



Title	カルシウムと水産リン脂質の摂取はアテローム性動脈硬化を複合的に抑制するか
Author(s)	細川, 雅史; 高間, 浩蔵; 高橋, 是太郎
Citation	New Food Industry, 37(11), 45-49
Issue Date	1995
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/48577">https://hdl.handle.net/2115/48577</a>
Type	journal article
File Information	NFI_37-11_takahashi.pdf



## カルシウムと水産リン脂質の摂取は アテローム性動脈硬化を複合的に抑制するか

細川雅史\*<sup>1</sup> 高間浩蔵\*<sup>2</sup> 高橋是太郎\*<sup>3</sup>

\*<sup>1</sup>ほそかわ・まさし \*<sup>2</sup>たかま・こうぞう \*<sup>3</sup>たかはし・これたろう

(北海道大学水産学部)

“ヒトは血管とともに老ゆ”あるいは“ヒトはその血管と同じ年齢である”とは古くからいわれてきた言葉である。戦後のめざましい医学の進歩により細菌性の疾病で亡くなる人がほとんどいなくなり、相対的な結果として癌や血管の老化にともなう疾患で亡くなる人の割合が増加の一途をたどってきた。血管老化の筆頭に挙げられるのが動脈硬化症である。動脈硬化は動脈の内膜や中膜等いろいろな部位におこるが、最もおそろしいのが内膜からおこってくる粥(じゅく)状動脈硬化すなわちアテローム性動脈硬化である。このアテローム性動脈硬化ひとつをとっても、そこには複雑な原因と機序がからんでいる。したがって、これらを単純化することは短絡的な説明にならざるを得ない側面をもつが、敢えて原因を分けて考えるとすれば、次の四つを挙げることができる\*。

### 1. 高 血 圧

#### 1-1 カルシウムパラドックスによる高血圧の発症<sup>1,2)</sup>

健康な血管は、新しいゴム管のようにしなやかで弾力性がある。高血圧は、このゴム管をいつも強い力を加えていっぱいにくらませ、無理にたくさん水を通しているようなものである。いつも強い力で引っ張られると、ゴム管は徐々に弾力性を失って硬くなり始める。人の血管もこれによく似ている。

最小血圧(拡張期血圧)を決定するのは動脈の内腔の広さであり、これは動脈の壁にある平滑筋の状態である。平滑筋が縮むと血管の内腔は狭くなり、最小血圧は上がる。平滑筋が縮む直接的原因はカルシウムの平滑筋への流入による。この現象はカルシウムパラドックス(カルシウムの摂取不足により副甲状腺ホルモンが分泌され、骨からカルシウムが血液中に導引されるとともに、正常機能の維持のために本来カルシウム濃度を低く保つ必要がある細胞にまでカルシウムが流入する現象)と呼ばれるカルシウムの摂取不足が原因である。また血清カルシウム濃度が下がると、それが刺激となって副甲状腺よりホルモン様高血圧因子も同時に分泌されてくる。一方、食塩の摂り過ぎによって尿中にカルシウムがどんどん排出されてカルシウムパラドックスを結果として引き起こしたり、細胞内にナトリウムが流入することによりナトリウムとカルシウムの交換が起りにくくなって、細胞内に入り込んだカルシウムを細胞外に戻すことができないことも原因になる。他方で食塩はコレステロールを血管内壁に塗り付ける左官屋ともいわれ、動脈硬化防止の大敵である。

ところで、硬くなって細かいひび割れを生じた血管壁の修復には血小板が必要である。血小板の動員にはカルシウムが使われる。このため過度に血小板が集まるとカルシウムも同時に蓄積される

\*ここでは糖尿病との因果関係や遺伝的要因についてはふれないこととする。

ことになり、血管は益々硬くなる。悪いことに血管の損傷部ががちりと固まった血小板の凝集塊は中から一斉に内容物を放出する性質がある。このとき一緒に $\beta$ トロンボグロブリンというプロスタサイクリンの産生を抑制するとともに血液凝集を亢進する物質を出す。また、血管壁細胞に損傷を与えるセロトニンを同時に放出することも知られている。損傷は血小板を再びよび、このような現象が繰り返されて、動脈硬化は益々重篤化する。

### 1-2 細胞の血圧上昇物質の分泌による高血圧の発症

高度不飽和脂肪酸が血中脂質を減らし、肥満の予防に役立つことはよく知られている。肥満は主に白色脂肪細胞の肥大化と増加によって起こる。最近白色脂肪細胞が血圧を上げる物質を分泌することが明らかになった<sup>3)</sup>。白色脂肪細胞は油滴をため込んで大きくふくれあがると自身周辺の毛細血管にいわゆる“つぶり”を生じて虚血状態になる。そこで“兵糧攻め”にあった白色脂肪細胞はなんとか血液を自身に行き届かせようとし、血圧上昇前駆物質であるアンジオテンシノーゲンを出し続ける。その結果血圧が上がり、やがて動脈硬化症になる。

その他アドレナリンやノルアドレナリンが過剰に分泌されるときにも血管の収縮が間接的に起こり、高血圧になることが知られている。

### 2. 血液凝固系の過剰応答<sup>2)</sup>

高血圧によって引き延ばされた血管の弾性繊維にカルシウムが付くと、その性質が変わって弾性が失われ始める。この変性した弾性繊維は傷つき易く、血管壁が損傷したりすると露出したコラーゲンへの血小板の凝集が始まり、同時にプロスタサイクリンの合成系へも害が及ぶようになる。このため血小板の凝集が過度に起こるようになり、やがて血栓を生じる。悪いことに血小板はまた、血管壁の細胞から基質タンパク質分解酵素を出す性質があるため、一層血管壁を痛めつけることになる。血管壁の損傷はコレステロールの進入を容易にして沈着をひき起こし、やがて厚い隆起をつくって十分な酸素や栄養物の供給ができなくなると部分的に壊死を生じるに至る。そこにまた血小板がカルシウムとともに集まることになる。このようにして悪循環に陥り、動脈硬化はやがて石灰化をともなって重篤化する。

### 3. 生体成分の過酸化

筆者ら<sup>4)</sup>は、水溶性のラジカル発生剤をWistar系雄ラットの腹腔内に注射することによって酸化ストレス負荷試験を行った。血しょうリポタンパク質の過酸化度をチオバルビツール酸試薬反応生成マロンジアルデヒド量を指標として測定した<sup>5)</sup>ところ、ラードを給餌（フィードオイルの20%を置き換え）した群では超低密度リポタンパク質（VLDL）の過酸化度が高いことを認めた。これに対し、水産リン脂質給餌群では同条件下で高密度リポタンパク質

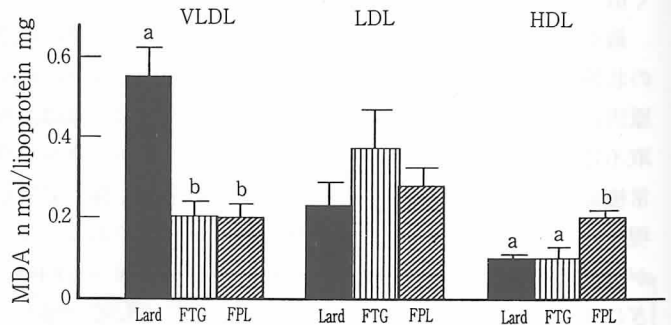


図1 各種餌料で飼育した酸化ストレス負荷ラット\*のリポタンパク質中のチオバルビツール酸試薬反応生成物量(n=3)<sup>4)</sup> 添え字はp<0.05のときの有意差の有無を表す。\*水溶性ラジカル発生剤として2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochlorideを腹腔内に注射、ラットには6週齢Wistar系雄を用い、1群7匹ずつで4週間飼育。VLDL:超低密度リポタンパク質; LDL:低密度リポタンパク質; HDL:高密度リポタンパク質。フィードオイルの20%をそれぞれ、Lard:ラードに置き換えた群; FTG:水産トリグリセリドに置き換えた群; FPL:水産リン脂質に置き換えた群。

(HDL) の過酸化度が高いことを認めた(図1)。HDLは過酸化脂質を肝臓に運搬する役割を果たすことから<sup>6)</sup>、水産リン脂質はVLDLや低密度リポタンパク質(LDL)への過酸化脂質の蓄積を間接的に抑える作用があると考えることができた。

ところで、この過酸化LDLはSteinbrecherの仮説<sup>7)</sup>によればマクロファージにより異物として認識され、食食の対象となる。この結果、大量の過酸化脂質が蓄積され、マクロファージは泡末化し崩壊する。この泡末細胞が動脈壁に付着し、アテローム性動脈硬化に至ると考えられる。したがって水産リン脂質はLDLの過酸化を防ぐというプロセスからアテローム性動脈硬化

の発症と進行を抑制していることが示唆される。ちなみに水産リン脂質給餌群は、血しょう中の全過酸化度が低かった。一方、LDLコレステロール濃度は、水産リン脂質給餌群で明らかに低く(図2)、この点においても水産リン脂質はアテローム性動脈硬化の抑止効果があると判断される。この他にも水産リン脂質中のn-3系高度不飽和脂肪酸の各組織への取り込みは、プロスタサイクリン生成の相対的増加やプロスタサイクリン同様強い血小板凝集抑制能をもつプロスタグランジンI<sub>3</sub>の産生をも促し、これらの点においても先に述べた動脈硬化の重篤化を抑制する効果をもつと考えることができる。なお、水産リン脂質の酸化防止効果については既に Takama *et al.*<sup>8,9)</sup>や Okuyama and Kobayashi<sup>10)</sup>の報告がある。

一般に水産油脂に多量含まれる高度不飽和脂肪酸は、それ自身酸化に対して著しく不安定であるとされるが、水中ではむしろ他の脂肪酸よりも安定であることが Bruna *et al.*<sup>11)</sup>によって見いだされた。その後 Miyashita *et al.*<sup>12,13)</sup>の研究によってもこのことが確かめられている。したがって水産リン脂質は、水分に富む生体内環境ではそれ自身比較的安定であると推察される。

#### 4. 血球変形能の低下

ヒトの血液の約半分を血球が占める。仮に血球を変形能がない単なる懸濁物に見立てると、このような量比ではたちまち泥のような状態に陥り、流動性がほとんど消失してしまう。血液がさらさらしているのは血球の変形能が非常に高いからであり、これが低下すると血液の流動性はたちまち悪くなる。そして血圧が上がり、血液のよどみが生じた部位では血液の性質上凝集が起り始めかねない状態となる。一般に動脈硬化が進んだ病巣は、よどみを生じ易い形状になる場合もあるので、血栓等血管障害重篤化のリスクが高くなる。このように血球成分の変形能の向上は、高血圧や血栓への一危険因子を減らす上で有効である。

筆者ら<sup>14)</sup>は、半導体の製造技術によって作成したマイクロチャンネル(シリコン単結晶基板を流路幅が最も細い毛細血管の直径と同一に加工したもの; 菊池佑二と佐藤一雄の協同開発による<sup>15)</sup>)を用い、水産リン脂質のヒト赤血球変形能改善効果を検討した。その結果、水産リン脂質で処理した赤血球は瞬間的にマイクロチャンネルを通過するのに対し(図3下)、飽和脂肪酸が多いリン脂

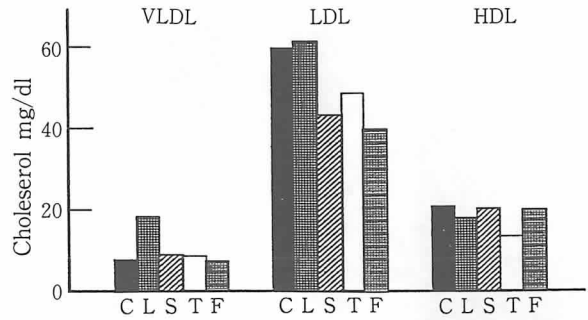
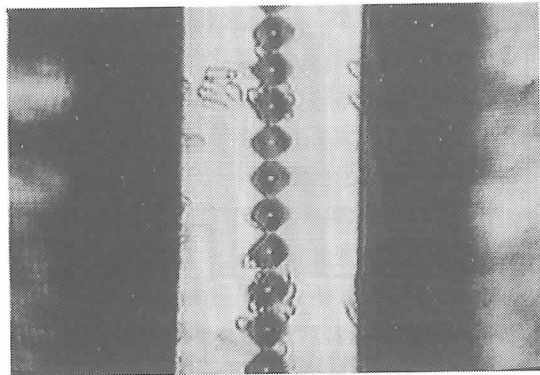


図2 各種飼料で飼育したラット\*の血しょうコレステロールの各リポタンパク質への分布<sup>4)</sup>

\*酸化ストレスを負荷しなかった以外すべて図1と同一条件下で行った。

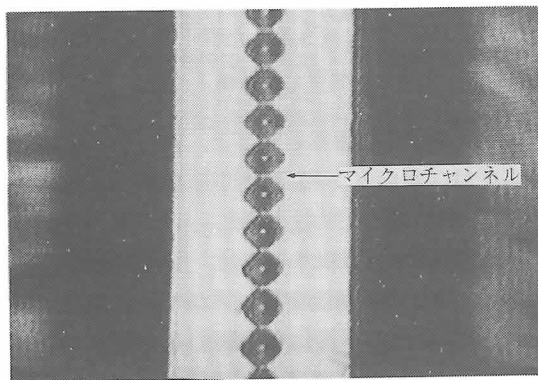
VLDL: 超低密度リポタンパク質; LDL: 低密度リポタンパク質; HDL: 高密度リポタンパク質。

C: フィードオイルのみ; フィードオイルの20%をそれぞれ、L: ラードに置き換えた群; S: 大豆リン脂質に置き換えた群; T: 水産トリグリセリドに置き換えた群; F: 水産リン脂質に置き換えた群。



←血球流の方向

水素添加ホスファチジルコリンで処理した赤血球 (×1,000)



←血球流の方向

水産リン脂質で処理した赤血球 (×1,000)

図3 水素添加したホスファチジルコリン(上)と水産リン脂質で処理したヒト赤血球のマイクロチャンネル通過像<sup>14)</sup>

矢印の箇所幅は5 $\mu$ mで最も細い毛細血管の幅にはほぼ相当する。ヘマトクリット値を10%に調整後、血しょう存在下で減圧10cm H<sub>2</sub>Oにて観察。

質で処理した赤血球は変形能が低いために引っかかりを生じ始め(図3上), ついには明らかな流速の低下をきたすことを顕微鏡下で観察した。マイクロチャンネルの通過速度を計測したところ, 図4に示したように高度不飽和脂肪酸をアシル基にもつリン脂質で処理した赤血球は, 同じ加圧条件下において流速が速いことを数値的に認めた。すなわち, 同じ流速を得るためにはより低い圧ですむことがこのことによって確かめられた。

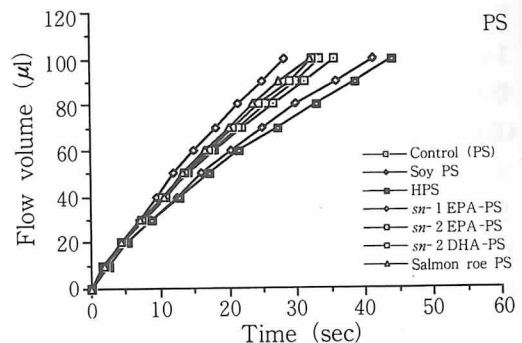
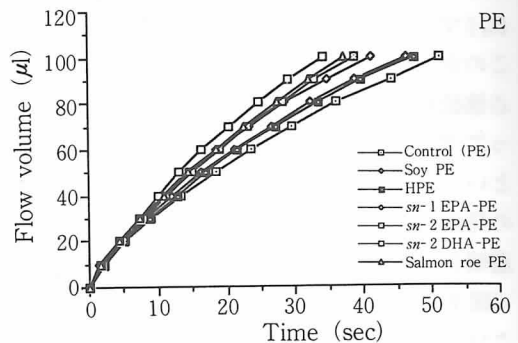
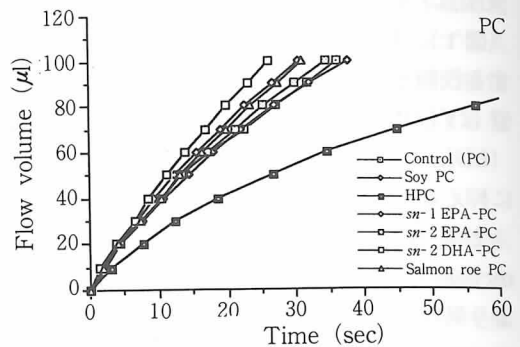


図4 種々の高度不飽和脂肪酸含有リン脂質で処理したヒト赤血球のマイクロチャンネル通過速度<sup>14)</sup>

図3と同条件にて測定。  
Control (PC) : ホスファチジルコリンの実験系における脂質未処理赤血球区; Soy PC : 大豆ホスファチジルコリン処理赤血球区; HPC : 水素添加ホスファチジルコリン処理赤血球区; sn-1 EPA-PC : sn-1位がエイコサペンタエン酸のホスファチジルコリン処理赤血球区; sn-2 EPA-PC : sn-2位がエイコサペンタエン酸のホスファチジルコリン処理赤血球区; sn-2 DHA-PC : sn-2位がドコサヘキサエン酸のホスファチジルコリン処理赤血球区; Salmon roe PC : シロサケの卵巣より精製したホスファチジルコリン処理赤血球区; Control (PE) : ホスファチジルエタノールアミンの実験系における脂質未処理赤血球区; Soy PE : 大豆ホスファチジルエタノールアミン処理赤血球区; HPE : 水素添加ホスファチジルエタノールアミン処理赤血球区; sn-1 EPA-PE : sn-1位がエイコサペンタエン酸のホスファチジルエタノールアミン処理赤血球区; sn-2 EPA-PE : sn-2位がエイコサペンタエン酸のホスファチジルエタノールアミン処理赤血球区; sn-2 DHA-PE : sn-2位がドコサヘキサエン酸のホスファチジルエタノールアミン処理赤血球区; Salmon roe PE : シロサケの卵巣より精製したホスファチジルエタノールアミン処理赤血球区; Control (PS) : ホスファチジルセリンの実験系における脂質未処理赤血球区; Soy PS : 大豆ホスファチジルセリン処理赤血球区; HPS : 水素添加ホスファチジルセリン処理赤血球区; sn-1 EPA-PS : sn-1位がエイコサペンタエン酸のホスファチジルセリン処理赤血球区; sn-2 EPA-PS : sn-2位がエイコサペンタエン酸のホスファチジルセリン処理赤血球区; sn-2 DHA-PS : sn-2位がドコサヘキサエン酸のホスファチジルセリン処理赤血球区; Salmon roe PS : シロサケの卵巣より精製したホスファチジルセリン処理赤血球区。

以上アテローム性動脈硬化に係る要因について四つの視点より述べてきたが、それぞれの要因は互いに密接に関わりあっている。臨床データ等による裏付けは必須ではあるが、水産リン脂質が何れの要因に対してもリスクファクターを軽減する方向に働くことはほぼ間違いない。

新世代の魚離れが叫ばれてから既に二、三十年にもなんなんとしている。この間カルシウム不足の傾向は一向に改善されるようすがない。動脈硬化症の若年化の原因がカロリーの摂取過多にともなう肥満に主原因があるにしても、カルシウム不足と魚離れが相まって少なからぬ悪影響を及ぼしていることは想像に難くない。ややもするとDHA（ドコサヘキサエン酸）とかEPA（エイコサペンタエン酸）といった言葉が一人歩きしがちであるが、水産物の三次機能について*in vivo*における各成分の複合作用をより有機的に解明していくことが重要である。

#### 参考・引用文献および学会発表

- 1) 藤田拓男：生命の源・カルシウムの科学，講談社，1980，pp.102-134.
- 2) 渡辺孝他：コレステロール，栄第選書，1991，pp.60-81.
- 3) R.C. Frederich Jr. et al.: *Hypertention*, **19**, 339-344 (1992) .
- 4) 森 修ら：平成6年度日本水産学会秋季大会講演要旨集，日本水産学会，1994，p.220.
- 5) K. Fukunaga et al.: *J. Chromatogr.*, **621**, 71-81 (1993) .
- 6) W.B. Vincent et al.: *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*, **89**, 10316-10320 (1992) .
- 7) U.R. Steinbrecher et al.: *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*, **83**, 3883-3887 (1984) .
- 8) K. Takama et al.: *1st International Union of Biochemical and Molecular Biology (IUBMB) Conference, Biochemistry Disease, Abstract*, 1992, p.305.
- 9) K. Takama et al.: *1st International Congress of Nutrition, Abstract*, 1993, p.205.
- 10) H. Okuyama and T. Kobayashi: *1st International Union of Biochemical and Molecular Biology (IUBMB) Conference, Biochemistry Disease, Abstract*, 1992, p.159.
- 11) E. Bruna et al.: *Lipids*, **24**, 970-975 (1989) .
- 12) K. Miyashita et al.: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 1638-1640 (1993) .
- 13) K. Miyashita et al.: *Fish. Sci.*, **60**, 315-318 (1994) .
- 14) 野島正博他：日水誌，**61**，197-203 (1995) .
- 15) 菊池佑二他：化学と生物，**30**，31-37 (1992) .