

ココアの老化抑制効果 —カカオの高齢者への応用の可能性—

間藤 卓（埼玉医科大学総合医療センター高度救命救急センター）

これまでの経過

我々は、高度救命救急センターという特に高度な救急医療および集中医療を行う場において、偶然、ココアやチョコレートの摂取をきっかけに重症患者が回復した、という症例を経験し、以来カカオに注目し、その機能性について検討することとなった（この経過の詳細については、以前チョコレート・ココアシンポジウムで発表した）。

このような臨床の現場でカカオの効果を検証することは容易ではない。そこでまず、経管栄養（管を使って胃や腸に食物を流し込む）や流動食などにも添加しやすいココアを主に用い、希望する患者にココアを通常の食事に一日あたり1～3杯分添加し、その後の経過を虚心に観察することを行った。また、興味深い現象が現れた場合は、さらに動物実験および細胞実験によって検証する方法をとってみた。

その結果、当初、予想もしなかった、便秘改善、便臭低減、亜鉛吸収促進などの効果を見い出すことができ、さらに初めに経験した重症患者の経過を説明すると思われる、カカオの創傷治癒促進、抗LPS（細菌毒素に対する耐性増強）、血流改善効果などについても、その有効性を検証することができ、現在さらに詳しくその機序などを検討している。

さらにカカオのもつ抗菌効果についてさらに検討をすすめ、杏林大学感染症学教室などと共に、臨床における抗ピロリ菌効果の検証なども行っており、当初の見込みとは大きく異なり多方面の研究が展開されることとなっている。

正直これは嬉しい誤算であった。

また誤算と言えば、ココアは、新規の薬剤の治験とは異なり、食品／嗜好品として人々に長年にわたって愛用されており、また最近は健康食品としても好感をもたれていること、さらに飲んだことがないという人は皆無であるため、アレルギーなどの問診も行いやすい点も、これらの研究を進めるための重要な利点となっているようだ。

高齢者と救命救急センター

高齢者を疾患を対象とする老人医療は、一見、救急医療と対極的に位置するかにみえる領域である。が、実は決して我々の日常の医療と無縁ではない。むしろ非常に密接な関係がある。

なぜなら、

第一に、すでに日本では65歳上の人口が20%近くを占め、さらに今後その比率は上昇していく（2030年には、約30%以上）ことはほぼ確定的。その中で、生活習慣病などの内因性の疾患はもとより、外因性の疾患、たとえば、高齢者の方の交通事故など、高齢者の比率が、救命救急センターにおいても増加の一途を辿っていること。

第二に、若年者に比較して高齢者の方の場合、どうしても治癒、回復が遅れる傾向にあり、罹病期間や在院日数が、若い人に比べて長期化しがちであること。

第三に、入院中の持病の悪化やあらたな合併症の出現の出現頻度が、高齢者において高い傾向にあること。とくに問題となるのが、在院中の痴呆（認知症）の発生・進行である。

外界からの刺激が少なく、薬物や鎮静剤などの使用と相まって、昼夜の変化が乏しく、日夜を問わず治療が続けられる救命救急センターや集中治療室に収容されると、高齢者でなくても、睡眠が障害されたり、気分の変調がおこりやすく、自分の居場所や、目付がわからなくなることは良くおこることである。一般にこれらの状態は、（適切な用語とは思われないが）ICU症候群などと呼ばれていて、とくに高齢者ではその傾向が強く、本来の治療の差し支えになることが希ではない。

さらに高齢者においては、転院先の病院が限られたり、帰宅に際して家族の受け入れ態勢が整わない、一人（または連れと2人）暮らしなど、せっかく治癒軽快しても、その後の生活に社会的な問題が障害となることがあるなど、当センターに限らず、今後の救命救急センターにおいては、重症患者の治療とともに、高齢者の医療にたいする知識、ノウハウの確立が、重要な課題となっているのである。

カカオ効果の高齢者への応用

さて我々の見いだしたカカオの効果は、多様な年齢層の重症患者を診療する過程で見いだされたものであるが、翻って老人医療を考えると、意外にも容易に応用が可能と思われるものが少なくない。

まず便通改善効果や便臭低減効果は、腸管の運動が低下しがちな高齢者においても、その効能が享受できる重要な効果と思われる。また長期臥床の方は、排便に支障を来することが多くその場合でも便の性状を改善することは大きな利点となる。すでに上川病院（東京都八王子市）などの協力のもと、老人病棟におけるカカオの便臭低減効果などが検討を行い、有望な結果が得られつつある。

また創傷治癒促進効果や抗LPS効果などは、創傷の治癒が遅延しがちで褥瘡や免疫力の低下しがちな高齢者においては、とくに利用すべき効能と考えられるし、たとえ創傷がなくても四肢末梢の血流改善効果は、末梢循環の低下しがちな高齢者にとって有用な効果である。本邦において高齢者に高い比率をしめるピロリ菌保菌者においては、除菌の効果を高めたり副作用を低減させる可能性があるだけでなく、たとえ潰瘍がなくても、ココア愛飲は望ましい習慣となる可能性が高い。

抗酸化と老化

さてカカオの効用というとカカオポリフェノールによる抗酸化能がよく知られている。そもそもポリフェノールの抗酸化作用は、フレンチパラドクス（フランス人はフレンチのような脂っこいものを食べているにも関わらず、動脈硬化が少ない）の疫学的研究に端を発し、赤ワインのポリフェノールがその理由とされたところから始まっている。そして同様にフレンチで必ずといってよいほど供されるチョコレートも同様にポリフェノールを多量に含み、その一助となっていると考えられる。

一方、生物の老化の進行と、酸化は非常に密接に関係していることが近年明らかとなりつつあり、過剰な酸化を抑制することで、老化（変化）の進行を遅らすことができる可能性について現在研究

が進められているが、ポリフェノールは経口にて摂取可能な抗酸化物質の一つであり、その摂取により、体内で酸化作用を抑制すること（＝抗酸化能）が期待できる。

すでにカカオ・ポリフェノールにおいても、体内でLDLの酸化を防ぐ能力が証明され、実験的には、カカオポリフェノールの摂取によりアテローム性動脈硬化の進行を抑制できることが報告されている。

脳の血管の老化

カカオの研究を進める過程で、いろいろな文献を勉強するうち、筆者は、救命センターでも問題となっている高齢者の老人性痴呆（適応障害）にも、ココアなどカカオ成分が効果を発揮するのではないかと、というアイデアを持つに至った。という立派であるが、実は、老人は甘いものが嫌いという私の勝手な先入観を裏切って、多くの高齢者がココアの飲用を楽しみにしており、さらにココアを飲む時の生き生きとした表情が忘れられない、というやはり臨床の現場の体験がこの研究の大きな動機となっている。

老人性痴呆と血管障害

さて老人性痴呆（最近は適応症とよばれる）といっても単一の障害ではなく、いろいろな要因が作用している。しかし非常におおざっぱに分類すると、アルツハイマー病と、脳血管性痴呆の2種類がある。アルツハイマー型は、神経細胞自体の変性が原因となっている（と想定されている）のに対して、脳血管性痴呆は、その名の通り、脳出血、脳梗塞、あるいは動脈硬化など、脳の血管が障害された結果として脳の神経細胞が死んだり、死なないうちでも神経細胞への十分な循環が維持出来ないために現れる痴呆症である。

前者の予防、進行阻止は現在のところなかなか困難なようだが、後者の血管性の場合なら、すべてとはいかないが現在の医学をもってしても多少の工夫の余地はある。とくに粥状硬化と同じく脳の動脈の硬化病変にも、ポリフェノールを初めとするカカオの成分が有効であるなら、臨床的にも、老人性痴呆の抑制や改善への見込みが生まれることとなる。

しかしこの仮説には残念ながら若干無理がある。

一般にはあまり知られていないことだが、実は動脈硬化といわれる病態も一種類ではなく、ポリフェノールなど抗酸化作用を持つ食品の有効性が明らかとされるのは、動脈硬化のなかでも、比較的太い動脈におこる、粥状硬化といわれる種類のものなのである。もちろんこの粥状硬化は重要な動脈硬化で、この粥状硬化性病変により、心臓の冠動脈に心筋梗塞が起こったり、大動脈に大動脈解離などの疾患が発症することになる。この粥状硬化の機序を簡単にいえば、高血圧、高脂血症などが続くと、血管の壁の内部に酸化LDLなどが浸潤してしまい、それを処理するためにマクロファージが血管壁内に侵入し、それを処理するために泡沫化した結果、血管壁が肥厚／脆弱化そして閉塞するのがその病態である。

脳の血管の特異性

ところが脳の血管は、脳血液関門（blood-brain barrier）を初めとして他の臓器とは異なる特性をいろいろ持つことが知られている。その一つとして、脳の実質内、つまり神経細胞や他の細胞がみっちりつまった部分に張り巡らされ、物質の出入に重要といわれる太さ（直径：30～100 μ

(1mmの1/1000の長さを表す単位としてつかわれる))の血管(細小動脈)には、典型的な粥状硬化と呼べるような変化は起こらない、というのはこのような血管壁内には、マクロファージが侵潤しないのである。であるなら、カカオが粥状硬化を抑制するのと同様の機序による効果は、脳の細い動静脈においては期待できないことになる(むしろポリフェノールがもつ他の作用、たとえば血液がサラサラになる効果(今もって筆者はこの機序がよく理解できていないが)などにより、硬化した血管でも血液の流れが良くなったりする効果が現れる可能性は否定できないが)

では、脳内の細い血管には、カカオは無効なのであろうか…。

そう結論を下すのは早計である。

なぜなら、そのような血管には、マクロファージの侵入による粥状硬化病変の形成はない代わりに、マクロファージに近縁な細胞がもともと常在し活躍しているのである。

この細胞は、通常Mato細胞(またはMato's FGP cell)とよばれている。Mato細胞はその名の通り、間藤方雄らが1970年代に脳内のカテコラミン代謝を検討していた過程で偶然、発見したものである(ちなみに発見者は筆者の父である)。

Mato細胞

このMato細胞は、脳実質内の血管の血管基底膜と正常膠細胞の限界膜の間に位置し(図1)、胞体に多数の顆粒(ライソソーム)を持つ特徴的な構造(図2)は、盛んな活動性を予想させ、脳の物質代謝に重要な役割を果たしていると考えられている(図3,4:詳しくは間藤らの総説を参照されたい)。

図1 Mato細胞の存在様式

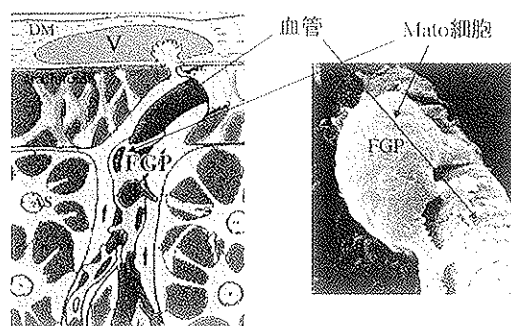


図2 電子顕微鏡で観察したMato細胞

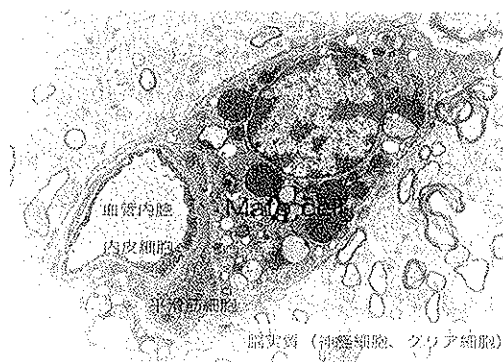


図3 Mato細胞の機能

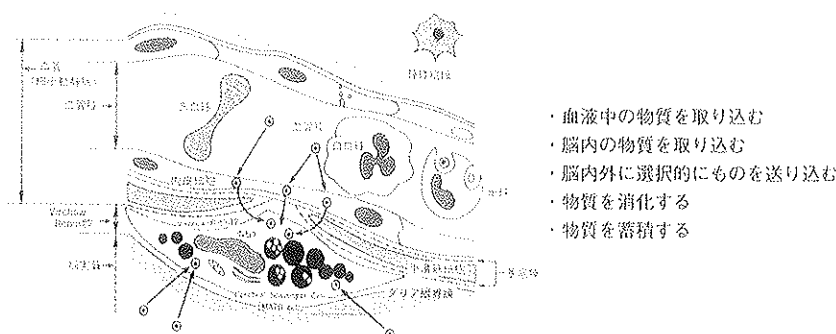


図4 Mato細胞の定義

1. Situated in the Virchow Robin space
2. Contain a lot of inclusion bodies with Autofluorescence and hydrolytic enzymes.
3. Marked uptake capacity for endo- and exogenous materials
4. Act as a part of the blood-brain barrier
5. Provide with epitopes of macrophage lineage including scavenger receptor for oxidized LDL.
6. Arise from leptomeningeal tissue
7. In aging, change into large foam cells and compress the adjacent vascular wall.

このMato細胞は、若い動物（ヒトを含めて）においては、多数の顆粒は酵素などで充実した形態を示し、何と言うか、見るからに若々しい様子を見せている。ちなみにこれらの顆粒は、多量の酵素をふくみ、血管から侵入する物質の処理や、脳実質内で生じた老廃物の処理を行っていると考えられている（図5A）。

一方、老齢の動物においては、長年の細胞活動の結果か、（処理しきれなかった？）異物あるいは余剰物質が多量に蓄積し、他方、酵素などの含有は減少するため、この顆粒（ライソソーム）は、蜂の巣かレンコンの断面のような形態になるとともにその大きさが大きく膨化している。さらにこのような多数の膨化した顆粒を細胞内に蓄える結果、Mato細胞自体が幼弱な時と比して数倍に巨大化することもある（図5B）。このようなふくれた胞体により血管内面に不規則な隆起を生じることもあり、そして最後には隆起により血管腔の著しい狭小化を招くことが明らかになっている（図6）。

つまり老化に伴いMato細胞の機能が低下すると、血管→脳実質内への物質の移動の障害および脳実質内の変性物や老廃物（たとえば20才以降日に数万個ずつ死んでいくといわれる神経細胞）の処理能力が低下することで、神経細胞の健全な活動に影響を与えるだけでなく、このような血管内腔への突出／狭小化が、脳実質内の血流に大きな影響をあたえ、結果的に神経細胞が影響を被ることは、容易に想像できる。見方を変えれば、脳の実質内における細い血管においては、太い血管における粥状硬化のような変化は来さない代わりに、Mato細胞の変化が、それに類似する変化を起こしていると言えなくもない。

また研究を進めるうえでは、脳の機能を論じるうえでMato細胞の変化は、無視できないものであると同時に、その形態変化は脳の微小循環の加齢変化のよい指標となる可能性を有する。

図5 Mato細胞の経年変化

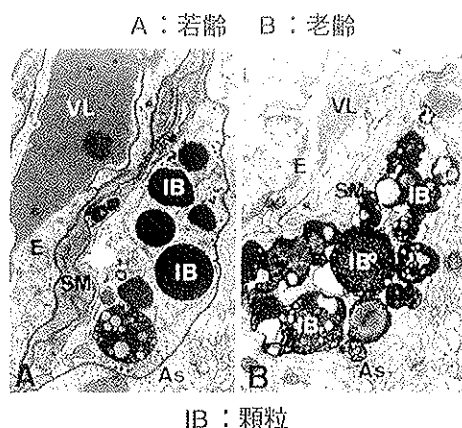
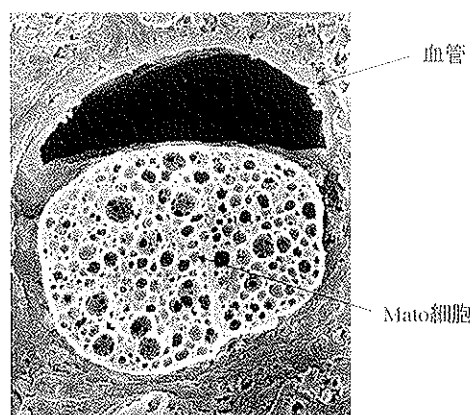


図6 血管を圧迫するほど腫大したMato細胞



カカオとMato細胞

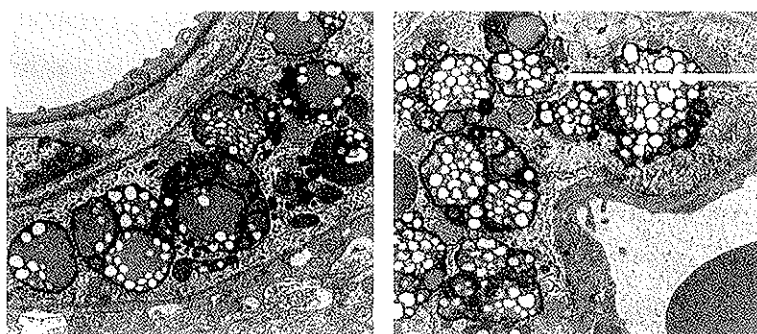
そしてもし、ココアを含有した飼料で長期間飼育した動物におけるMato細胞の変化が、通常の飼料により飼育した動物のMato細胞と比して、軽微であれば、ココアは脳の血管の加齢変化を、ある程度、抑制していると言って良いことになる。このような考えのもと、我々は現在、鋭意実験を行っている。

図7に示したのが、その結果の一部である。図7Aのココア含有飼料により飼育したラットの脳においては、Mato細胞の顆粒の泡沫化や血管壁の変化を初めとして、図7Bと比して、明らかに変化が少ないと思われるがどうであろうか。もちろん、この形態変化の差が、直ちに脳の老化抑制に結びつくとも考えるのは早計であろうし、その結果のもたらす事の重大性から安易な結論は控えなければならないが、我々としてはかなり有望な感触を持っている。

図7 老化ラットのMato細胞

A: ココア (+)

B: ココア (-)



85週令のウィスターラット

より適切な摂取量、期間の決定や作用機序の解明など、今後引き続き多面的に検討を進めていく必要があるのは当然であるが、なにはともあれ、これをお読みになった方々が、実際にココアをお飲みになりその効果を実感していただければ、それにまさる検証はない。

Mato細胞に関する代表的な参考文献

Mato M., et al. Involvement of specific macrophage lineage cells surrounding arterioles in barrier and scavenger function in brain cortex. Proc Natl Acad Sci USA 93 : 3269-3274, 1996