

## 塩基性食品成分の血管および腸管での生理作用に関する研究

福田, 俊彦

<https://hdl.handle.net/2324/1654952>

---

出版情報：九州大学, 2015, 博士（農学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名 : 福田俊彦

論文題名 : 塩基性食品成分の血管および腸管での生理作用に関する研究

区 分 : 甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

低分子ペプチド、特に塩基性ペプチドは収縮血管を弛緩させること、腸管炎症を抑制させる作用があることが明らかとなっている。これら作用の発現にはイミダゾール環でのイミノプロトンの存在が重要であり、細胞内での  $\text{Ca}^{2+}$  シグナル系の抑制がその要因であるとの知見が得られている。しかしながら、他の塩基性食品成分ならびに加齢により機能低下した臓器での発現性については不明であった。そこで、本研究ではイミダゾール環を有する天然化合物の血管および腸管での機能改善作用を追究するとともに、機能発現に対する加齢および炎症因子の影響についても検討を加えた。

モロヘイヤに含まれ、プリン環を有する adenine 塩基に着目し、収縮血管に対する弛緩応答性を検討した。フェネレプリン収縮した Sprague-Dawley ラット由来大動脈血管に対して adenine は濃度依存的かつ内皮非依存的に弛緩作用を示した。各種のメチル化 adenine 誘導体を用いて構造-活性相関を明らかにしたところ、adenine の血管弛緩作用の発現には非荷電プリン環イミノ基プロトンが重要であることが判明した。次いで、ラット血管より単離した血管平滑筋細胞を用いて弛緩誘導機構の解明を行った結果、血管に adenine receptor (AdeR) が存在することを初めて明らかにするとともに、adenine はアゴニストとしてアデニル酸シクラーゼ (AC) / プロテインキナーゼ A (PKA) 系を活性化させ、血管収縮のトリガーとなる細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の上昇と関連収縮シグナル系を間接的に抑制していることを突き止めた。

AdeR が腸管上皮に存在するとの知見をもとに、adenine の炎症腸管に対する調節作用についてさらに検討を行った。ヒト腸管上皮細胞 (Caco-2) を用いて評価したところ、adenine は TNF- $\alpha$  刺激に伴う Caco-2 細胞内でのインターロイキン (IL)-8 産生、IL-1 $\beta$ 、IL-8 および TNF- $\alpha$  遺伝子発現を有意に抑制した。一方、adenine の炎症抑制効果は AC および PKA 阻害によって消失したことから、AC/PKA 系の活性化を介して抗炎症作用が発現していることが示唆された。そこで、デキストラン硫酸ナトリウム誘導性腸炎モデルマウスを用いて in vivo での抗腸管炎症作用を検討したところ、adenine 投与群 (5 mg/kg) において大腸での TNF- $\alpha$ 、IL-6 産生量の低下、大腸の萎縮および病理学的異常の抑制が確認され、adenine が抗腸管炎症作用を有する天然成分であることが明らかとなった。

加齢により機能低下した血管に対する食機能応答性を明らかにするため、若齢 (8 週齢) および加齢 (40 週齢) ラット (Wistar 系ラット、高血圧自然発症ラット (SHR)) 由来大動脈血管を用いて血管伸縮性を評価した。その結果、いずれのラットにおいても加齢によって血管伸縮性は低下すること、アンジオテンシン II レセプター 1 発現量の増大と L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル発現量の低下がその一因であることを明らかにした。さらに、塩基性ペプチドは若齢血管に対して血管弛緩作用を示すものの、加齢によってその作用が低下あるいは消失することを明らかにした。他方、ferulic acid をはじめとする 2-プロペン酸基を有するフェノール酸類は、機能低下した加齢 SHR 血管の伸縮性を回復させることを初めて見出した。

以上の研究により、塩基性食品成分は血管および腸管において疾病による機能低下を改善する作用を有していることが明示された。他方、塩基性成分は若齢期での疾病改善に対して有効であるものの、加齢により機能低下した組織に対してその作用発現は微弱であることが判明した。これら成果は、加齢を考慮して塩基性食品成分の生体調節作用を評価する重要性を示唆する有用な知見を与えるものである。