

メタボリックシンドロームモデルマウスを用いた 高血圧症の予防効果の評価法の確立と食事因子の評価

Establishment of evaluation methods to observe preventive effect of hypertension and evaluation of dietary factors in metabolic syndrome model mice

青江 誠一郎¹

¹大妻女子大学家政学部食物学科

Seiichiro Aoe¹

¹Department of Food Science, Faculty of Home Economics, Otsuma Women's University

12 Sanban-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan 102-8357

キーワード: メタボリックシンドローム, 高血圧症, マウス

Key words: Metabolic syndrome, Hypertension, Mouse

抄録

本研究は、これまで構築してきた各種モデルマウスを用いて、高血圧症の予防効果を調べる方法を確立することを目的とした。また、これまで有効性を検証してきた食品成分について高血圧症の予防効果を検討した。高脂肪食により肥満を呈するC57BL/6Jマウス (DIOマウス)、過食により肥満し、2型糖尿病を発症するKKマウス、apoE遺伝子をノックアウトした動脈硬化モデルマウス (apoE KOマウス) を評価した。その結果、食塩を負荷しなくてもDIOマウスが最も収縮期血圧が高いことが認められた。apoE KOマウスは、通常食の状態では高血圧になる系統ではなく、コレステロール負荷により動脈硬化を促進した際に高血圧になるものと推定した。KKマウスは、DIOマウスに次いで血圧が高かった。そこで、DIOマウスを用いて、大麦、ライ麦、オート麦を食物繊維源として高脂肪食に配合し、血圧の低下が実証できるか検討した。その結果、大麦群は、対照群に比べて、血圧が有意に低くなることが認められた。さらに、調理により軟化した昆布をKKマウスに投与する実験を行った。その結果、軟化昆布群は対照群に比べて血圧の上昇を抑制することが認められた。

1. 研究の目的

過食と運動不足などによる脂肪細胞への中性脂肪の蓄積が種々の病気を発症させるというメタボリックシンドロームの概念は広く知られるようになってきた。メタボリックシンドロームとは、内臓脂肪の蓄積によりインスリンの働きが悪くなり耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧などの動脈硬化の一因が集結している状態のことをいう。インスリン抵抗性とは、糖が負荷されたときに血糖を下げるために通常より多くのインスリンを必要とする状態のこと指す。つまり、同じインスリンの量でも標準体型の人より肥満の人はより多くのインスリンを必要とする。さらに、インスリン抵抗性は交感神経を活性化させたり、血管収縮や血管平滑筋の肥大を促進させたり、尿細管からの Na の再吸収を増加させ、結果的に血圧を上昇させる

と考えられている^[1]。

高血圧の原因は、体質や家系などの遺伝素因や、生活習慣などの環境要因などが複雑に関係していると考えられている。日本人の高血圧の大部分は原因が特定できない、本態性高血圧と呼ばれるもので、全体のおよそ 9 割を占める^[2]。このような背景の中、現在上市されている高血圧予防食品は 100 品目を超え、特定保健用食品として認可を受けている食品素材 (関与成分) は、ラク トトリペプチド、サーデンペプチド、カゼインドデカペプチド、ブナハリタケ抽出物、GABA、烏龍茶ポリフェノールなど、10 種類にのぼる。認可成分の大部分を占めるペプチドは昇圧系であるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系において血圧上昇に関わるアンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) に対して阻害作用を示すものである^[3]。

しかし、高血圧症の予防や改善のためにメタボリックシンドローム改善効果を介したメカニズムによる食品成分の有効性の検証を試みた例はあまりない^[4,5]。本研究は、これまで構築してきた各種モデルマウスを用いて、高血圧症の予防効果を調べる方法を確立することを目的とした。また、これまで有効性を検証してきた食品成分について高血圧症の予防効果を検討した。

2. 研究方法

【実験 1】

高脂肪食により肥満を呈する C57BL/6J マウス (DIO マウス)、過食により肥満し、2 型糖尿病を発症する KK マウス、apoE 遺伝子をノックアウトした動脈硬化モデルマウス (apoE KO マウス) ならびに正常マウス (C57BL/6J 若齢と老齢マウス) を選択し、1 系統 3 ~ 6 匹血圧を測定した。血圧測定はマウス非観血圧測定装置 (BP-98A, (株)ソフトロン) を用いて行った。測定は 38°C に加温して行った。



マウス非観血圧測定装置

【実験 2】

コントロール飼料は、AIN-93G 組成を基本とし、脂肪エネルギー比が 60% となるようラードを添加し、総食物繊維が 5.0% となるようセルロースを添加した。試験飼料は、大麦、ライ麦、えん麦を総食物繊維が 5.0% になるよう添加した。動物は 5 週齢の C57BL/6J 雄マウスを用い、8 週間高脂肪食を摂取させて肥満を誘発後、1 群 8 匹の 4 群に群分けし、試験飼料を 65 日間給餌した。血圧測定はマウス非観血圧測定装置 (BP-98A, (株)ソフトロン) を用いて行った。測定は 38°C に加温して行った。

【実験 3】

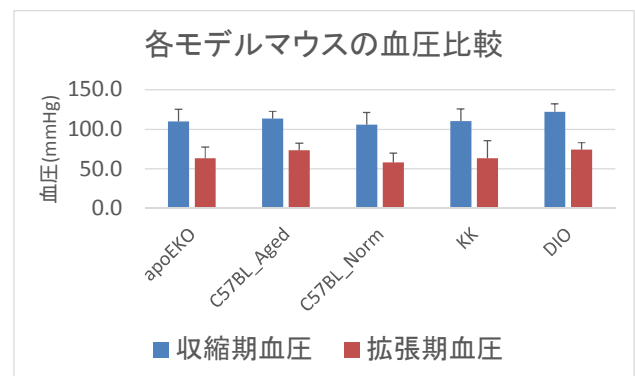
4 週齢の C57BL/6J 雄マウスを 1 群 8 匹の 3 群に分け、12 週間飼育を行った。飼料は AIN93G 組成

を基本とし、ラードを 20% 添加した高脂肪食とした。コントロール群には、セルロースを 5% 添加した。未調理および調理して軟化した昆布の総食物繊維量を Prosky 法で測定し、未処理昆布群には総食物繊維が 5% になるように昆布を添加した。調理昆布群は、調理による残存率をもとめ、未調理昆布添加量に残存率を乗じた量を添加し、セルロースで総食物繊維量を調整した。飼育最終週に血圧測定を行った。血圧測定はマウス非観血圧測定装置 (BP-98A, (株)ソフトロン) を用いて行った。測定は 38°C に加温して行った。

3. 研究結果と考察

【実験 1】

高脂肪食により肥満を呈する C57BL/6J マウス (DIO マウス)、過食により肥満し、2 型糖尿病を発症する KK マウス、apoE 遺伝子をノックアウトした動脈硬化モデルマウス (apoE KO マウス) を評価した。その結果を図 1 に示す。食塩を負荷しなくても DIO マウスが最も収縮期血圧が高いことが認められた。apoE KO マウスは、通常食の状態では高血圧になる系統ではなく、コレステロール負荷により動脈硬化を促進した際に高血圧になるものと推定した。KK マウスは、DIO マウスに次いで血圧が高かった。



【実験 2】

DIO マウスを用いて、大麦、ライ麦、オート麦を食物繊維源として高脂肪食に配合し、血圧の低下が実証できるか検討した。その結果、収縮期血圧はコントロール群に比べ、大麦群で有意に低かった。大麦に血圧上昇抑制効果が認められた。

【実験 3】

調理により軟化した昆布を KK マウスに投与する実験を行った。その結果、軟化昆布群は対照群

に比べて血圧の上昇を抑制することが認められた。

4. まとめと展望

食塩感受性のマウスを用いないで肥満により血圧上昇を比較した例はあまりなく、有意な差がない場合、遺伝性高血圧モデル動物を探す予定であった。しかし、食餌性肥満モデルマウスや2型糖尿病モデルマウスで軽度の血圧上昇が検出できたことにより、その後の実験が進行できた。これまでに、穀物、昆布、乳成分において、内臓脂肪蓄積に伴う耐糖能改善、血清脂質値正常化に加えて血圧上昇の抑制効果が検出できたことは大きな成果である。今後は、肝臓または脂肪組織のアンジオテンシノーゲンの発現などを調べてメカニズム推定のデータを取って行く予定である。

付記

本研究は大妻女子大学戦略的個人研究費(S2601)の助成を受けたものである。

引用文献

- [1] Matsuda, M and Shimomura, I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract.* 2013, 7, p.e330-41.
- [2] 荒川規 矩男. 総説 本態性高血圧症の成因. *心臓.* 1971, 3(3), p. 215-222.
- [3] 林 浩孝ほか. 特定保健用食品「血圧が高めの方に適する」表示をした食品について. *日本補完代替医療学会誌.* 2008, 5(1), p.37-47.
- [4] Aoqui, C et al. Microvascular dysfunction in the course of metabolic syndrome induced by high-fat diet. *Cardiovasc Diabetol.* 2014, 13-31.
- [5] Kelley, EE et al. Fatty acid nitroalkenes ameliorate glucose intolerance and pulmonary hypertension in high-fat diet-induced obesity. *Cardiovasc Res.* 2014, 101, p.352-63.

Abstract

This study is conducted to establish the evaluation method of preventive effect of hypertension by using several animal models previously established. And the preventive effect of hypertension of dietary factors which were reported to attenuate the obesity and hyperglycemia was also investigated. Blood pressures were compared in male C57BL/6J mice which was induced obesity by high fat diet (DIO mice), genetically obese and diabetic mice (KK mice), and arteriosclerosis model mice (apoE knockout mice). These results showed that systolic blood pressure was highest in the DIO mice compared to other mice models. Blood pressure was normal in apoE KO mice fed normal diet, but it is speculated that hypertension might be induced by hypercholesterolemic diet. Blood pressure was slightly high in the KK mice. Effects of barley, rye, and oats on blood pressures in DIO mice fed high fat diet were investigated. These results showed that barley intake is effective in lowering systolic blood pressure. Further studies indicated that cooked Kombu intake is also effective in lowering systolic blood pressure compared to the control mice.

(受付日：2015年6月15日，受理日：2015年6月24日)

青江 誠一郎（あおえ せいいちろう）

現職：大妻女子大学家政学部食物学科教授

千葉大学大学院自然科学研究科博士課程修了。専門は、食品および栄養化学。研究は食品成分の生体調節機能、特に「メタボリックシンドロームを改善する食品成分の研究」を現在行っている。メタボリックシンドロームの病態の根底をなすインスリン抵抗性に着目し、各種動物モデル（遺伝性肥満動物、食餌誘発性肥満動物等）を駆使し、食品成分による改善効果を検証している。

主な著書：食物繊維 基礎と応用（共著，第一出版），医科栄養学（共著，建帛社）