

# カカオポリフェノールの抗動脈硬化作用

瀬山 義幸 (星薬科大学教授)

## 1. はじめに

食品それ自身または食品中に存在する生理活性を見いだすことは機能性食品や医薬品の開発にも寄与する。近年、カカオマスポリフェノール（以下カカオポリフェノールと略）には種々の生理活性が認められており、近藤らはカカオポリフェノールはLDLの酸化を抑制し、動脈硬化を予防することを前回本シンポジウムで報告している。今回、我々はカルシウム代謝異常を伴った動脈硬化モデルラットを用い動脈硬化による弾性線維の変化を検討した。その結果、このポリフェノールには動脈弾性線維へのカルシウムやリンやコレステロールの沈着を抑制する作用のあることを明かにした。また、カカオポリフェノールにはラジカルスカベンジャー作用が報告されており、このポリフェノールの抗動脈硬化作用はラジカルスカベンジャー作用を有するビタミンE (Vit.E) やビタミンK (Vit.K) との類似性が認められた。従って、このポリフェノールの有するラジカルスカベンジャー作用がカルシウム代謝改善作用を伴う抗動脈硬化作用の要因であることも推測した。

## 2. 動脈の弾性線維の変化と動脈硬化

動脈はゴムのような弾性を持ち、ポンプに相当する心臓から吐き出された血液を全身のすみずみまで行き渡るように働いている。このため動脈には収縮機能に富む平滑筋細胞と弾性線維が著しく発達している。この動脈弾性線維にコレステロールエステルをはじめ脂質が沈着したり、カルシウムが沈着すると動脈の弾性は失われ動脈は硬化する。その結果、末梢組織への血液の供給が低下し、酸素や栄養の欠乏した状態になり、組織や臓器の機能低下を来すと考えられる。現在、動脈の硬さを示す動脈の硬化の無侵襲的診断法として、脈波速度(Pulse Wave Velocity;PWV)がもちいられており(動脈が硬くなると心臓の鼓動が速く伝わることを指標にしている)、長谷川らはPWVと動脈硬化との関係を検討し、動脈の硬化に伴うPWVの増大は主に動脈中にカルシウムの増加や弾性線維の主要タンパク質であるエラスチンの減少が寄与していることを明かにした。また、PWVは加齢に伴い増大し、この要因にも加齢に伴う石灰化や弾性線維の主成分のエラスチンの減少が寄与していることも明かにした。動脈硬化発症要因としては脂質代謝異常と共にカルシウムをはじめミネラル代謝異常も推測されており、現在、内膜障害にともないカルシウムはこれと親和性のあるエラスチンに結合し、また動脈平滑筋細胞へのカルシウムの浸透が亢進し、平滑筋細胞はエラスチンをはじめ結合組織を過剰に合成分泌し、エラスチンにはコレステロールエステルやカルシウムが沈着し、エラスチンおよび弾性線維は変性して固有の弾性を失い、この結果PWVは速くなると推測される。

## 3. 女性ホルモンとVit.KとVit.Eそれぞれの抗動脈硬化作用（弾性線維への作用）

従来から我々は各結合組織成分(glycosaminoglycan, glycoprotein, collagen, elastin) を分画して、各画分へのコレステロールとカルシウムの沈着を調べている。この方法を用いると心筋梗塞患

者の冠状動脈におけるコレステロールとカルシウムの分布は対照（慢性アルコール中毒患者）と異なり、主にエラスチンに沈着していることが解明された。また、この方法をもちいるとカルシウム沈着を伴った動脈硬化モデルでは上記患者と同様に、コレステロールやカルシウムはエラスチンに沈着していること、さらに抗動脈硬化作用を有する薬物(カルチトニン、エラスターゼ、Vit.E誘導体)はコレステロールのエラスチンへの沈着を抑制することも解明できた。

さらに、各種ラットにビタミンD<sub>2</sub> (Vit.D<sub>2</sub>) 単独投与またはVit.D<sub>2</sub>投与とコレステロールを主に含有する動脈硬化食で飼育してカルシウム沈着を伴った動脈硬化を誘発した。その結果、本モデル誘発には性差、加齢、飼料の影響があることを認めた。すなわちVit.D<sub>2</sub> (約2 x 10<sup>5</sup> IU/kg体重) を実験開始4日間経口投与、6週間後動脈へのカルシウムとリンの沈着を調べた。また、上述のごとく、動脈各結合組織成分へのカルシウムとリンの沈着を調べ、また、各結合組織成分に存在したカルシウムとリンの総和も算出した (Fig. 1)。その結果、動脈に沈着したカルシウムとリン含量の大小関係は6ヶ月齢雄性=雌性>7週齢 雄性>雌性の差があること、この含量が増加するとエラスチンに主に分布し対照と異なる分布すること、さらに、動脈硬化食飼育によりカルシウムとリンの沈着は促進されることを明らかにした。従って、この動脈硬化モデルでは動脈エラスチンへのカルシウムとリンの沈着が促進し、この沈着には加齢と雄性と高脂肪食(動脈硬化食)が促進因子であり、若年と雌性は抑制因子であると考えられる。さらに、Jieらは閉経した女性で血清Vit.Kレベルの低い場合には動脈の石灰化が進むことが報告され、Vit.Kは動脈の石灰化を抑制すると推測される。

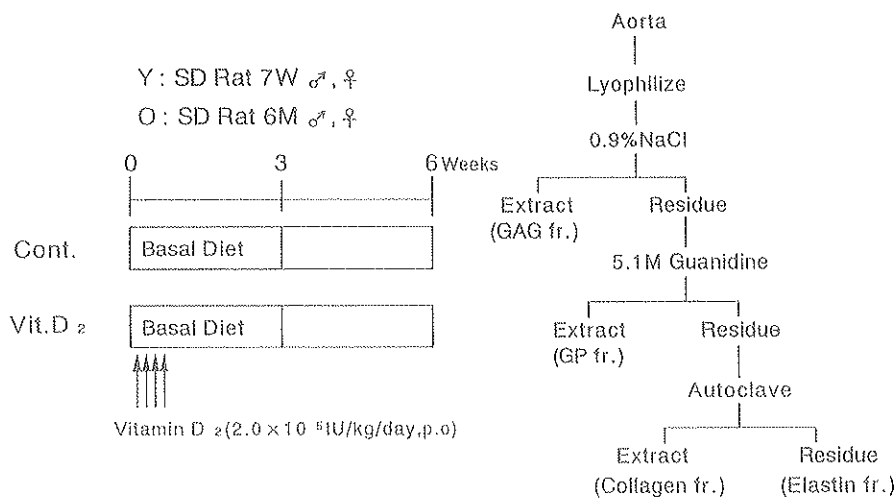


Fig.1 Experimental Schedule and Procedure

これらの実験結果や報告から、この動脈硬化モデルにおいて女性ホルモン (Estradiol) とVit.K<sub>2</sub>の作用を比較した。実験方法は上述と同様であるが、Estradiolはヒト常用量(83ug/kg体重)、Vit.K<sub>2</sub>はヒト常用量の100倍を投与した。その結果、EstradiolとVit.K<sub>2</sub>には動脈や動脈エラスチンへのカルシウムやリンの沈着を抑制することが認められた (Vit.K<sub>2</sub>のこの作用は報告済み) (Fig. 2)。EstradiolとVit.K<sub>2</sub>の作用機構を<sup>45</sup>Caを用いてしらべたところ、Estradiolは動脈でのカルシウムの生合成を抑制する作用機構が認められたが、Vit.K<sub>2</sub>はこの作用機構と異なることを明らかにした。

一方、我々は消化性潰瘍治療薬 (Teprenone, Plaunotol, Gefarnate) にVit.Eと類似の脂質ラジカルスカベンジャー作用のあること、このことが薬物の生理活性の一要因となっていることを報告した。同様の手法で消化性潰瘍治療薬やVit.Eと構造類似性のあるVit.K<sub>2</sub>の脂質ラジカルスカベン

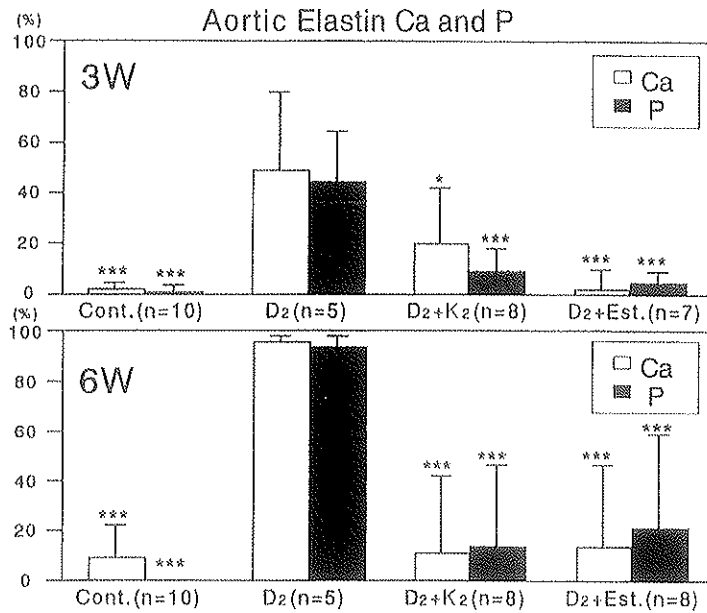


Fig. 2 Comparative Effects of Vit.K<sub>2</sub> and Estradiol on Calcium and Inorganic Phosphorus Contents in the Aortic Elastin Fraction Obtained from Experimental Calcinosis

ジャー作用を検討した。その結果、Vit.K<sub>2</sub>にはVit.Eとは異なる形式であるが類似の脂質ラジカスカベンジャー作用があることを認めた。そこで、前述Vit.D<sub>2</sub>と動脈硬化食で飼育して動脈や動脈エラスチンにカルシウムとコレステロールの沈着したモデルを用い、Vit.K<sub>2</sub> (100mg/kg体重)とVit.E (40mg/kg体重)の作用を比較した。これらは共に動脈や動脈エラスチンへのコレステロールの沈着を抑制する傾向がみられ、Vit.K<sub>2</sub>とVit.Eは動脈や動脈エラスチンへのカルシウムとリンの沈着を抑制することを明かにした (Fig. 3)。動脈をはじめ軟部組織へのカルシウムやリンの沈着機構は不明であるが、Vit.K<sub>2</sub>とVit.Eは脂質ラジカスカベンジャー作用を有することから、この抗動脈硬化作用の一要因はラジカスカベンジャー作用と推測した。

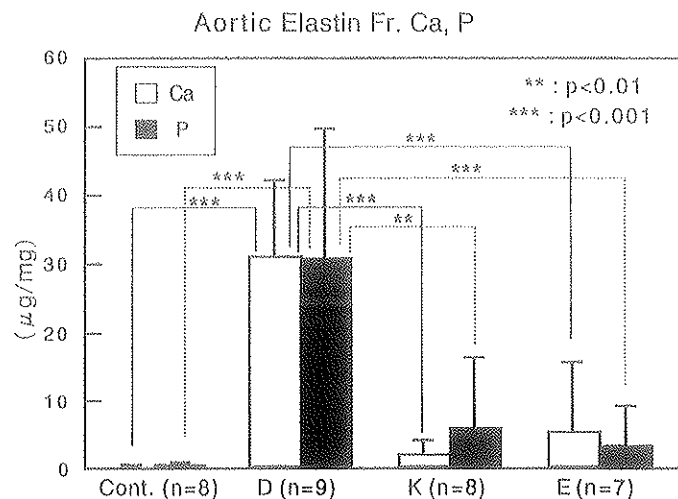


Fig.3 Comparative Effects of Vit.K<sub>2</sub> and Vit.E on Experimental Arteriosclerosis

#### 4. カカオポリフェノールの抗動脈硬化作用 (弾性線維への作用)

ラジカスカベンジャー作用のあるカカオポリフェノール (CMP) がVit.Eと類似の抗動脈硬化作用を有することが類推されるので、Vit.D<sub>2</sub>とVit.E欠乏 (正常の約1/100) かつ高脂肪食で飼育す

ると共にカカオポリフェノールを0.5%含有飼料で飼育して、このポリフェノールの作用を検討した。カカオポリフェノール添加飼料で飼育すると血清リン脂質を上昇させ、血清過酸化脂質を低下させる傾向以外、血清脂質に対し影響は認められなかった(Fig. 4)。しかし、カカオポリフェノールは動脈のカルシウムの沈着を有意に抑制し、コレステロールの沈着を抑制する傾向が認められた(Fig. 5)。さらに、動脈エラスチンでのカルシウムとリンとコレステロールの沈着は共に有意に抑制された(Fig. 6)。従って、カカオポリフェノールは動脈弾性線維へのミネラルや脂質沈着を特異的に抑制することが認められた。さらに、老化にともない動脈をはじめ軟部組織にはカルシウムが沈着しやすくなるため、カカオポリフェノールは老化にともなう代謝異常を改善する作用もあると期待される。また、Vit.E欠乏では動脈およびエラスチンへのカルシウムやリンの沈着がVit.E正常時より増加していること、カカオポリフェノールにはVit.KやVit.Eと同様にラジカルスカベンジャー作用の報告があること、これらからカカオポリフェノールの抗動脈硬化作用は含有カカオポリフェノールのラジカルスカベンジャー作用が寄与している可能性が推測される(Fig. 7)。

以上から、カカオポリフェノールを含有するカカオマスにはココアの機能性食品として寄与する因子を含み、また、老化を防止する因子も存在すると推測される。

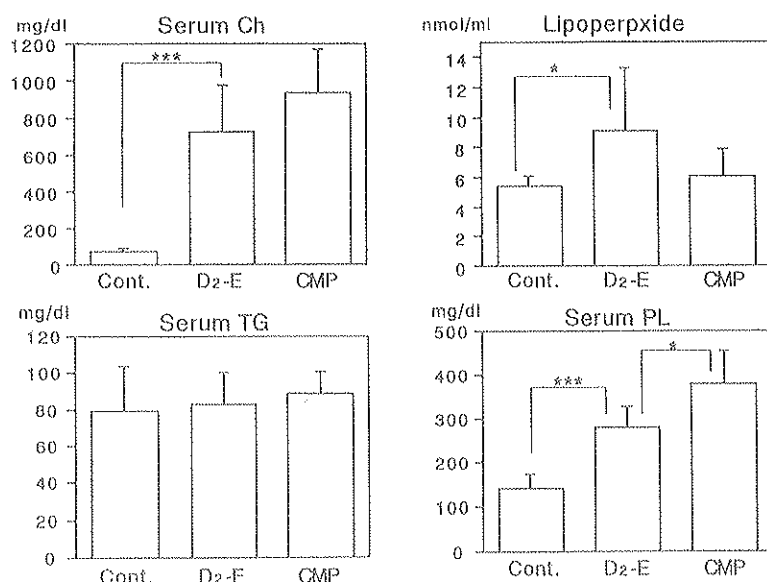


Fig.4 Effect of CMP on Serum Lipids from Experimental Arterioscleroses

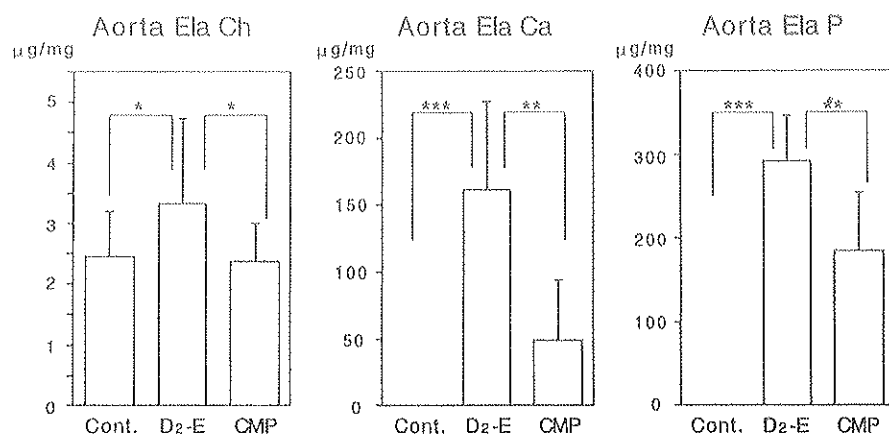


Fig.5 Effect of CMP on Hh, Ca and P in Aorta from Experimental Arteriosclerosis

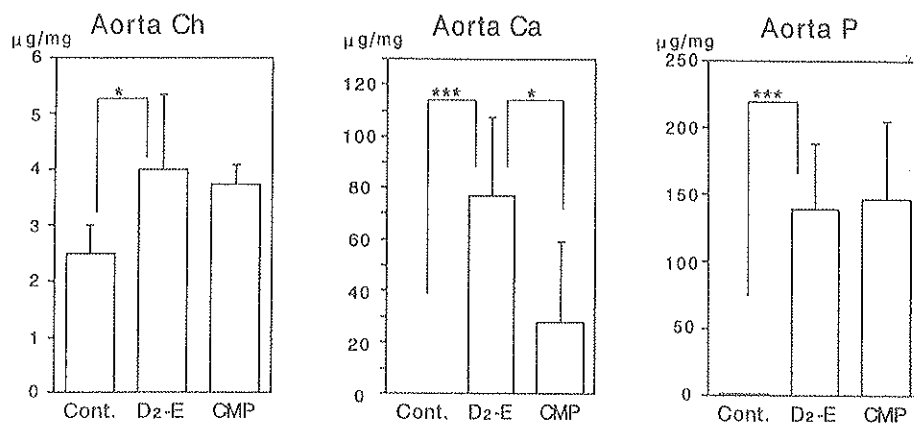


Fig.6 Effect of CMP on Hh, Ca and P in Aortic Elastin from Experimental Arteriosclerosis

Effect of CMP on Experimental Arteriosclerosis Induced by Vitamin D<sub>2</sub> with atherogenic Diet

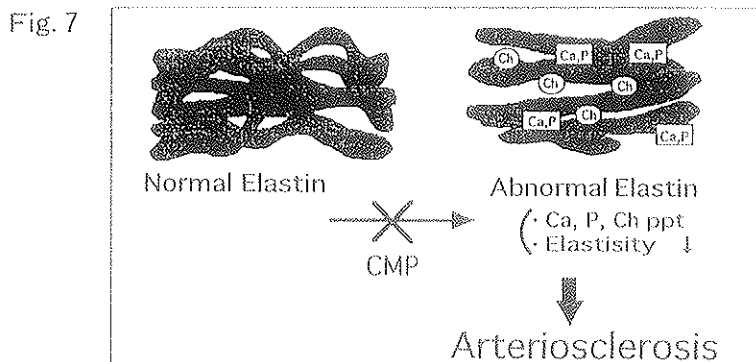
Summary:

The effect of CMP on Ca, P and Cholesterol levels in the aorta and aortic elastin fr. obtained from experimental arteriosclerosis induced by Vitamin D<sub>2</sub> with atherogenic and Vit.E deficient diet of male rats was investigated.

CMP inhibited the increase in the aortic Ca or in the elastic Ca, P and cholesterol induced by the treatment. The effects of CMP was similar to that of radical scavenger of Vit.E and Vit.K<sub>2</sub>

It may be suggested that CMP suppressed experimental arteriosclerosis induced by the treatment. CMP might have a usefulness for the prevention of arteriosclerosis with calcification.

CMP : Aortic elastin Ca : ↓  
P : ↓  
Cholesterol (Ch) : ↓



参考文献：

- 1)長谷川元治他：動脈硬化の病理—特にカルシウムとの関連—. Clinical Calcium 1:20-26
- 2)Seyama, Y. et al:Basic study on non-delipidemic fractionation of aortic connective tissue of human and experimental atherosclerosis. Jpn.J.Clin.Chem. 19:53-61(1990).
- 3)Jie, k. -S.G. et al:Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. Atherosclerosis 116:117-123(1995).
- 4)Seyama, Y. et al:Effect of vitamin K<sub>2</sub> on experimental calcinosis induced by vitamin D<sub>2</sub> in rat soft tissue. Internat. J. Vit. Nutr. Res.66:36-38(1995).

瀬山 義幸 (星薬科大学教授)

昭和42年星薬科大学薬学部卒業。47年東京薬科大学大学院博士課程修了。星薬科大学助手、講師を経て58年同助教授。平成8年同教授。日本動脈硬化学会評議委員。日本結合組織学会評議委員。薬学博士。