九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Study on the anti-hypertensive mechanism of hesperidin in spontaneously hypertensive rats and vascular endothelial cells

高, 観禎

https://hdl.handle.net/2324/5068279

出版情報：Kyushu University, 2022, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

氏　　名	高　観禎（GAO GUANZHEN）
論　文　名	Study on the anti-hypertensive mechanism of hesperidin in spontaneously hypertensive rats and vascular endothelial cells （高血圧自然発症ラットおよび血管内皮細胞におけるヘスペリジンの高血圧予防機構に関する研究）
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　松井　利郎 副　査　　九州大学　　教授　　古屋　茂樹 副　査　　九州大学　　准教授　宮﨑　義之

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本論文は、柑橘果皮由来の難溶性ポリフェノールとして知られるヘスペリジンの血圧上昇抑制作用とその発現機構をラットおよび血管内皮細胞を用いて明らかにしたものである。抗炎症作用や抗がん作用などの生理作用が報告されているヘスペリジンは高血圧予防作用があると考えられているが、詳細な作用機構の解明には至っていない。そこで本研究では、高血圧自然発症ラット（SHR）を用いた投与試験により、血圧上昇の抑制作用を明らかにするとともに、血圧代謝系に対するヘスペリジンの関与機構についてヘスペリジン構造をもとに解明を行っている。

まず、8 週齢 SHR に対して 20 週間にわたるヘスペリジンの長期投与試験（50 mg/kg/day）を実施し、28 週齢において収縮期血圧の上昇が有意に抑制される（コントロール群：227 ± 4 mmHg；ヘスペリジン群：165 ± 23 mmHg、$P < 0.05$）ことを明らかにしている。血圧代謝系に関わる血液生化学項目について、昇圧ホルモンであるアンジオテンシン II 量ならびに降圧ホルモンであるアンジオテンシン（1-7）量は両群間で有意差が認められなかったことから、循環レニン−アンジオテンシン系はヘスペリジンの血圧上昇抑制作用の発現に関わっていないことを示している。他方、摘出した大動脈血管の伸縮性を評価したところ、ヘスペリジン投与群ではアセチルコリン弛緩張力に対するフェネレフリン収縮張力の比が有意に高く、血圧上昇による血管の弛緩機能低下が抑制されていることを明らかにしている。そこで、血管伸縮に関わる受容体発現量を評価したところ、血管収縮に関わるアンジオテンシン II 受容体 AT1R ならびに血管弛緩に関わる AT2R はともに両群間で差は認められなかった一方で、アンジオテンシン（1-7）を認識する Mas 受容体（MasR）タンパク質の発現がヘスペリジン投与群の血管において有意に高いことを突き止めるに至っている。

次いで、ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を用いて、ヘスペリジンによる MasR 発現量の増大機構の解明を図っている。その結果、本血管を用いてヘスペリジン処理（1 μM, 2 h）した HUVEC において、一酸化窒素（NO）産生促進作用と SHR 投与試験と同様に MasR 発現の増大を確認している。また、MasR アンタゴニスト存在下においてもヘスペリジンによる NO 産生および MasR 発現の増大が認められたことから、ヘスペリジンは MasR に対するアゴニストではないと推察している。最終的に、ヘスペリジンは血管内皮 transient receptor potential V1（TRPV1）イオンチャンネルに作用し、細胞内 Ca^{2+}濃度の上昇によるカルモジュリンキナーゼ II 活性化を介して 2 つのシグナル系、すなわち p38 MAP キナーゼ/MasR 系および内皮型 NO 合成酵素/NO 系を活性化させることを突き止めている。また、ヘスペリジンの構造−活性相関を明らかにし、アグリコンであるヘスペレチンも TRPV1 結合性を示すこと、TRPV1 結合にはフラボノイド骨格の非平面性および B 環 3’位の水酸基

が重要であると結論付けている。

以上要するに、本研究は難溶性ポリフェノールであるヘスペリジンが血管内皮 TRPV1 のアゴニストとして作用し、血管弛緩を担うMasR発現およびNO産生を誘導することを示したものである。これらの成果は、ポリフェノール類による血圧代謝系の制御、すなわち高血圧予防研究に対して新たな指針を与えるものであり、食品分析学・食品機能学の発展に寄与する価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有するものと認める。