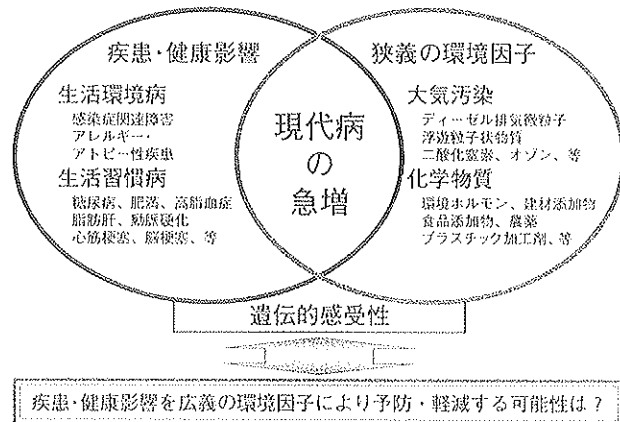


生活習慣病・生活環境病に対する カカオポリフェノールの効用

高野 裕久 (独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域長)

近年、生活習慣や生活環境の変化が、疾病構造に大きな変化をもたらしている。たとえば、食環境や生活習慣の変化により、いわゆる生活習慣病やそれにかかる医療費は激増している (図1)。代表的な生活習慣病である糖尿病・高脂血症・高血圧・高尿酸血症等は、他の生活習慣病との合併も多く、近年話題となっているメタボリックシンドロームの一要因として動脈硬化性疾患の発症・進展に深く関わっている (図2)。メタボリックシンドロームは、生活習慣・生活環境を背景に進展し、現代人のquality of life (QOL) を大きく左右する病態とも考えられる。

図1 研究対象とする疾患・健康影響と環境因子



生活習慣病・メタボリックシンドロームと密接に関連する糖尿病は、遺伝や不適切な生活習慣によって発症し、インスリンあるいはインスリンの作用不足により発現する疾患である (図3)。インスリンの機能が不足することにより高血糖等の代謝異常が持続し、種々の合併症が引き起こされる。代表的な合併症として視力障害・腎臓障害・神経障害・大小の血管障害等があげられるが、症状が重篤になれば、失明・透析・四肢の切断や死に至ることさえある、恐るべき病態とも考えられる。現在、わが国では、約690万人が糖尿病を罹患していると推計され、約1600万人がその予備軍とも

図2 メタボリックシンドローム

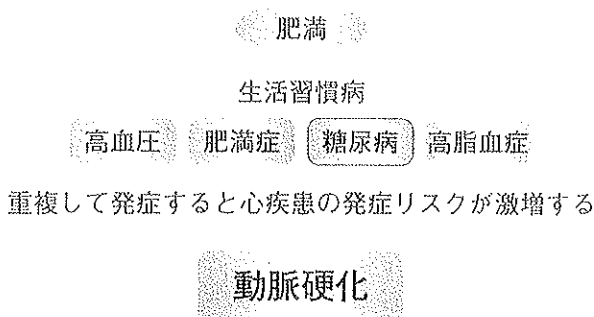
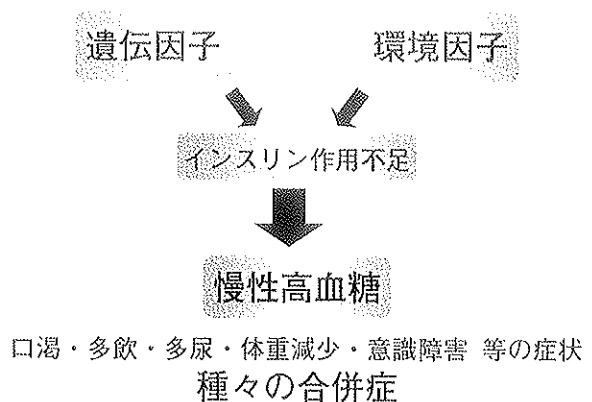


図3 糖尿病とは



考えられている。糖尿病に関する医療費も患者数の増加と共に年々増加しており、国民医療費に占める糖尿病関連医療費の割合も増加の一途にある。

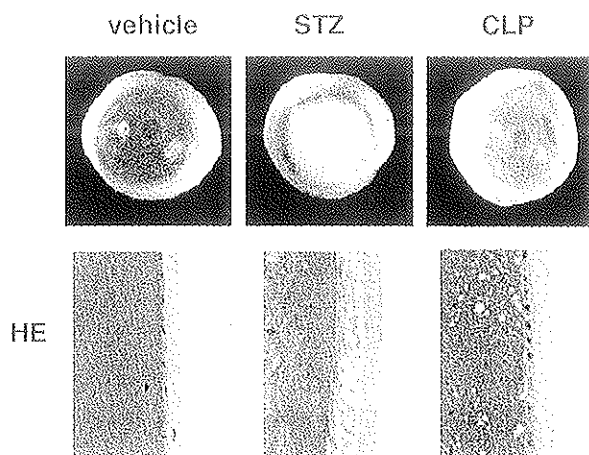
糖尿病の発症や進展には酸化ストレスが関与している。実験的に酸化ストレスが糖尿病を発症させる可能性がある一方、持続する高血糖状態等によって、細胞内代謝異常が引き起こされ、血管内や各臓器中で終末糖化産物 (Advanced glycation end products:AGE) や過剰の酸化ストレスが引き起こされる。

一方、植物に含まれるポリフェノールに抗酸化作用があることは *in vitro*・*in vivo* の試験によって多数の報告がある¹⁾。特に、カカオにはカテキンやエピカテキンとその重合体であるプロシアニジンB2 (2量体)、プロシアニジンC1 (3量体)、シナムタンニンA2 (4量体) のようなポリフェノールが豊富に含まれていることが知られている²⁾。これらのカカオポリフェノールは強い抗酸化活性を有し、多彩な生理機能への作用が報告されているため、糖尿病に対する有効性も期待される。本研究では、I型及びII型糖尿病モデルを用いて、カカオポリフェノール経口摂取の有効性を検討した。

【I型糖尿病モデルに対する有効性】

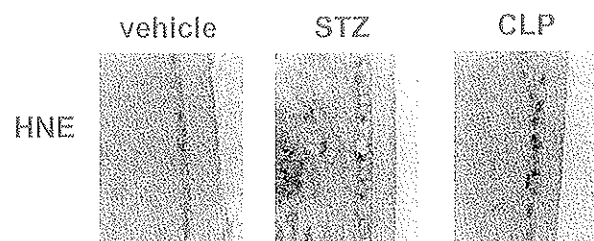
I型糖尿病は膵臓のβ細胞が破壊されることによって発症し、絶対的なインスリン欠乏を基礎とする病態である。ラットにストレプトゾトシン投与することによりI型糖尿病の病態が発現し、投与10週間後には白内障の発症も誘導される。これに対するカカオポリフェノール摂取の効果を検討した³⁾。0.5%カカオポリフェノールを添加した飼料を10週間に渡り摂取した群においては、対照飼料摂取群 (AIN-76) と比較して血糖や尿糖の有意な上昇抑制効果は認められなかった。しかし、カカオポリフェノール添加飼料摂取群では、対照飼料摂取群に比較し、水晶体の肉眼的白濁・組織学的変性や肥厚化等が顕著に抑制され、白内障の病態は総じて改善していた (図4)。また、対照食摂取群と比較すると、カカオポリフェノール摂取群では、水晶体における過酸化脂質の生成が抑制され (図5)、血中の過酸化脂質のレベルも有意な低値を示した。以上より、カカオポリフェノールが、その強い抗酸化活性により、白内障の病態軽減に寄与していることが示唆された。

図4 白内障に対するCLPの効用



N. Osakabe et al. Exp Biol Med., 229:(2004)33-39

図5 水晶体の組織的变化



N. Osakabe et al. Exp Biol Med., 229:(2004) 33-39

【Ⅱ型糖尿病モデルに対する有効性】

Ⅱ型糖尿病はインスリン抵抗性の増大とインスリン分泌の低下等によって生じる相対的インスリン作用不足による病態と考えられている。その発症には、遺伝因子とともに、過食・運動不足・肥満・加齢・ストレスなどの環境因子が関与しているともいわれている。食生活を含む生活習慣の欧米化や変貌とともに、年々患者数は増加しており、早期の治療と予防対策の確立が非常に重要である。

過食・肥満・糖尿病をきたすⅡ型糖尿病の自然発症モデルであるdb/dbマウスとそのコントロールマウスであるdb/+mマウスを用い、カカオポリフェノール経口摂取の効果を検討した。0.5%または1.0%カカオポリフェノール添加飼料、もしくは、対照飼料（AIN-93）により、動物を3週間飼育し、定期的に血糖および尿糖を測定した。それぞれのマウスの系統で、対照飼料摂取群及びカカオポリフェノール添加飼料摂取群の間に体重や摂食量の差は認めなかった。成長に伴い、経時的にdb/dbマウスの血糖は上昇したが、カカオポリフェノール添加飼料摂取群では、対照飼料摂取群に比較し、血糖の上昇は抑制された（図6）。同様に糖尿病の病態にもなって上昇する血中の糖化タンパク（フルクトサミン）も、カカオポリフェノール1.0%添加飼料摂取群で有意に軽減していた。また、db/dbマウスの対照飼料摂取群では、腎臓重量の増大や糸球体の肥大が観察されたが、カカオポリフェノール添加飼料摂取群ではこれらの変化は抑制されていた（図7）。さらに腎臓病理切片

図6 血糖の推移

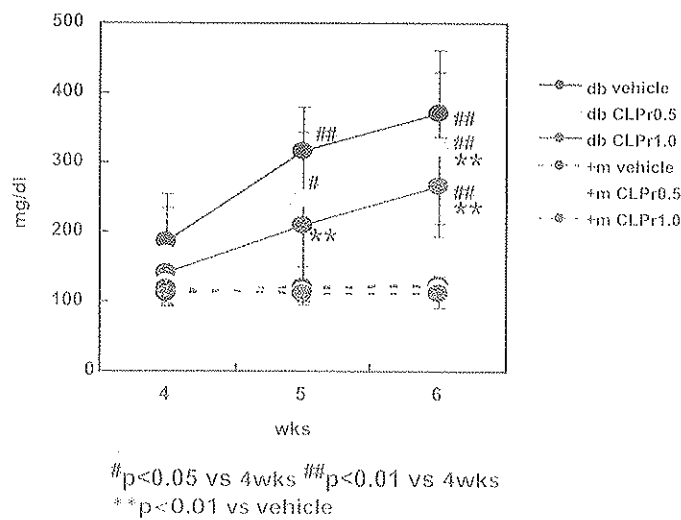
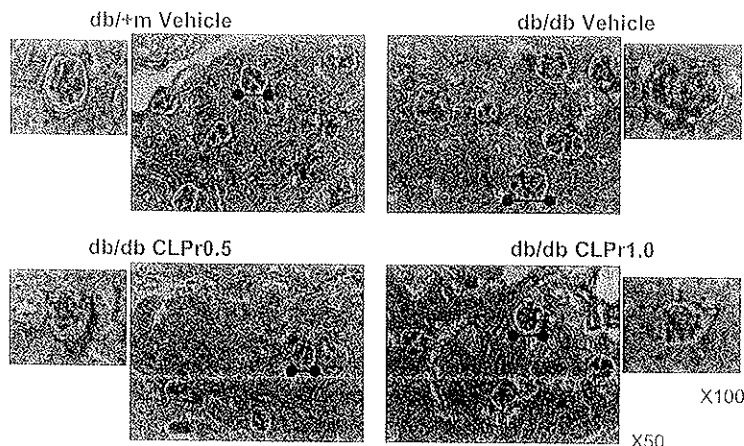


図7 腎臓の病理学的変化



を8OH-dG・ヘキサノイルリジン・ヒドロキシノネナールという酸化ストレスマーカーに対する抗体を用いて免疫組織学的に検討した結果、db/dbマウスの対照飼料摂取群においては強い陽性像が認められたが、カカオポリフェノール添加飼料摂取群においては陽性所見が顕著に軽減していた。同様にAGE産生についてカルボキシルリジンとピラリンに対する抗体を用いて免疫組織学的に検討した結果、db/dbマウスの対照飼料摂取群には、特に、近位尿細管に沿って陽性像が強く観察されたが、カカオポリフェノール添加飼料摂取群では、陽性所見が顕著に軽減していた。総じて、カカオポリフェノールを食事に混じて摂取することにより、腎臓における酸化ストレスの発生とAGE生成が顕著に抑制されることが確認された。以上より、I型糖尿病と同様に、II型糖尿病においても、カカオポリフェノールが、その強い抗酸化活性により、糖尿病における血糖上昇や腎臓合併症の進展の抑制に寄与している可能性が示唆された。

【結論】

カカオに含まれるポリフェノールは、糖尿病の発症を遅延し、合併症をも軽減する可能性があることが示唆された。

- 1) Scalbert A., *et al.* Crit Rev Food Sci Nutr 45:287-306, 2005
- 2) Natsume M., *et al.* Biosci Biotechnol Biochem 64:2581-2587, 2000
- 3) Osakabe N., *et al.* Exp Biol Med 229:33-39, 2004