHR のような圧受容器反射機能の低下を伴う高血圧状態では ACh による血圧低下に対して元の血圧状態を維持できないことが考えられた。

本研究では、新規食品機能性成分である ACh の経口投与による抗高血圧作用は、自律神経系に

作用するメカニズムにより生じることを明らかにした。経口投与された ACh は、コリンとして吸収されることから、体循環に移行した ACh が血管や心臓に直接作用し、過度の低血圧や徐脈などの副作用が生じる可能性はない。また、高血圧状態に対して選択的に作用を示すことから、正常血圧状態でも高血圧の予防を目的に摂取するうえで安全性が高いといえる。したがって、ナスや発酵食品などの ACh を豊富に含む食品はセルフヘルスケアにおいて日常的な食生活で高血圧の予防や改善を目的とした血圧管理への利用が期待される。