

# チョコレートと健康 ～血管生理と更なる保健効果について～

シーザー G フラガ

(カリフォルニア大学栄養学分野教授・ブエノスアイレス大学物理化学教室教授)

## はじめに

昔、メキシコおよび中央アメリカの現地民は、ココアを、食品としてだけでなく医薬品としても使用していた。私たちは、ココアやチョコレートを嗜好品として楽しんでいるが、彼らにとっては、あくまでもおいしい食事として最も重要なものであった。

栄養学者としての私たちの関心は、食品と健康の関係を見極めることにある。つまり、その食品が栄養を与えることができるのかどうかということである。チョコレートは、健康に効果をもたらすとも言われているが、同時に、健康に悪いとも言われてきている。

ではチョコレートは、一般的な病気や特に心臓血管疾患にとって、“友だち”と言えるのか、それとも“敵”なのか。

## 高血圧症

まず、望ましくない心臓血管の病状、および数多くの病的状態を招く大きな要因としての高血圧症に焦点を当てる。

高血圧症は、糖尿病・腎臓・眼の病気・脳卒中・メタボリックシンドローム・肥満・心臓血管疾患に関係する。脳卒中の場合は原因であり、心臓血管疾患の場合は病気の原因となると同時に結果にもなりえる。

高血圧症は、基本的に140mm Hgを上回る収縮期血圧または90mm Hgを上回る拡張期血圧に関係する。世界には6億人の高血圧症患者がいるが、そのうち約3分の1の人が血圧をコントロールできない (Wolf-Maier et al, 2004)。自分の血圧をコントロールできていない多数の高血圧症患者が、最終的に血圧を下げられるようにするためには、高血圧症に対する非常に効果的な薬物療法を受ける以上に、ライフスタイルを変えること、つまりより良い食事を摂ること (より多くのフルーツや野菜を摂取する、アルコール・塩分の摂取を控えるなど) や、運動量を増やすこと、喫煙量を減らすことなどが極めて重要である。

しかし、私たちは高血圧症その他の病気と戦うための有効な手段として、ヘルシーフードに関心を寄せていて、ココアとチョコレートの重要性に注目している。心臓血管疾患や高血圧症・癌・糖尿病・炎症性腸疾患・神経系疾患等の数多くの慢性病が、より高いレベルの酸化ストレスに関係していることを示すデータがある。そして、抗酸化物質には、これらの病気の発生を防止し、その結果を改善する保護効果がある。ヒトがココアを摂取することと、カカオの成分がもたらす抗高血圧効果および抗酸化作用とを結び付けてみる。興味深いことに多くのポリフェノールとカカオフラバノールは、生体内で疾病と戦う上で潜在的に有効な、酸化防止効果を発揮する。

## 健康効果と生物学的経路

ココアフラバノールの酸化防止効果は、その化学構造によって裏付けられている。

フラボノイドの1つであるフラバノールは、ヒドロキシル基を有するA、B、Cの3つの環で構成されている（図1）。B環のヒドロキシル基は、抗酸化作用に重要である。C環のヒドロキシル基も重要で、その配向によって、例えば、エピカテキンとカテキンの違いが決定される。カカオの場合、最も豊富なフラバノールはエピカテキンである。エピカテキンはオリゴマー形成し、4位ともう一分子の8位との結合によりオリゴマー形成する。これらのオリゴマーは、Bタイプのプロシアニジンと呼ばれ、12量体までに達する。

その他のタイプのオリゴマー形成は、他の植物で発生する。通常、各タイプのオリゴマー形成は、各植物に特徴的なものである。例えば、カカオでは、オリゴマーがBタイプで、ピーナッツはAタイプである。

多くのフラバノールとプロシアニジンが、カカオだけでなく、ブドウやお茶、リンゴ、その他の植物にも存在することは、非常に重要である。また、栄養学的に重要なことは、チョコレートとワインを製造する過程で、フラバノールとプロシアニジンをうまく保存できることである。

食品に含まれるこれらの化合物の最終的な量は、植物の原産地や成長・季節的な影響・食品加工・保存の条件など複数の要素によって異なる。フラバノールとプロシアニジンが生体内で生成できる生理学的な抗酸化作用は、血液やその他の組織に存在する実際の量によって制限される。これらの化合物の量は、ココアやフルーツ、野菜に含まれるプロシアニジンの摂取量だけでなく、生体内での吸収や代謝、排泄によっても異なる。

そして、ラジカルとキレート金属を捕らえるためのフラバノールとプロシアニジンの高い能力は、これらが組織内に存在することによって制限されるという矛盾がある。エピカテキンとエピカテキン二量体の反応率を、 $\alpha$ -トコフェロールおよびアスコルビン酸のような、典型的な抗酸化物質と比較した（Holt, 2002, Schroeter, 2006）。エピカテキンとエピカテキン二量体の反応率は、 $\alpha$ -トコフェロールやアスコルビン酸と比べて、非常に不利で、反応率の差は、約100倍であった。

細胞内の抗酸化防御を定量化する場合に、また、細胞内の主な抗酸化防御がグルタチオンであることを考慮すると、次のように推定できる。グルタチオンは、細胞あたり1千万~10億個の分子の濃度で存在するのに対し、ポリフェノールは、細胞あたり1000個の分子にかろうじて達する程度である。従ってフラバノールまたはプロシアニジンが、グルタチオンに匹敵する能力で細胞内部のラジカルを捕らえる可能性は非常に低いと言える。

フラバノールとプロシアニジンが、その化学構造に基づいて、抗酸化物質になり得るポリフェノールであると言える。しかしながら、ココアやフラバノールがたっぷり含まれた食品の「通常の」摂取によって到達できる生理的濃度では、ラジカルの捕捉または非特異的抗酸化物質として作用する金属のキレート化のみによって、フラバノールが生体内で典型的な抗酸化作用を及ぼすことは不可能である。

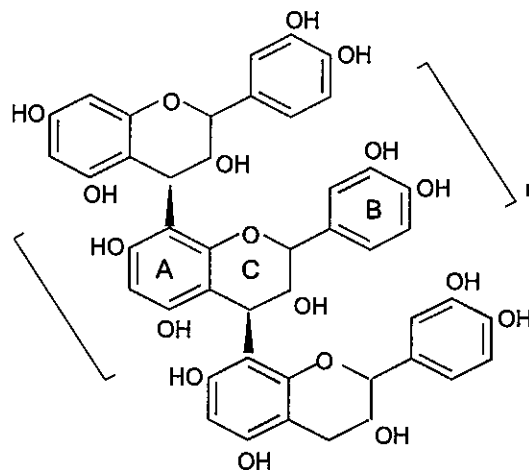


図1 Flavan-3-ols and related procyanidins

## チョコレートの摂取と血圧の関連性

1990年代、Norman Hollenbergが先駆的な観測により、パナマ諸島の一部に住むクナインディアンが、大量のココアを摂取しており、世界のほとんどのに見られる年齢に伴った血圧上昇が見られないと指摘した (Hollenberg, 1997)。クナ人には、高血圧症がほとんどなかった。ところが、クナ人がパナマ本土に移住すると、彼らの食習慣が変わってココアの摂取量が減り、他の人々と同様の高血圧症を発症した。この結果が、ココアが血圧と血管機能に及ぼす影響について研究するようになったきっかけである。

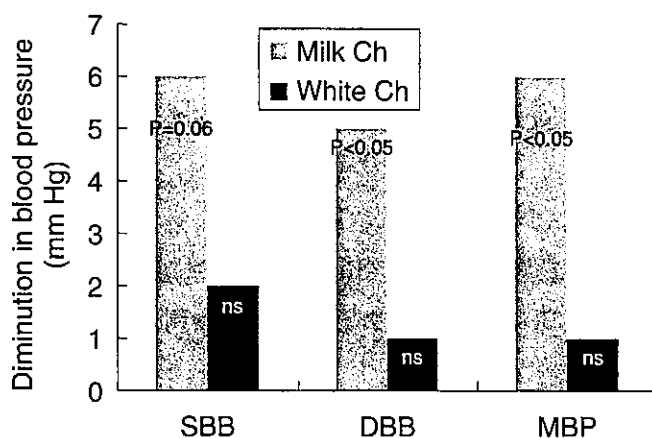
私たちは、2000年に、若いアルゼンチン人サッカー選手に、ブラックチョコレートを15日間食べてもらった (Fraga et al., 2005)。被験者は、通常の食事に加えて105gのチョコレート、つまり168mgのフラバノールを摂取した。対照は、等カロリーのホワイトチョコレートとした。その結果、二重盲検クロスオーバーデザインで、ブラックチョコレートの摂取に関連して、収縮期および拡張期血圧の両方の大幅な減少を観測した (図2)。また、ダークチョコレートの摂取に関連して、血漿中の酸化生成物濃度が低下したことも観察した。

Taubertらの研究では、高齢者にチョコレートを食べてもらうことによって、収縮期および拡張期血圧の大幅な減少を観測し、さらに食事からチョコレートが排除されるとこの現象がなくなる結果を得た (Taubert et al., 2003)。その後も、短期的な介入研究の成果が他に複数発表されたが、ココアまたはチョコレートの摂取が血圧の低下に関係していることが、示されている。これに対し、お茶を使った介入研究で同様の分析を行うと、最小血圧の低下は見られなかった (Taubert et al., 2007)。

この情報は、特に、高血圧症を患う人たちやその危険にさらされている人たちが、ココアやチョコレートを食事に取り入れることの妥当性を裏付けるものである。

また、同様の分析において、Hooperらは、チョコレートの作用によって、血流依存性血管拡張反応 (血管機能の指標である) の大幅な減少と、収縮期および拡張期血圧の低下が生じたことを示した (Hooper, et al., 2008)。

疫学研究でも、同様の結果が示された。オランダで行われた高齢者の男性を対象とした研究において、Buijsseらは、2.30g/dを上回る量のチョコレートまたはココア製品を消費したヒトの収縮期



Fraga et al, Clin Develop Immunol 2005, 12: 11-17

図2 Effects of 14 d of chocolate consumption in young Argentinean soccer players

および拡張期血圧が、0.36g/d未満を摂取したヒトと比べて、減少したことを示した (Buijsse, et al, 2006)。興味深いことに、この研究では、チョコレートの消費が、心臓血管と全死因による死亡に逆に相関していた。

心臓血管疾患に対するチョコレートの作用について、イタリアのCarlo Lavecchiaのグループによる研究では、毎日2枚を上回る量のチョコレートを摂取したヒトは、毎日2枚を下回る量のチョコレートを摂取したヒトよりも、心筋梗塞にかかるリスクが低いことが示された (Gallus et al, 2008)。興味深いことに、3枚を上回る量のチョコレートを摂取したヒトの場合は、0.23までさらにリスクが低下していた。

作用メカニズムについて、Schroeterらは、ヒトにフラバノール高含有ココアを補うという興味深い研究において、血管機能の指標である血流依存性血管拡張反応が、フラバノール高含有ココアの摂取によって影響を受けることを観測した (Schroeter et al, 2006)。

血流依存性血管拡張反応の増大は一時的に起こり、フラバノールの血漿濃度の上昇と同時に生じた。興味深いことに、これは、血漿中の酸化窒素 (NO) 由来生成物の存在と一致した。

本研究は、血管機能 (最適な血圧に必要) と血漿中のNOとの関連性を強調するものであるとともに、フラバノールが、最適量の生物学的利用可能なNOを提供する役割を果たしていることを明らかにした。さらに、高レベルのNOが維持されることによって、高血圧症だけでなく、血管機能を含むその他の病的状態にも効果がある。

現段階において、チョコレート・ココアの摂取は、健常者と高血圧症患者両者の血圧に作用し、この作用にはNOが介在していると思われる。カカオの分子が血管のNOの調整に及ぼす作用を分析する必要がある。この作用は、主に、酸化体を低レベルに維持するためのフラバノールとプロシアニジンの作用によるものであり、これによってNOの消費が妨げられると考えている。しかしながら、フラバノールとプロシアニジンの生理学的レベルは「典型的な」酸化防止効果をサポートするには不十分である。

私たちの研究では、ある種の受容体を介した状態において、数多くの細胞外の作用が細胞膜を刺激する仮説を立てている。細胞膜とのこうした相互作用は、例えば高血圧症や心臓血管疾患などの病的状態の原因となりうる、またはこれと並行して発生しうる、数多くの活性酸素の細胞内での生成を誘発する。

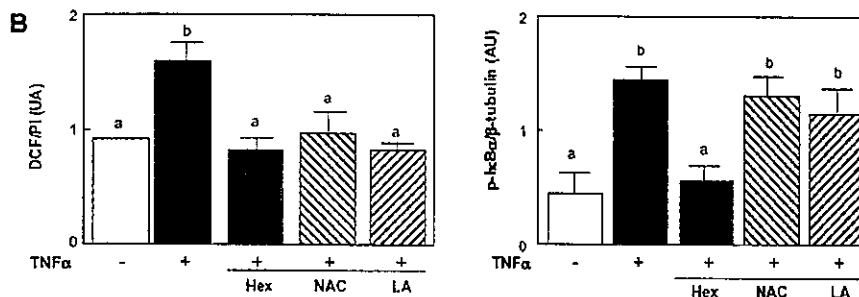
私たちは、チョコレートまたはココアを摂取すると、血液と特定の器官が一定量のフラバノールとプロシアニジンにさらされると仮定している。単量体と小さなプロシアニジンは、細胞膜と相互に作用するとともに、細胞膜を通過して細胞内に入り、細胞外、細胞内両方の事象に対する細胞応答を発生させることができる。

これに対して、大きなプロシアニジンは、細胞の外側だけに残って細胞膜や細胞膜タンパク質 (受容体・チャネル・酵素) に影響を及ぼす。細胞膜の相互作用の利点は、著しく低い濃度が必要なことと、一度細胞応答が起こると、ストレス要因の存在に関係なく、長期間残る可能性があることである。

フラバノールとプロシアニジンの場合は、細胞と相互作用することによって、酸化体とNOの生成の両方を調整するようになる。カカオに存在するプロシアニジンは、細胞膜と相互作用して、細胞膜に関係する活性酸素種の生成を抑制し、その結果、血管拡張効果をもたらすのに利用できる適度なレベルのNOを維持できる。

フラバノール高含有食品を摂取後、腸の細胞がマイクロモルレベルのフラバノールにさらされることを考え、腸の細胞を使用した。

私たちは、炎症誘発剤、TNF $\alpha$ 存在下での細胞培養によって提供された、細胞膜を介した炎症誘発性作用を使って、NF- $\kappa$ Bの活性化と細胞の酸化を誘発した (Eriejman, et al, 2008、図3)。



(Fig. 7B). Hex inhibited PMA-induced NF- $\kappa$ B activation in a dose-dependent manner. Hex was more effective preventing TNF-induced NF- $\kappa$ B activation ( $IC_{50}$  ~4  $\mu$ M)

than preventing IL-1 $\beta$ - and PMA-induced NF- $\kappa$ B DNA binding ( $IC_{50}$  ~23 and 15  $\mu$ M, for IL-1 $\beta$  and PMA, respectively).

Eriejman et al

Archives of Biochemistry and Biophysics 476 (2008) 186–195

### 図3 TNF $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation and cell oxidant production are modulated by hexameric procyanidins in Caco-2 cells.

NF- $\kappa$ Bの活性化と酸化の両事象は、六量体プロシアニジンの存在によって抑制された（六量体プロシアニジンは、カカオに存在するプロシアニジンの平均的な分子量をもつプロシアニジンの例として使用した）。また同時に、2つの細胞内抗酸化物質、N-アセチルシステインとリポ酸は、細胞の酸化を抑制できたが、NF- $\kappa$ Bの活性化を妨げることはできなかった。

NF- $\kappa$ Bの活性化は、酸化体依存プロセスと酸化体非依存プロセスの両方によって発生することができるため、N-アセチルシステインとリポ酸がNF- $\kappa$ B活性化を妨げられないことは、細胞膜がNF- $\kappa$ Bの活性化と酸化の両方を妨げているのは、六量体の作用であることを示している。従って、カカオの六量体は、ラジカルを捕らえることによってではなく、酸化促進物の分子と細胞膜との相互作用を妨げることによって、酸化防止効果を有することになる。

血圧の調整と心臓血管の健康に関連して、私たちは、プロシアニジンが、アンジオテンシン変換酵素（血圧調整の鍵となる酵素、ACE）を抑制することを確認することをはじめ、ココアの抗高血圧作用の説明として、プロシアニジンの潜在的な生理学的作用とNOレベルの調整とを関連付けるため研究した。

一般スキームは、活性酸素種の生成を妨げることによって、細胞、特に内皮細胞が、最適な酸化窒素レベルを維持し、最終的には非高血圧状態をサポートできることを示す。ACEを抑制することによって、プロシアニジンは、アンジオテンシンIIの生成とそのAP1受容体への結合、およびその後のNADPHオキシダーゼの活性化とスーパーオキシドの生成を妨げる（図4）。この制御されたレベルの活性酸素の生成が、生理学的に必要なNOレベルを維持することを可能にする。

Siesのグループは、最近、エピカテキンの代謝産物メチルエピカテキンが、最終的には、低レベルの酸化体生成を維持する、ACEの活性/アンジオテンシンIIの作用の抑制と同様の効果を生み出す、NADPHオキシダーゼの直接的な阻害剤になると報告している。また、この報告では、フラバ

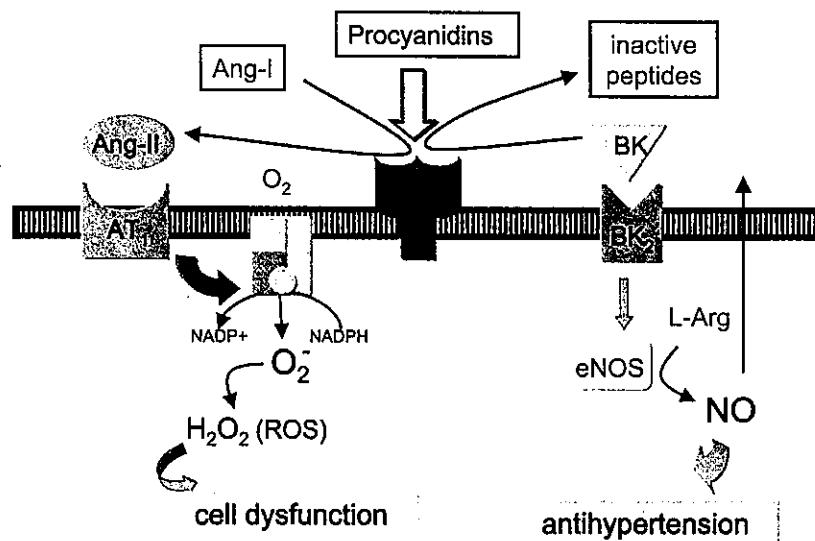


図4 Angiotensin converting enzyme (ACE), oxidative stress, and nitric oxide

ノールとプロシアニジンが、より高レベルのNOを生成するeNOSを活性化できると述べられていた。これらの作用は、その他の細胞や異なる酸化促進物、炎症誘発状態にも及び、同じように作用する。

このように、カカオフラバノールと細胞膜との相互作用は、NO介在性の血管効果だけでなく、その他のNO介在性健康効果、例えば、神経、消化、および一般に、炎症に関連した状態にとって有益となる。

私たちは、ヒトのココア摂取と、抗高血圧効果、抗酸化作用との関係が成立することを裏付けるデータをもっている。この関係は、細胞膜が介在するNOの調整によってサポートされていると思われる。

高血圧症および心臓血管疾患から発展し、実験動物に関する複数の論文で、チョコレート摂取が様々な酸化促進物や病的状態に影響することが示されている。

この数ヶ月、ヒトに関する数多くの研究においても、チョコレートの摂取が子癇前症やインスリン感受性、脳血流に及ぼす影響が示されている。結論として、全般的な健康上の効果は、血管機能に対するフラバノールとプロシアニジンの作用に関連付けることができる。

これらの効果は、主に、フラバノールとプロシアニジンが豊富に含まれる食事によって得られる。また、チョコレートとココア製品は現在、こうした食事の最も貴重な要素の1つとして認められている。

チョコレートを摂取することが、良いことか悪いことかという二分した考え方に対する前向きなメッセージとして、適度に摂取した場合には、良いが悪いを上回るということが明らかになってきている。

栄養面での最終的なメッセージは、ココアとフラバノールを含むチョコレートは、フラバノールの適切な摂取源であるということである。

同じような量のフラバノールを有する食品や飲料（ワインやお茶等）の多くは、ココアやチョコレートに匹敵する健康効果をもたらすことが示されている。カカオに含まれるプロシアニジンは、カカオプロシアニジンを使った一部の実験で示されているように、さらなる保護効果を有している。しかし、吸収代謝排泄の生物学的利用能については、検討が必要である。

## 最後に

総合的に考えて、今やチョコレートは食事の一部と見なすことができ、適量であれば罪悪感なく食べることができる、またそれによってより良い生活状態を期待できると言える。サプリメントとして、また薬として、カカオフラバノールおよびプロシアニジンを提供するという薬理的な方法を提案することも可能だが、チョコレートがもたらす感覚的なアピールが欠けていることに加え、消費者は、フラバノールとプロシアニジンの過量摂取について、慎重にならなければならない。ヘルシーフードの成分は、過度に摂取した場合、潜在的な毒性の危険に変わる可能性がある。

チョコレート摂取による最も重要な結果は、Strandbergらが今年報告したより多くのチョコレートを摂取することによって、より健康になるということのみならず、さらに重要なのは楽しさや心の健康が得られるということである。将来、このような発表がますます増えると推測される(Strandberg, 2008)。

## 【参考文献】

- Buijsse et al, Arch. Intern. Med., 2006, 166: 411-417  
Fraga et al, Clin. Develop. Immunol., 2005, 12: 11-17  
Eriejman et al, Arch. Biochem. Biophys., 2008, 476: 186-195  
Gallus et al, Eur. J. Clin. Nutr., 2008  
Hollenberg et al, Hypertension, 1997, 29: 171-176  
Holt et al, Am. J. Clin. Nutr., 2002, 76: 798-804  
Hooper et al, Am. J. Clin. Nutr., 2008, 88: 38-50  
Schroeter et al, Proc. Nat. Acad. Sci., 2006, 103: 1024-1029  
Strandberg et al, Eur J Clin Nutr., 2008, 62: 247-253  
Taubert et al, JAMA, 2003, 290: 1029-1030  
Taubert et al, Arch. Intern. Med., 2007, 167: 626-634  
Wolf-Maier et al, Hypertension, 2004, 43: 10-17