

このプレスリリースは、奈良県政・経済記者クラブ、奈良県文化教育記者クラブ、
橿原記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブへ配布しております。



2022年1月5日
公立大学法人奈良県立医科大学

柿ポリフェノールによる 血管弛緩作用と血管収縮抑制作用を証明

【要点】

- 柿果実から抽出した柿タンニン（柿渋）と柿葉パウダーを動物から抽出した血管に直接添加することで、強力な血管弛緩作用と血管収縮抑制作用がみられることを実証しました。

【概要】

奈良県立医科大学法医学教室の研究グループは、奈良県産の柿果実から抽出した柿タンニン（柿渋）と柿葉に含まれるポリフェノールが、強力な血管弛緩作用と血管収縮抑制作用を持つことを、ラットから抽出した血管において実証しました。これらの作用は、血管内腔の表面を覆う内皮細胞を取り除いても存続していたことから、健全な血管のみならず動脈硬化症や高血圧症などにより内皮細胞が障害された血管においても血管弛緩作用および収縮抑制作用を示し、降圧効果を発揮できる可能性があります。このような柿ポリフェノールの効果は循環器疾患の予防・治療への応用が期待されます。

本研究は、同研究室の勇井克也助教、工藤利彩講師、粕田承吾教授を中心とする血管機能研究グループの成果です。

本成果は12月26日付で科学誌「*Nutrients*」にオンライン掲載されました。

●研究の背景

柿果実から抽出したポリフェノールはタンニン（柿渋）とも呼ばれ、抗酸化作用、抗炎症作用、血糖値低下作用、血圧低下作用など様々な生理作用を持つことが知られています。一方で、柿は果実のみならず葉にも多くのポリフェノールが含まれており、柿ポリフェノールの主成分はカテキン類とその重合体（縮合カテキン）です。柿以外の様々な植物に含まれるカテキン類やその重合体に血管弛緩作用や血圧低下作用があることは既に報告されていますが、柿ポリフェノールの血管機能に対する効果はあまり知られていません。そこで、本研究では、奈良県産の柿果実から抽出した柿渋と柿葉パウダーを用い、動物の摘出血管における柿ポリフェノールの血管弛緩作用と収縮抑制作用の機序を解明しました（図1）。

なお、本研究に用いた柿渋と柿葉パウダーは石井物産株式会社より提供されたものです。

●研究の成果

本研究では、ラットの摘出血管（上腸間膜動脈）において、柿果実（柿渋）および柿葉に含まれるポリフェノールが、血管内腔の表面を覆う内皮細胞を取り除いた血管でも強力な弛緩作用を示すことを明らかにしました（図2）。さらに、内皮細胞が健全な血管に一酸化窒素（NO）の阻害剤を添加しても柿ポリフェノールの弛緩作用は抑制されませんでした（図3）。これは、柿ポリフェノールの弛緩作用には血管内皮細胞やNOは関与しないことを示しており、柿以外の多くの植物に含まれるポリフェノールの弛緩作用が主に内皮細胞由来のNOによるという過去の概念を覆す衝撃的な結果でした。さらに、柿ポリフェノールの弛緩作用は、脱分極剤およびカリウムチャネルの阻害剤を添加することで抑制されたことから（図3, 4）、柿ポリフェノールは血管平滑筋細胞表面の細胞膜にあるカリウムチャネルを活性化し細胞膜を過分極させることにより血管を弛緩させることが明らかになりました。これは、柿ポリフェノールが動脈硬化症や高血圧症などにより内皮細胞が障害を受けている血管においても弛緩作用を示し降圧効果を発揮できる可能性を示唆しています。

また、柿ポリフェノールは血管収縮抑制作用も持っており、細胞外から細胞内へのカルシウムイオンの流入による収縮と細胞内に貯蔵されているカルシウムイオンの細胞内への流入による収縮の両経路を抑制することが明らかになりました（図5）。このように、柿ポリフェノールは、既に循環器疾患の治療薬として利用されているカリウムチャネル開口薬やカルシウム拮抗薬に類似した作用を持つことから、循環器疾患の予防や治療への応用が期待されます。特に、柿葉はお茶として手軽に日常的に摂取できることから、循環器疾患の発症の予防や進展の遅延に役立つと思われます。現在、高血圧発症動物モデルを用いて、柿の葉茶の病態改善効果を検証しています。

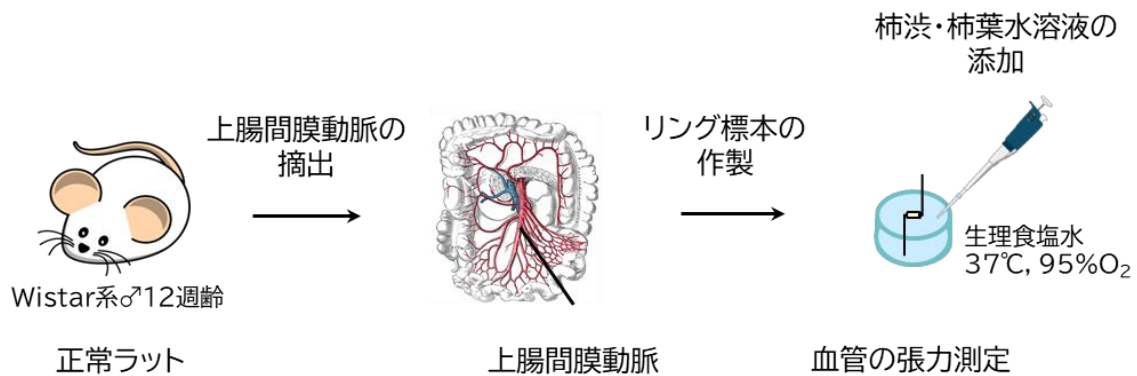


図1 ラットの摘出血管を用いた張力測定実験

正常ラットから上腸間膜動脈を摘出し、血管周囲の脂肪組織等を除去した後、血管を約1.5mm幅のリング状カットし、リング標本を作製した。リング標本を37°Cに加熱し酸素を通気した生理食塩水中に懸垂し、一定の張力を負荷し安定させた後、柿渋と柿葉水溶液を添加し、血管の張力測定により弛緩作用と収縮抑制作用を検討した。

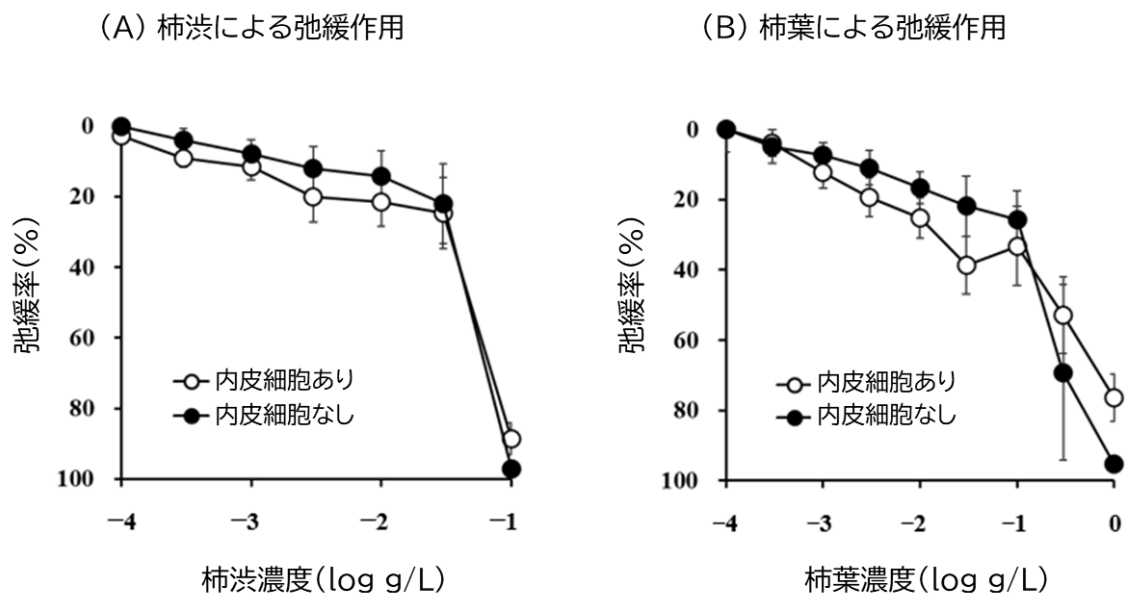


図2 柿渋と柿葉による血管弛緩作用に及ぼす血管内皮細胞の影響

(A) 柿渋および(B) 柿葉による血管弛緩作用は血管内皮細胞を取り除いた血管でも低下しなかった。

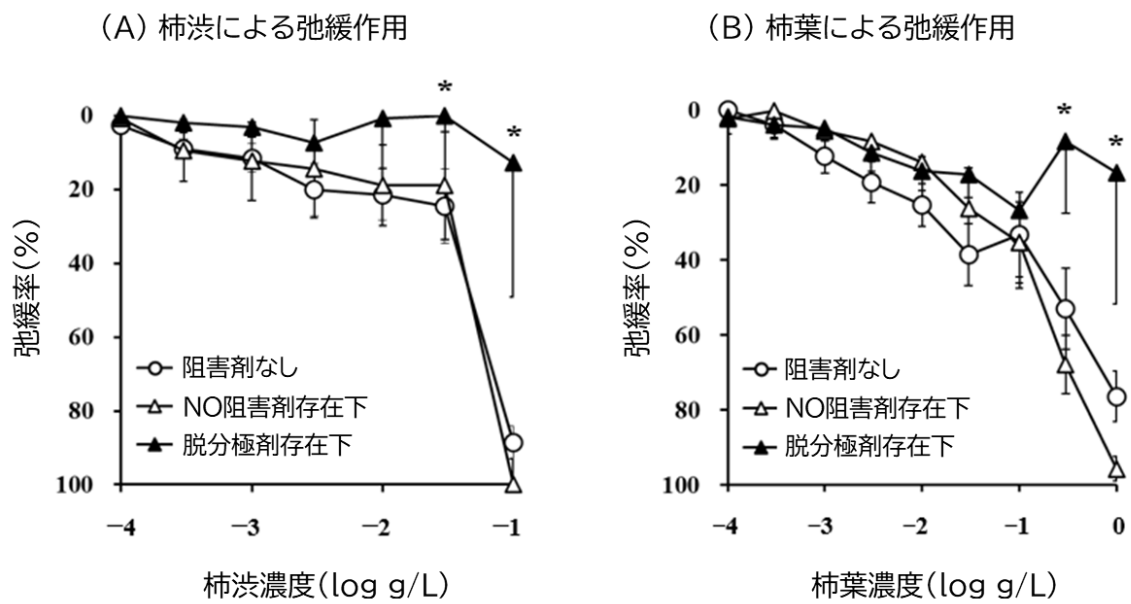


図 3 柿渋と柿葉による血管弛緩作用に及ぼす NO 阻害剤と脱分極剤の影響
 (A) 柿渋および(B) 柿葉による血管弛緩作用は NO 阻害剤存在下では低下しなかった。一方、脱分極剤存在下では有意に低下した。

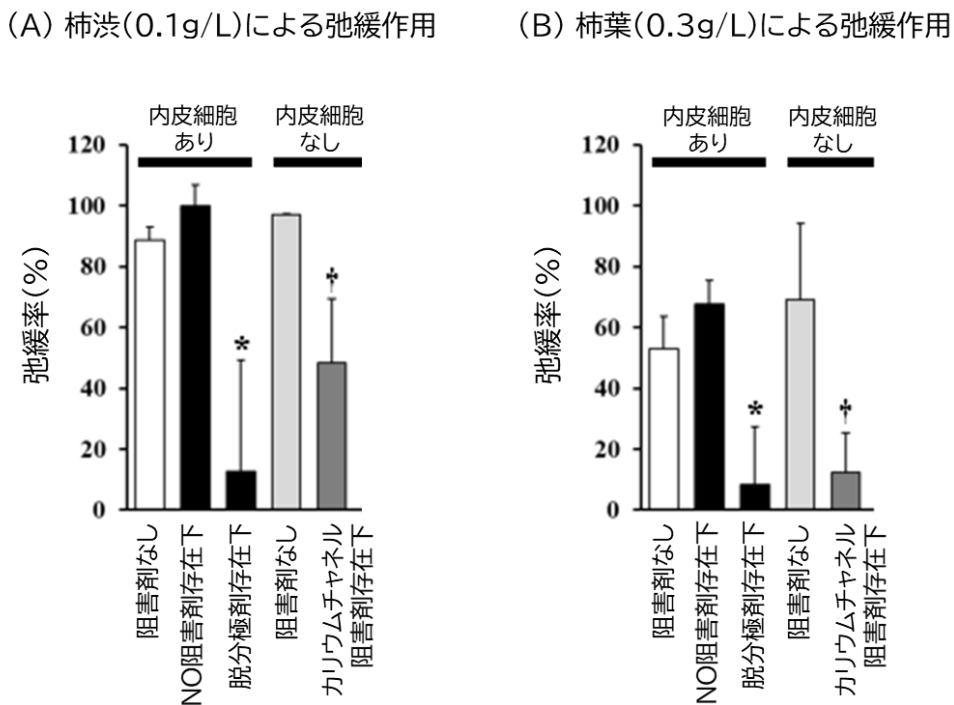
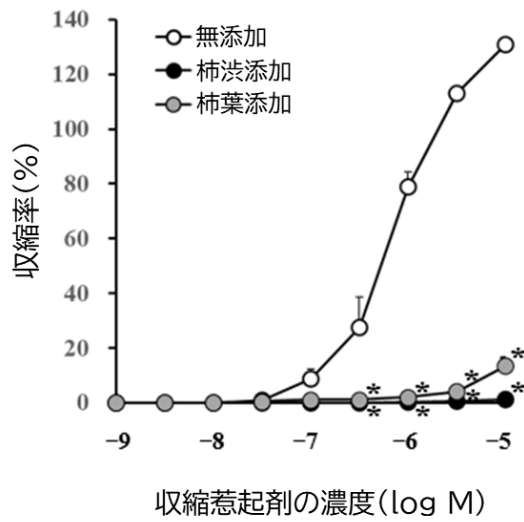


図 4 柿渋と柿葉による血管弛緩作用に及ぼすカリウムチャネル阻害剤の影響
 (A) 柿渋および(B) 柿葉による血管弛緩作用はカリウムチャネル阻害剤存在下で有意に低下した。

(A)細胞外カルシウムイオンによる収縮



(B)細胞内カルシウムイオンによる収縮

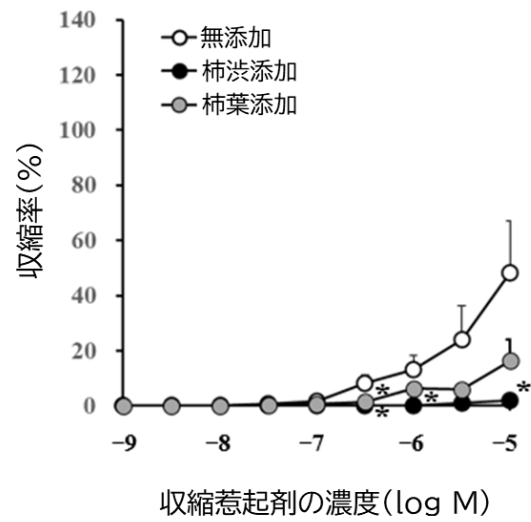


図5 柿渋と柿葉による血管収縮抑制作用

(A)細胞外および(B)細胞内カルシウムイオンによる血管収縮はいずれも、柿渋および柿葉の添加で有意に低下した。

【用語説明】

- (1) 上腸間膜動脈：腹部にある動脈の 1 つであり、腹腔動脈の下方で腹大動脈の前面から生じる。全身の循環に影響を及ぼす抵抗血管として知られており、循環器系の研究に多く用いられている。
- (2) 血管内皮細胞：血管内腔の表面を覆う細胞で、血管の健康状態を維持するのに非常に重要な役割を果たしている。血管内皮細胞は一酸化窒素（NO）など数多くの血管作動性物質（血管に働きかける因子）を放出しており、血管収縮・弛緩の調節を行っている。
- (3) 一酸化窒素（NO）：血管内皮細胞にある NO 合成酵素（eNOS）によって産生される。産生された NO は血管平滑筋細胞に遊離し、cyclic GMP 合成酵素に結合することによって、これを活性化する。NO による血管の弛緩は、cyclic GMP 濃度の上昇によって引き起こされる。血管内皮細胞から産生される血管弛緩因子が NO であることを発見した Drs. Furchgott, Ignarro, Murad の 3 人は 1998 年にノーベル医学生理学賞を受賞している。
- (4) 脱分極と過分極：細胞膜の膜電位が正の方向に傾くことを脱分極といい、静止電位を超えてさらに負の電位となることを過分極という。血管平滑筋細胞表面の細胞膜にあるカリウムチャネルの活性化にともなう過分極によって引き起こされる血管平滑筋の弛緩メカニズムが知られている。

【論文情報】

掲載誌：*Nutrients*

論文タイトル：Endothelium-Independent Relaxation of Vascular Smooth Muscle Induced by Persimmon-Derived Polyphenol Phytocomplex in Rats

著者：Risa Kudo, Katsuya Yuui and Shogo Kasuda

DOI：10.3390/nu14010089

【問い合わせ先】

奈良県立医科大学 法医学教室

助教 勇井 克也

E-mail: yuui@naramed-u.ac.jp

講師 工藤 利彩

E-mail: rkudo@naramed-u.ac.jp

TEL: 0744-22-3051

【取材申し込み先】

奈良県立医科大学 研究推進課

E-mail: sangaku@naramed-u.ac.jp

TEL: 0744-22-3051