

乳清ミネラル中の血圧降下成分の検索 ～乳清低分子画分の降圧作用に関する研究～

静岡県立大学薬学部 富田 多嘉子

高血圧の発症には多数の因子が関与し、それは遺伝因子（宿主因子）と環境因子に大別される。環境因子の中で重要なものの一つに食塩がある。古来日本人の食塩摂取量は欧米人に比しかなり高く、食塩過剰摂取による高血圧をはじめとする様々な弊害が問題となっている。実際血圧と寿命との間には強い関連がある。一方コーカサス地方に代表されるいわゆる“世界の長寿村”に住む人々の牛乳の摂取量が極めて高く牛乳と長寿との関連が示唆されている。乳清は牛乳にレンネットを作用させ凝集する物質を除去した上清画分である。これよりさらに高分子蛋白質や乳糖を除去した水溶性画分（乳清低分子画分：WM）は低分子蛋白質の他、Na, K, Ca, Mgなどの電解質、水溶性ビタミンなどを豊富にかつ均衡のとれた状態で含有している。本研究ではWMの血圧に対する作用をヒト本態性高血圧に最も類似しているとされる高血圧自然発症ラット（SHR）を用い検討した。

離乳直後のSHRにWM含有飼料を投与し、血圧に対する影響を調べたところ、WMに有意な降圧効果のあることが認められた。WM中の降圧因子としてはKと乳清低分子蛋白質が考えられるため、WMより蛋白質画分（WP）を分離し、低食塩条件と高食塩条件下で、WMと等量のWPの降圧効果を比較した（Fig. 1）。両条件とも同量の食塩を含む対照飼料に比べWMで有意な降圧効果を示したが、その抑制率は高食塩条件でより著明であった（Fig. 2）。しかしWPは、いずれの場合にも降圧傾向のみを示した。以上の結果からWMの降圧効果には蛋白質画分だけではなく電解質画分の共存が必要であり、しかも高食塩条件でより強い効果が認められることから電解質画分中のKの関与が示唆された。

次にWMの降圧効果を、その中に含まれる既知の降圧成分であるK単独の効果と対比し検討した。ラットを4群に分け、1群を正常食（正常食群）、他の3群を高食塩食とし、さらに高食塩対照群、WMを含有するM-salt群、M-salt群と等量のKのみを

含むK-salt群に分けた (Fig. 3)。M-saltおよびK-salt飼料のNa/K比は約1.2で一定である。これら4飼料を8週間投与し、①高食塩負荷による変化、②その変化に対するM-salt、K-salt投与の影響を検討した。

血圧は食塩負荷により有意 (ANOVA, $P < 0.001$) に上昇し、8週目には正常群よりも平均53mmHg上昇した。M-saltは食塩負荷による血圧上昇を72%抑制したが、K-salt群は34%抑制したにすぎなかった (Fig. 4)。各群の心/体重比をFig. 5に示した。

水貯留量は食塩負荷により34%上昇し、M-saltはその上昇を52%有意 ($P < 0.001$) に抑制したが、K-saltには全くその効果が認められなかった (Fig. 6)。尿中Na排泄量は食塩負荷で著しく上昇するが、M-salt群では対照群に比し、さらに13%有意 ($P < 0.05$) なNa排泄量の増加を示した。しかしK-salt群にその効果はみられなかった (Fig. 7)。各ラットの血圧と水またはNa貯留量とは高度に有意 ($P < 0.001$) な正の相関 (Fig. 8, 9) を示すことからM-saltの降圧効果は腎の水、Na排泄と強い関連があることが示唆された。

そこでM-saltの降圧メカニズムを、①赤血球のNa輸送、②Na代謝関連ホルモン、③血管内皮機能、などの面から検討した。赤血球内Na濃度は食塩負荷により有意に上昇し、M-salt群及びK-salt群で正常食群のレベルまで回復した (Table 1)。また食塩負荷群の血漿中にはNa-K-ATPase阻害物質 (ジギタリス様物質) の増加が認められ、赤血球からのNaの流出を43%低下させた。M-salt、K-salt投与は食塩負荷によるNa流出の低下をそれぞれ67%、45%有意に回復させた (Fig. 10)。

ドパミンは腎近位尿細管上皮細胞基底膜側に存在する $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ を阻害することにより Na^+ および水の排泄を促進する作用を有し、尿中ドパミンは腎ドパミン産生量を反映する。腎におけるNa代謝に影響を与えるドパミンの尿中排泄量は、食塩負荷により41%上昇し、M-salt群ではさらに18%有意 ($P < 0.05$) に上昇した。しかしK-saltでは全く変化はなかった (Fig. 11)。このことはWMのみが水、 Na^+ 貯留を抑制したこととよく一致している。尿中ドパミン排泄量と水、 Na^+ 貯留量および血圧との間には強い負の相関を認めた (Fig. 12)。

血管内皮機能は大動脈リング標本を用い、アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反

応により測定した。食塩負荷により内皮依存性弛緩反応は著明に減弱し、WMはその障害を軽減した。しかし K^+ には障害の軽減作用は認められなかった (Fig.13)。食塩負荷による内皮依存性弛緩反応の減弱とWMによる回復には血漿、組織の過酸化脂質値の変化 (Fig.14) が一部関与していることが示唆された。

以上の結果よりM-saltは食塩負荷によるジギタリス様物質の放出や内皮依存性弛緩反応の減弱を抑制することにより血管の緊張性を低下させるとともに、腎におけるドパミンの産生を亢進させ、水、Na排泄の増加を介し降圧効果を示す可能性が示唆された (Scheme 1)。

そしてこの効果の発現には蛋白質画分と K^+ との相乗的な寄与がある可能性が高いことを明らかにしたもので、食品の機能性に関する研究に重要な手がかりを与えたものといえる。

Fig. 1.

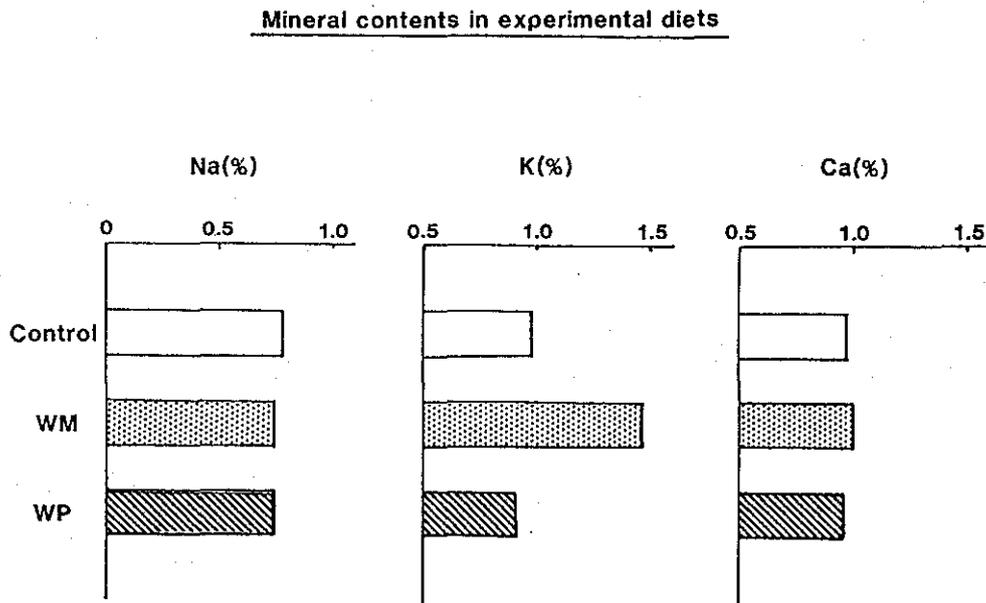


Fig. 2.

Effects of WM diet on blood pressure development in SHR

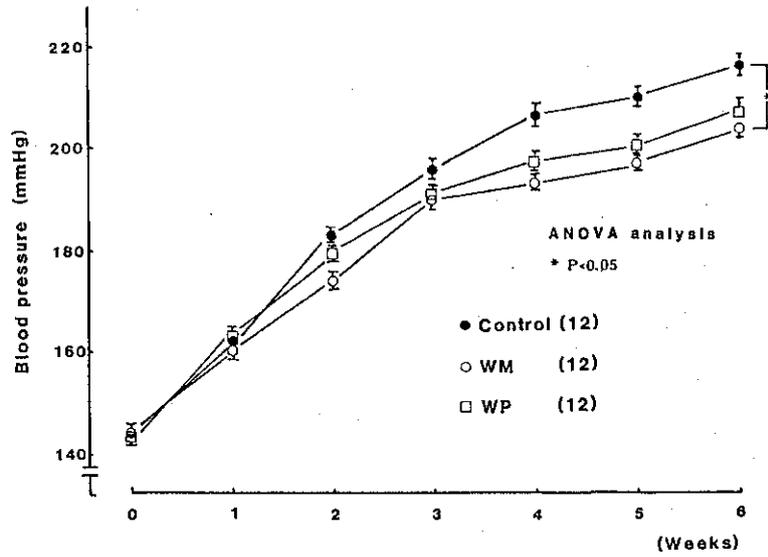


Fig. 3.

Mineral contents in the experimental diets

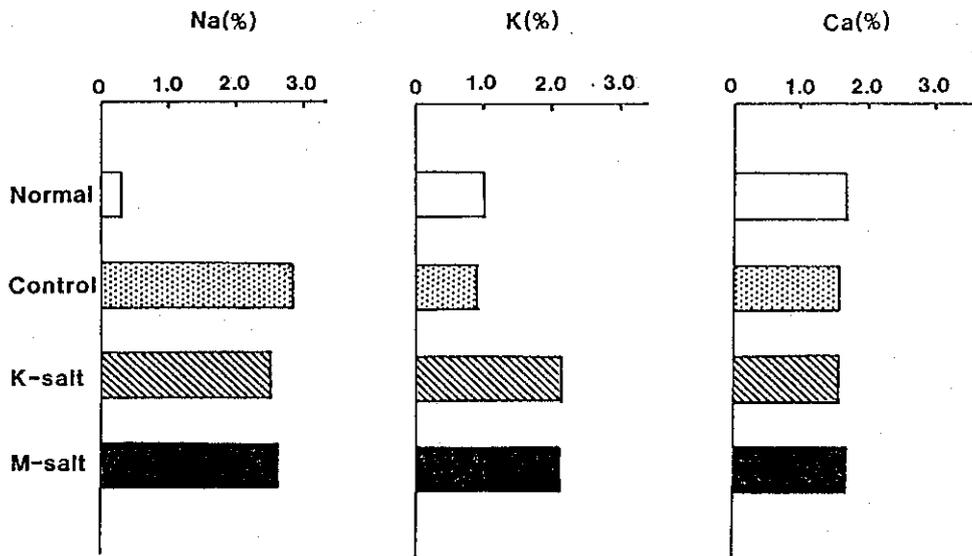


Fig. 4.

Effects of M-salt diet on blood pressure development

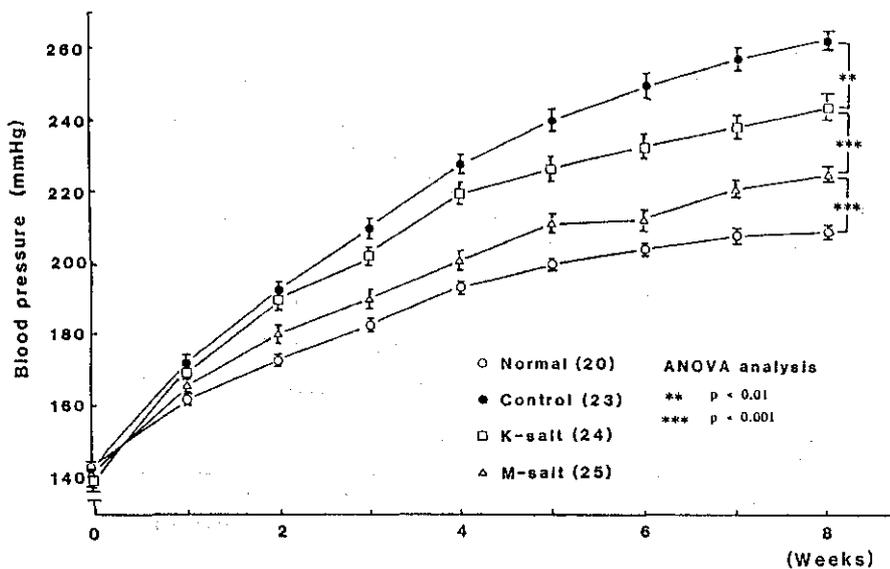


Fig. 5.

Heart to body weight ratios

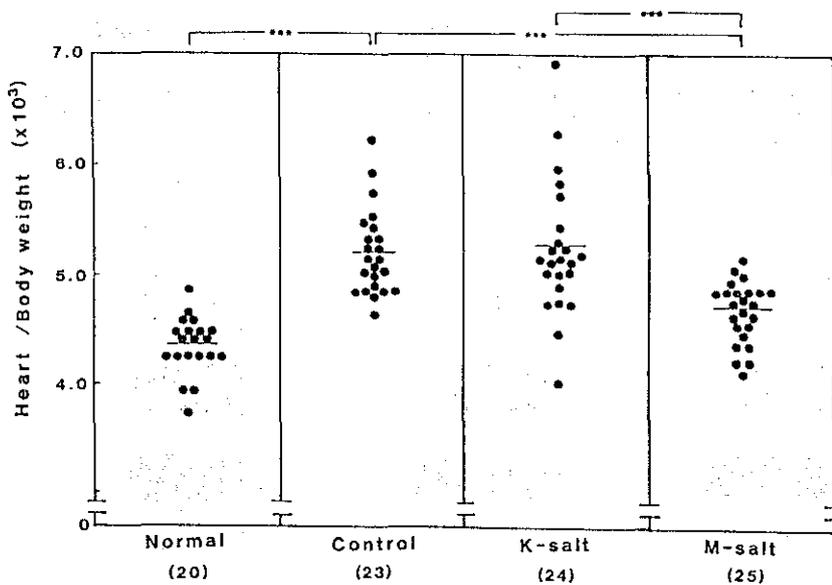


Fig. 6.

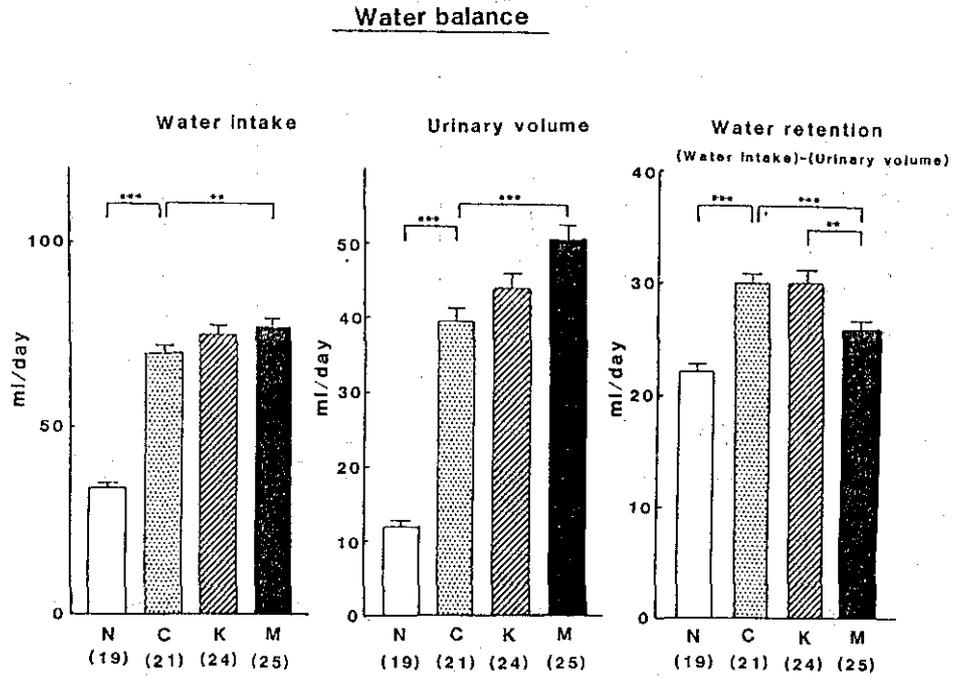


Fig. 7.

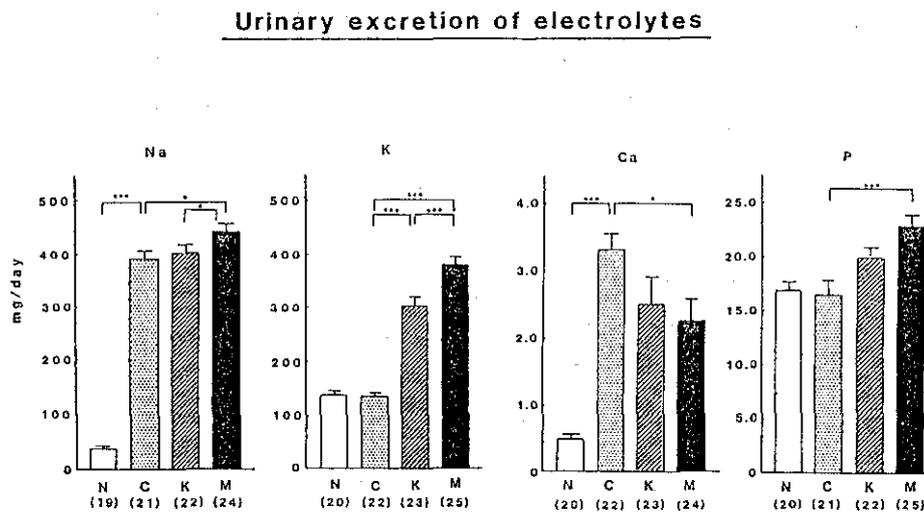


Fig. 8.

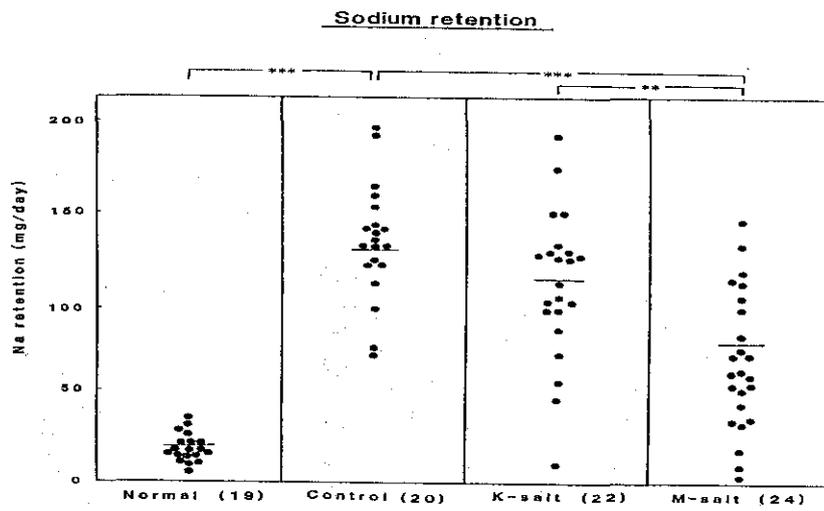


Fig. 9.

Correlation between blood pressure and Na retention in SHR

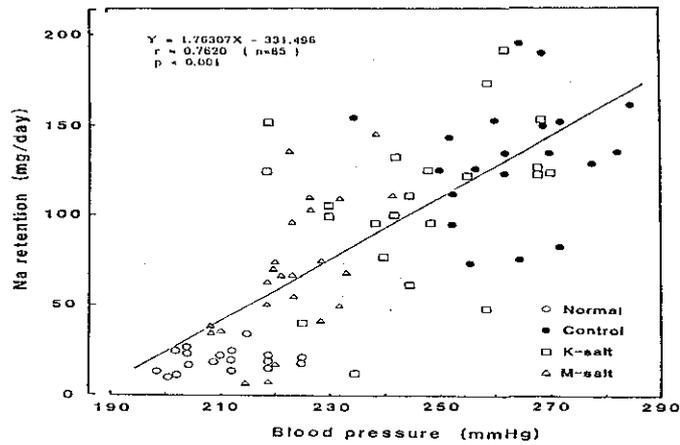


Table. 1.

Na contents in erythrocytes

Groups	Na contents (nmol/l.cells)
mean ± SE.	
Normal(21)	4.36 ± 0.17
Control (27)	4.87 ± 0.18
K-salt (17)	4.32 ± 0.22
M-salt (19)	4.22 ± 0.22

* Significance P<0.05 by Student's t-test

Fig 10

Na efflux from erythrocytes in plasma of experimental groups

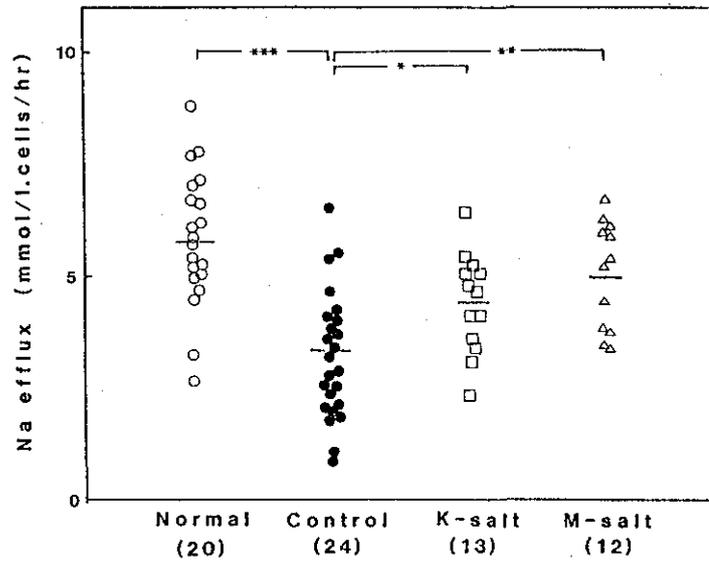


Fig. 11

Urinary excretion of dopamine

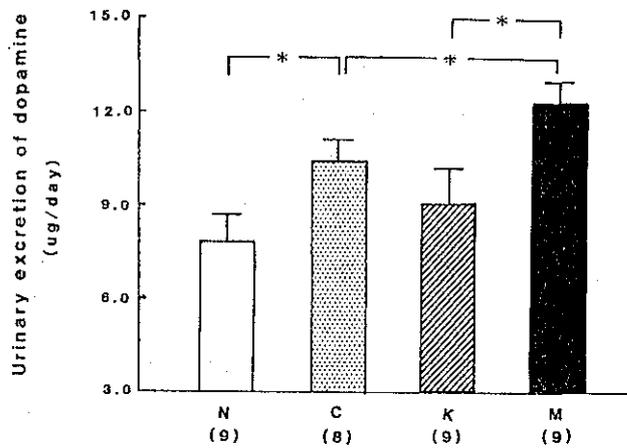


Fig. 12

Inverse correlation between urinary dopamine and Na retention

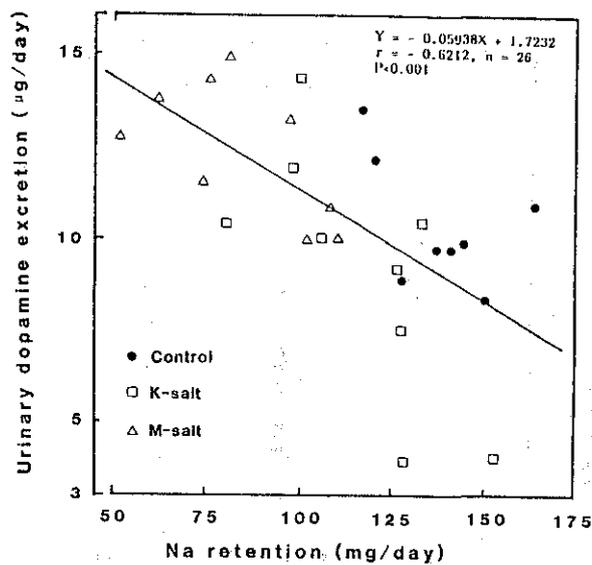


Fig. 13

Ach-induced endothelium-dependent relaxation in thoracic aorta

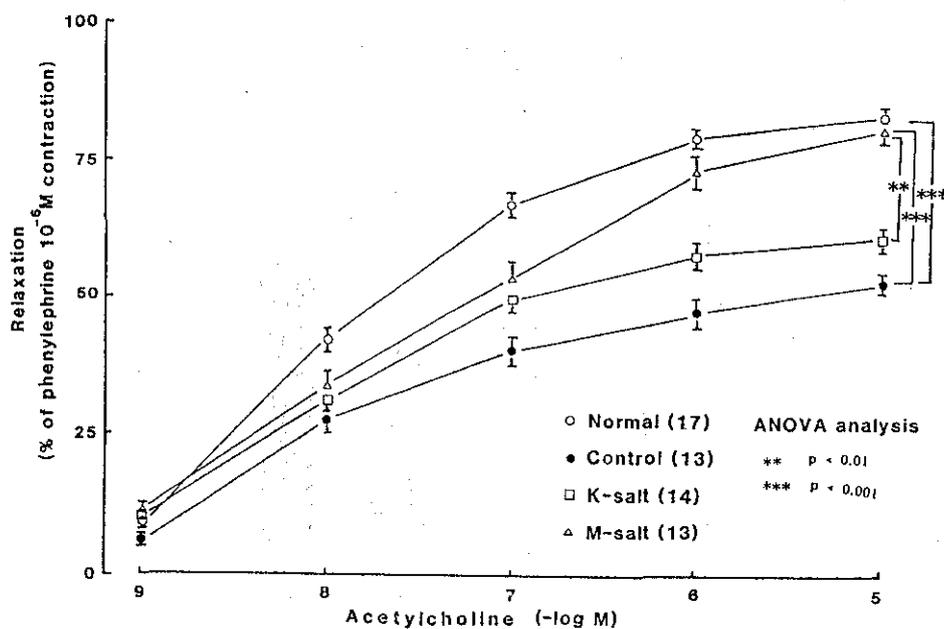
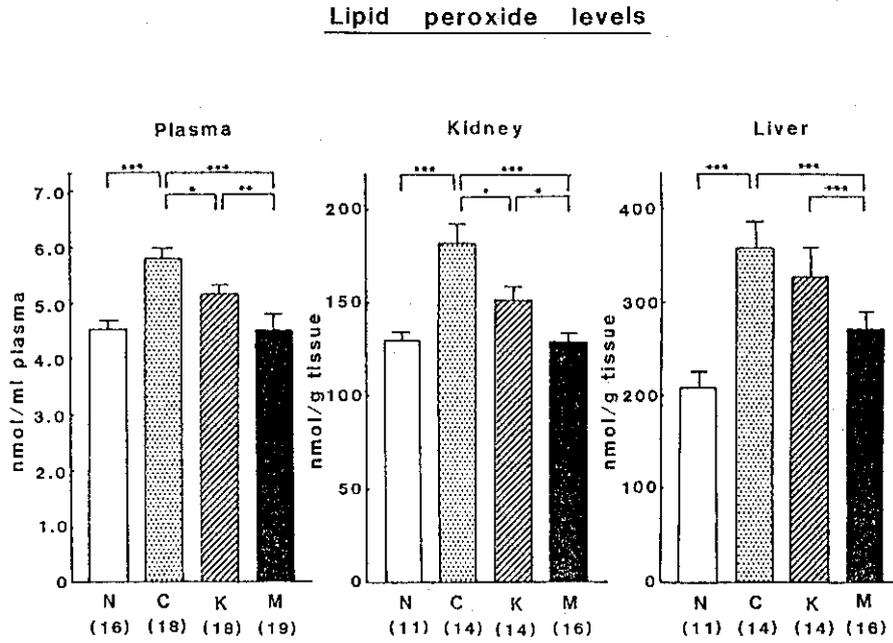
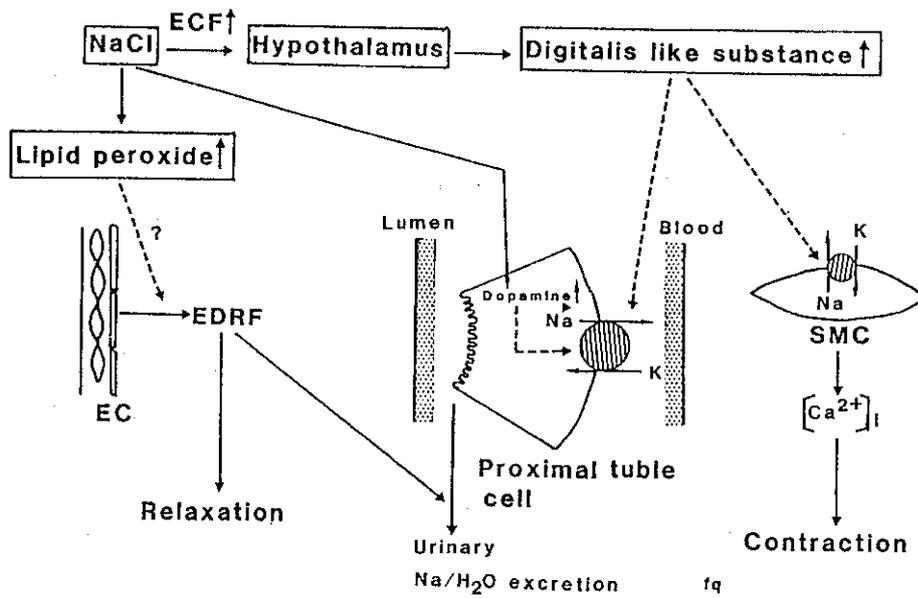


Fig. 14



Scheme 1.



Link of NaCl loading to high blood pressure