

カカオフラバノールが骨格筋・心筋の構造と機能に与える有益な効果

フランシスコ・ヴィラリール
カリフォルニア大学サンディエゴ校医科大学教授

カカオが筋肉の運動能力に与える有益な作用については、何千年も前から歴史的なエピソードが残されている。しかし、この主張を現代科学で探る試みは行われていない。心不全と2型糖尿病の両方または片方を患う患者では、筋肉の構造と機能における顕著な欠損が確認されている (1、2)。概念を証明するためにUCSDの研究者が実施した研究で、フラバノールを豊富に含む (すなわちエピカテキンが豊富な) 少量のココアを2型糖尿病患者と心不全患者に与えたところ、骨格筋の構造と機能の改善という結果を得た。5例の患者が3カ月間、約100mg/日の(-)-エピカテキンを含むダークチョコレートとココア飲料という形で指定量のカカオを摂取した。この研究の結果を3本の論文で発表した (3~5)。

最初の論文では、これらの患者でのココア摂取後に骨格筋のミトコンドリアで起きる特異的な変化に重点を置いた (3)。ミトコンドリアはあらゆる細胞において燃料 (ATP) の大部分を産生する細胞内小器官であり、燃料はその膜構造 (クリステ) 内で作られる。このため、これらの細胞内小器官は細胞へのエネルギー供給に不可欠であり、よって、筋肉の機能維持にとっても不可欠である。心不全患者の筋肉では、かなりのミトコンドリアが壊れている (病的状態にある) ことが、これまでの研究で判明しており、それが筋機能の顕著な低下の原因と考えられる。ココアを3カ月間補給した後、ミトコンドリアの構造 (クリステ) が部分的に修復され、ミトコンドリアの生成に関わる複数の調節因子も回復した (従って、細胞内のミトコンドリアが増加した)。図1左の画像は、1例の患者でベースライン時点とココア摂取後に撮影した骨格筋ミトコンドリアのクリステの典型的な

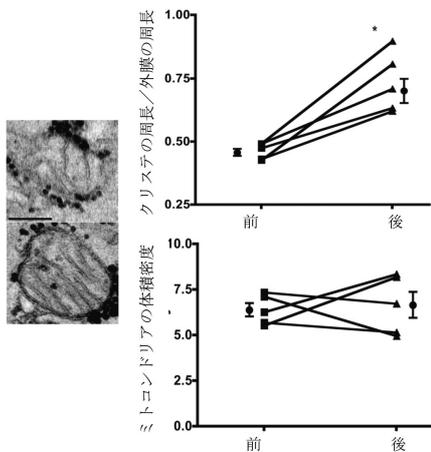


図 1

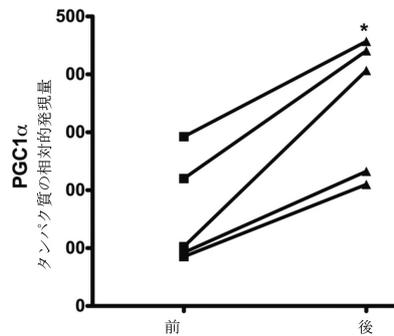


図 2

電子顕微鏡写真である。図1右の直線プロットは5例の患者全員で認めた変化を表す。ミトコンドリアの生合成を刺激する主なメディエータとして認識されているのが、転写因子ベルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ (PPA γ)、コアクチベーター1 α (PGC1 α) である。図2はココア摂取後に5例の患者で認めた変化を示す。グラフに要約したように、投与は患者全員においてタンパク質濃度の有意な上昇を誘導した(ウェスタンブロットで確認)。この研究では、ミトコンドリア生合成経路に作用する他の重要な調節因子の活性化の証拠も確認され、ココアがミトコンドリアの構造に与える影響が証明された。

第2の論文では、重点を置く範囲を拡大し、筋肉の完全性と成長を表す構造的指標に対してココアの補給が与える影響を検討した(4)。心不全患者と2型糖尿病患者では、筋肉細胞が細胞の内部から外部に力を伝達するために必要な構成要素(特にジストロフィン)が著しく減少していた。筋ジストロフィー症患者で十分に証明されたように、この分子が欠けると(または変異を起こすと)、重度の細胞損傷の結果として筋壊死を発症する。図3に、ベースライン(投与前)と3か月間のココア補給後のジストロフィン濃度に関して認めた結果をまとめ、対照の(正常な)筋肉と同等のタンパク質濃度への有意な回復の証拠を示す。この研究では、MyoD、ミオゲニン、Myf5などの筋肉の成長と分化を調節する複数の調節因子の濃度も調べた。図4に示すように、ココア補給後、これら調節因子のタンパク質濃度が有意に上昇し、これらの患者の筋肉において、投与が「成長」または「治癒」の状況を表すパターンの反応を誘導し、対照の(正常な)筋肉と同等の濃度を達成することが示唆された。

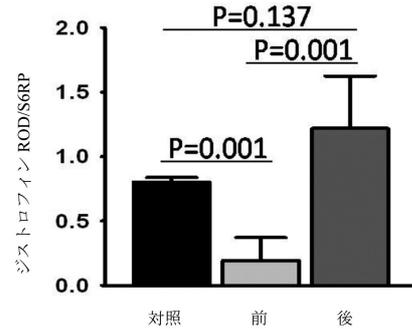


図3

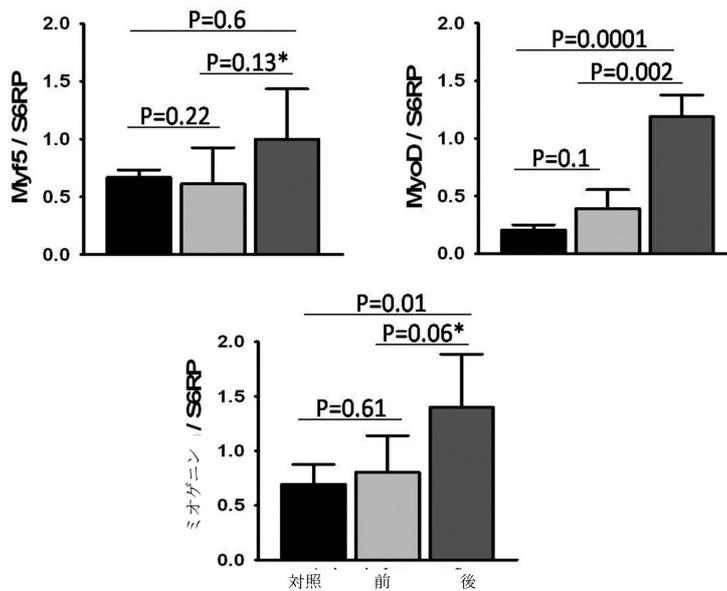


図4

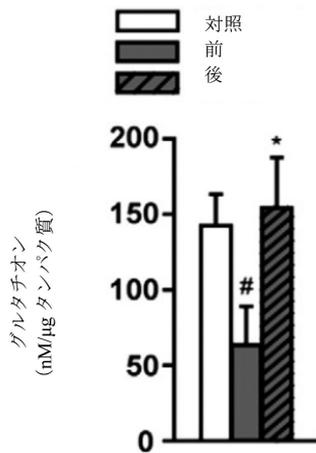


図 5

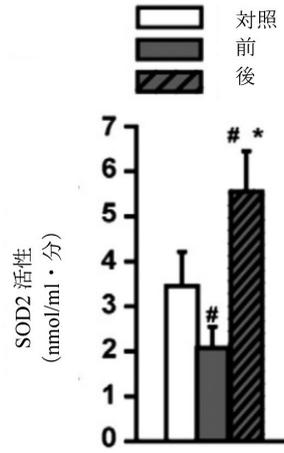
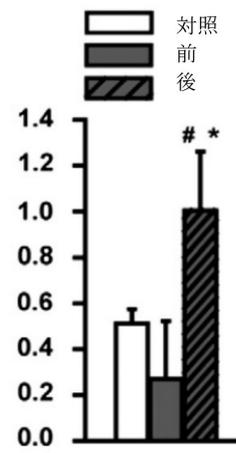


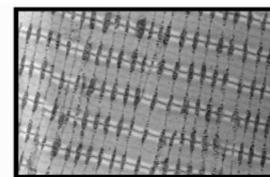
図 6



第3の論文では、骨格筋の酸化ストレスを示す種々の指標に対するココアの影響を調べた (5)。すでに他の研究で報告されたように、心不全患者と糖尿病患者では組織の酸化ストレスを示す複数の指標が大幅に上昇し、同時に、天然の抗酸化物質が減少する。これらの疾患では、これらのプロセスを緩和する（すなわち減らす）調節システムに異常が起きることも確認されている。この研究の患者では、ベースラインと比較し、ココア補給後に、組織の酸化ストレスおよびその調節システムのマーカーが顕著に回復した (5)。図 5 に、筋肉中のグルタチオン濃度に対する投与の効果をまとめ、これが組織の酸化ストレスを減らす効果的なシステムであることを示した。図 6 に、過剰レベルの酸化ストレスを処理する酵素（カタラーゼとスーパーオキシドジスムターゼ2）の筋肉中の活性に対し、ココア投与が与える影響も示した。この場合も、それらの酵素の活性がココアにより回復し、筋酸化ストレスの緩和を助けるシステムに対するココア投与の効果が示された。

これら3本の論文を要約すると、ココアに含まれるフラバノール（特に(-)-エピカテキン）という天然化合物が、これらの研究で認められたミトコンドリア、筋成長、酸化ストレスの調節作用の中心的な調節因子であると結論できる。そのような効果を及ぼす(-)-エピカテキンの能力を調べるために、精製した同化合物1mg/kg/日を小動物に2週間経口投与する実験を実施した (6)。その結果、(-)-エピカテキンを与えた動物において、運動能力の大幅な改善を認めた。筋肉中のミトコンドリア含有量の分析でも (図 7)、投与による筋肉中のミトコンドリア数（体積）の大幅な増加を認め、従って、(-)-エピカテキンがココアによる筋肉への影響を媒介する主な活性成分であるという仮説が裏付けられた。

全体として、この講演で発表する証拠は、カカオフラバノールが筋肉の構造と機能、特に主なエネルギー（ATP）源であるミト



■ 水
■ (-)-エピカテキン

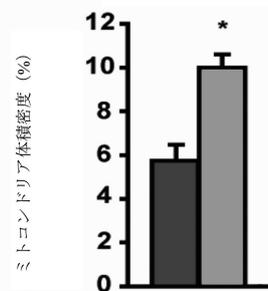


図 7

ミトコンドリアに与える有益な効果を裏付けている。現代の多数の病状と疾患が筋肉に悪影響を与えるという事実を考慮すると、ココアの摂取は、これらの作用に対抗し、総合的な健康増進を達成する手段と考えられる。

References

1. Drexler H, Riede U, Munzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85 : 1751-9
2. Nadeau KJ, Zeitler PS, Bauer TA, et al. Insulin resistance in adolescents with type 2 diabetes is associated with impaired exercise capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94 : 3687-95
3. Taub P, Ramirez-Sanchez I, Ciaraldi T, Perkins G, Murphy A, Naviaux R, Hogan M, Maisel A, Henry R, Ceballos G, Villarreal F : Alterations in skeletal muscle indicators of mitochondrial structure and biogenesis in patients with type 2 diabetes and heart failure: Effects of epicatechin rich cocoa: *Clin Trans Sci*, 5 : 43-47, 2012
4. Taub P, Ramirez-Sanchez I, Ciaraldi T, Gonzalez-Basurto S, Coral-Vazquez R, Perkins G, Hogan M, Maisel A, Henry R, Ceballos G, Villarreal, F: Severe perturbations in skeletal muscle sarcomere structure of heart failure and type 2 diabetes patients: Restorative effects of (-)-epicatechin-rich cocoa. *Clin Sci*, 125 : 383-389, 2013
5. Ramirez-Sanchez I, Taub P, Nogueira L, Ciaraldi T, Hogan M, Maisel A, Henry R, Ceballos G, Villarreal, F: Modulation of skeletal muscle oxidative stress regulatory systems by (-)-epicatechin in heart failure and type 2 diabetes. *Int J Cardiol*, 168 : 3982-3990, 2013
6. Nogueira L, Ramirez-Sanchez I, Perkins G, Murphy A, Taub P, Ceballos G, Villarreal F, Hogan M, Malek M: (-)-Epicatechin enhances fatigue resistance and oxidative capacity in mouse muscle. *J Phys*, 589 : 4615-4631, 2011