

高脂血の昇圧反応性に及ぼす大豆たん白質の効果

金澤武道 *

医療法人芙蓉会村上病院

Effect of Soy Protein on the Pressor Response in Hyperlipemia

Takemichi KANAZAWA

Medical Corporation Fuyokai Murakami Hospital, Aomori 030-0811

ABSTRACT

The 719 cases with great hypercholesterolemia over 300 mg/100 mL were selected from 61,730 cases in health examination, and blood pressure was measured. Percents of the cases with high blood pressure were 11.1%. The percent was very low, compared to the percents of hypertension observed in general health examination. Therefore, the following experiment was carried out to investigate the responsiveness to pressor substance using cholesterol-fed rabbit. The pressor increases due to physiological saline injection were 2~4 mm in normal rabbits, 15~18 mmHg in 3 μ g norepinephrine injection and 26~34 mmHg in 6 μ g one. On the other hand, the pressure increases were 2~5 mmHg, 12~16 mmHg and 16~24 mmHg, respectively, in 1% cholesterol-fed rabbits for 6 weeks. Next, in 1% cholesterol fed rabbits with soy protein, the pressor responses recovered between normal rabbits and 1% cholesterol-fed rabbits. Plasma concentration of endothelin-1 was lower in cholesterol-fed rabbits than normal rabbits, although no difference was found in the concentration of norepinephrine. It is concluded that great hypercholesterolemia shows low response to norepinephrine. It may relate to get low concentration of endothelin-1. Soy protein can protect the hyporesponse on epinephrine due to hypercholesterolemia. *Soy Protein Research, Japan* **2**, 143-149, 1999.

Key words : soy protein, hypercholesterolemia, hyporesponse, blood pressure, norepinephrine, endothelin-1

食生活が欧米化されて久しいが、それにつれて肥満患者も、高コレステロール患者も増加している^{1,2)}。高コレステロール血症は多くの疫学調査により粥状動脈硬化性疾患を招来するという³⁾。

粥状動脈硬化は血管の内腔を狭くし、血流を障害したり、閉塞を招来するので、一般には血圧も高くなることが推測される。しかし、コレステロールを負荷したウサギの血管内皮細胞は高度に障害されていることを観察し、このような血管内皮細胞が昇圧活性物質に対して高い昇圧反応性を示すかどうか疑われた。

*〒030-0811 青森市青柳 2-5-17

そこで、高コレステロール血症が昇圧反応性に及ぼす影響と血漿コレステロール値を降下させる大豆たん白質が昇圧反応性にどのような効果があるかを検討した。

方 法

住民検診

青森県検診センターで施行している青森県全域に渡るものであるが、自由意志で参加出来、有料である。対象は61,730名である。

動物実験

家兎は白色雄性で体重3.5 kgのものを使用した。対照(NR)群6匹は標準飼料にて、コレステロール添加(HCR)群6匹は1%コレステロール添加飼料にて6週間飼育した。また、コレステロール添加大豆たん白質

(CRS)群5匹は1%コレステロールと大豆たん白質10%添加したもので6週間飼育した。コレステロールは酵素法により測定した。エピネフリン、ノルエピネフリンならびにドーパミンはHPLC法により測定した。エンドセリン-1はRIA2抗体法により測定した。

白色家兎のノルエピネフリンによる昇圧試験

ケタミン5~10 mgによる静脈麻酔を行い、ノルエピネフリン1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から3 μg , 6 μg 静注して、それぞれの昇圧を求めた。白色家兎の血圧は股動脈にカテーテルを挿入し、直接測定法により測定した。大豆たん白質は既報の方法⁴⁾により分離したものを使用した。

結果と考察

住民検診における300 mg/100 mL以上の高コレステ

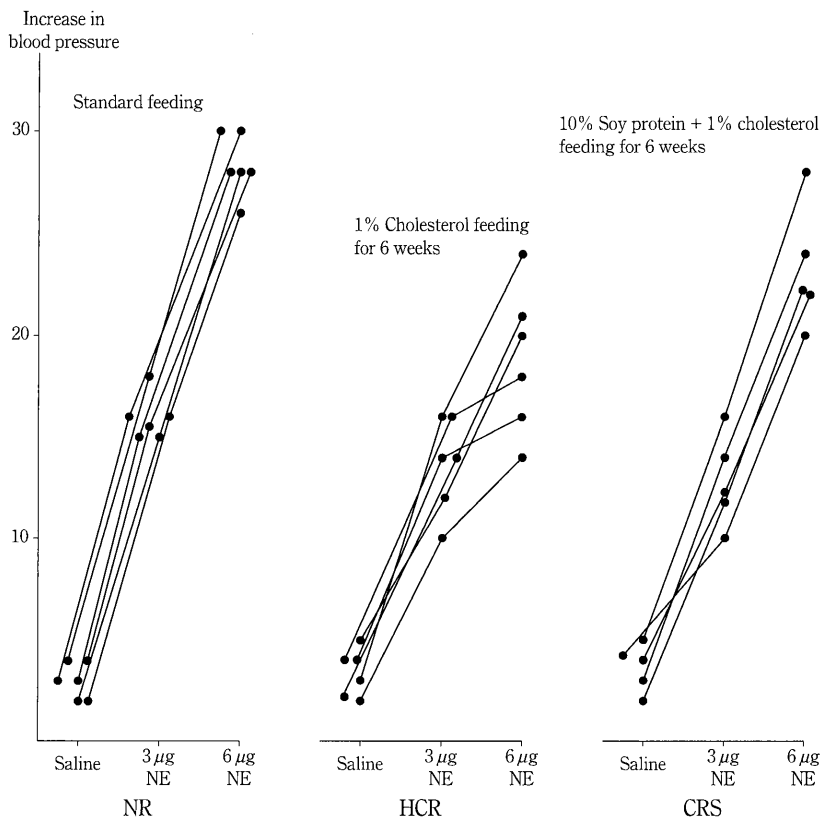


Fig. 1. The pressor response reactivity to norepinephrine (NE) is in the order of normal rabbit fed standard diet (NR) > 1% cholesterol-fed rabbit with soy protein (CRS) > 1% cholesterol-fed rabbit (HCR).

ローラー者と血圧

61,730 名中血清コレステロールが 300 mg/100 mL 以上の対象は 719 名であった。39 歳までが 49 名で、高血圧のものはなかった。40 ~ 59 歳が 307 名で高血圧者は 40 名の 13.0% であった。また、60 ~ 79 歳が 354 名で高血圧者は 64 名の 18.1% であった。さらに 80 歳以上は 9 名で高血圧者は 1 名であった。全体としては 719 名中高血圧者は 105 名で 11.1% であった。

いずれの年齢群においても高血圧の占める百分比は 20% をこえず、平均では 11.1% であった。一方、血清コレステロールが 300 mg/100 mL 未満群についての血圧レベルを検討してみると、高血圧者の百分比は平均で 20.5% で明らかに後者が大きかった。

以前の我々の疫学調査においても高血圧の頻度は男性で 18.9%、女性で 14.8% であった。また、脳血管障害患者では 36.8% と、いずれも血清コレステロール値が 300 mg/100 mL 以上の対象の高血圧の百分比に比して大であった。

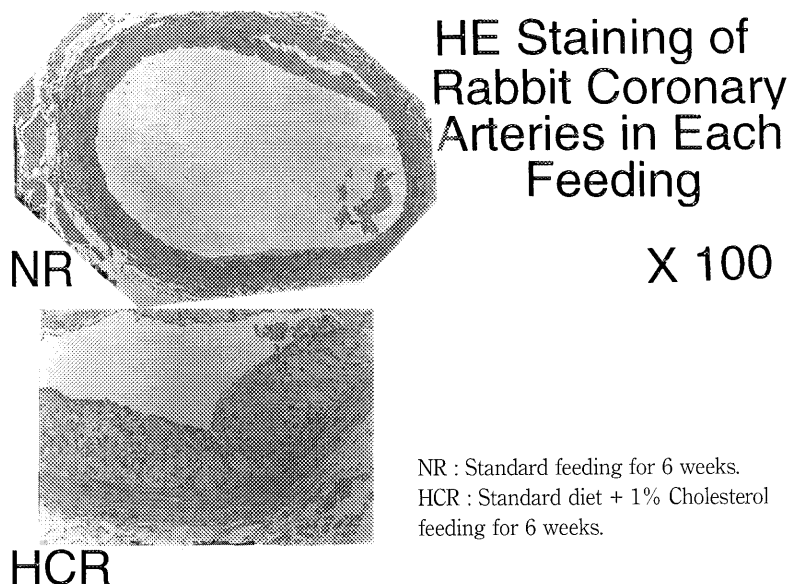
今回の疫学調査からみると血清コレステロール値が 300 mg/100 mL 以上の対象では高血圧の頻度は低いことになる。一般には大となるであろうと推測されるが、実際にはその反対であった。次にこのメカニズムを検

討するために以下の研究を企画した。

白色家兎の血清コレステロール値による昇圧反応性と血管内皮の組織像について

Fig. 1 は正常家兎 (NR) とコレステロール負荷家兎に対するノルエピネフリンの昇圧反応性について示した。Fig. 1 に示すように正常家兎では、dose dependent にノルエピネフリンの注入量に比例して血圧の上昇がみられた。1% コレステロール負荷家兎 (HCR) では 3 μ g および 6 μ g 注入の場合にも明らかに血圧の昇圧が抑制された。次に、10% 大豆たん白質 + 1% コレステロール (CRS) の場合についてみると、コレステロール負荷による昇圧抑制が大豆たん白質添加により低下した。即ち、白色家兎においては、ノルエピネフリン昇圧反応は、コレステロール負荷により低下し、大豆たん白質はその低下を抑制した。

そこで大動脈内皮の組織像を観察した。Fig. 2 に示すようにコレステロール負荷家兎では明らかに血管内皮細胞の傷害像が観察された。このように高コレステロール家兎では血管内皮細胞の傷害が著しく、ノルエピネフリンに対する昇圧反応が低くなることが推測される。Fig. 3 はノルエピネフリンを 3 μ g, 6 μ g 注入した場合の昇圧について、正常家兎とコレステロール負



NR : Standard feeding for 6 weeks.
HCR : Standard diet + 1% Cholesterol feeding for 6 weeks.

Fig. 2. Coronary endothelial surface of normal rabbit (NR) was smooth and monolayer in hematoxyline eosin staining (HE), but in 1% cholesterol-fed rabbit (HCR) the endothelial surface is irregular and very thick.

荷家兎との間で比較したものである。

Fig. 3 で明らかなようにノルエピネフリンに対する昇圧反応性がコレステロール負荷家兎で明らかに低かった。一方、大豆たん白質+コレステロール飼料にて飼育したものではノルエピネフリンに対する反応性が回復していることがわかる。

大豆たん白質にはコレステロール負荷による LDL コレステロールの上昇を抑制する作用があるが^{5,6)}、併

せて昇圧反応性をも是正する作用が認められた。血清コレステロールが 300 mg/100 mL 以上の対象では高血圧の頻度は低く、コレステロールを負荷した家兎では昇圧反応性が低下した。この機序の一つに、コレステロールによる内皮細胞の傷害と昇圧活性の強いエンドセリン-1 の低下が考えられる。そこで次の研究計画を企画した。

正常家兎、コレステロール負荷家兎ならびに大豆たん

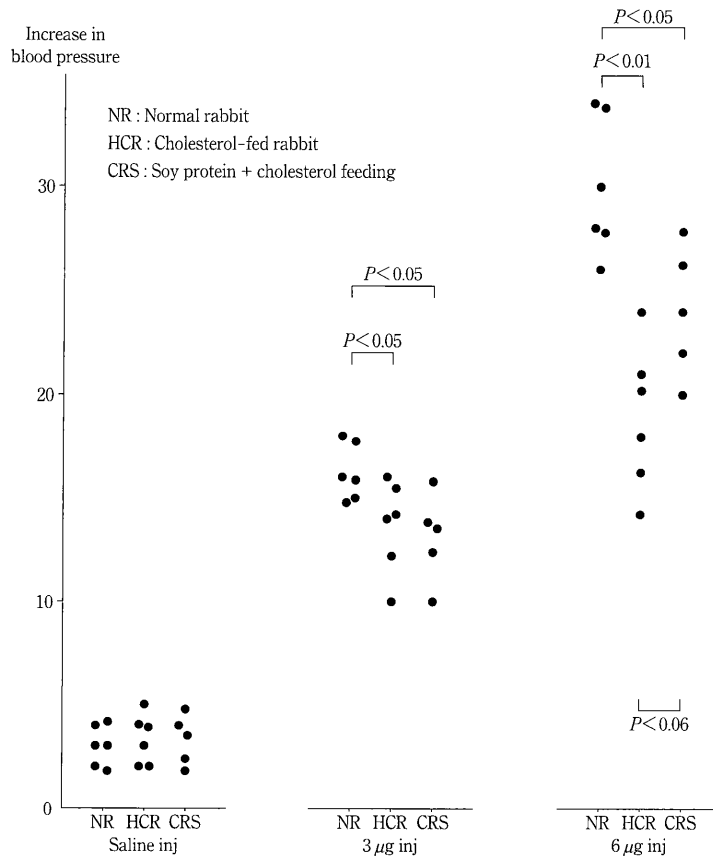


Fig. 3. Blood pressure increases were compared among normal rabbit (NR), 1% cholesterol-fed rabbit (HCR) and 1% cholesterol-fed rabbit with soy protein (CRS) in each norepinephrine injection. In 6 µg norepinephrine injection, the pressor increase was in the order of NR > CRS > HCR.

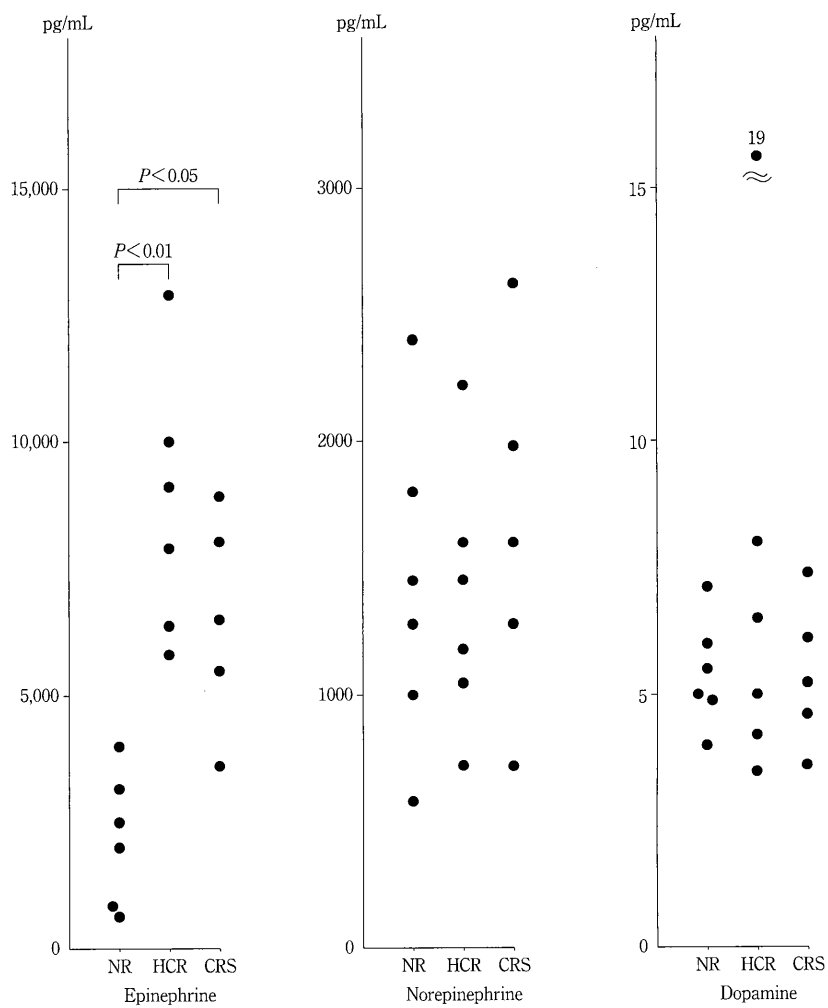


Fig. 4. The concentrations of epinephrine, norepinephrine and dopamine were compared among NR, HCR and CRS. The concentration of epinephrine in NR was lower than in HCR and CRS.

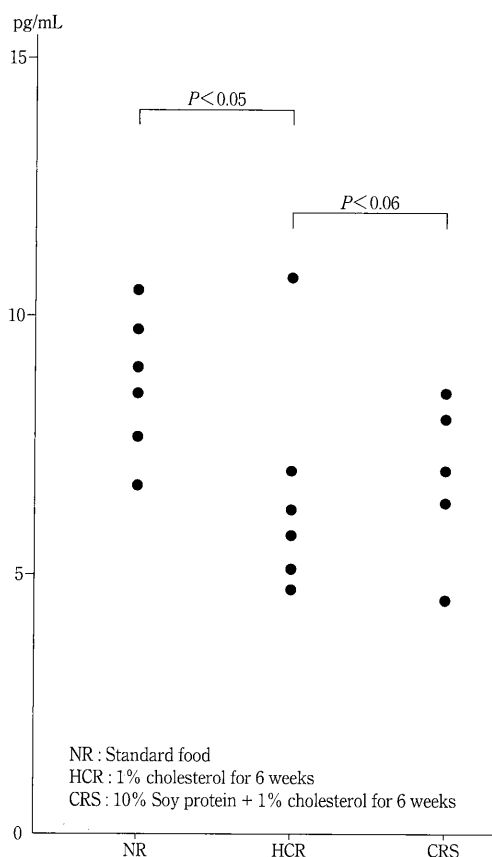


Fig. 5. The concentrations of endothelin-1 were compared among NR, HCR and CRS. Endothelin-1 concentration was higher in NR than in HCR and CRS.

白質+コレステロール負荷家兔の血清エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミンならびにエンドセリン-1について

正常家兔の血清エピネフリン濃度は $2,000 \pm 870$ pg/mL であるのに対して、6週間1%コレステロール飼育家兔では $8,400 \pm 2,000$ pg/mL で、コレステロール負荷により血清エピネフリン濃度は明らかに上昇した。一方、ノルエピネフリン、ドーパミンには両家兔間で差はなかった (Fig. 4)。

次に、エンドセリン-1についてみると正常家兔では 8.7 ± 2.8 pg/mL に対して、コレステロール負荷家兔では 6.7 ± 3.0 pg/mL であり、コレステロール負荷家兔では低値を示した (Fig. 5)。エンドセリン-1は主に内皮細胞で生成されるが、コレステロール負荷により内皮細胞は明らかに傷害を受けるので、その生成が低下したものと考えられる。エンドセリンには3種類のアイソペプチドのエンドセリン-1、エンドセリン-2、エンドセリン-3からなると報告され^{7,8)}、中でもエンドセリン-1は極めて昇圧反応ならびに腎血管の強い収縮作用を有すると言う。

さらに、10%大豆たん白質に1%コレステロールを添加したものではコレステロールの上昇はコレステロール負荷単独に比して、明らかに抑制されたが、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミンには差がなかった。また、エンドセリンも高値傾向となったが有意差はなかった。

以上のように300 mg/100 mL以上の超高コレステロール値の患者では血管の昇圧反応性の低下がみられるが、昇圧反応性の最も強いエンドセリン-1の生成に低下がみられた。このことは超高脂血で血圧反応性の低下の原因の1つにエンドセリン-1の生成抑制による昇圧遅延が生じた可能性が考えられる。また、高血圧者の頻度の小さいことも推測される。

要 約

61,730名の検診者から300 mg/100 mL以上の高コレステロール値の719名について血圧を測定した。高血圧の百分比は収縮期高血圧で11.1%であった。この百分比は一般検診の高血圧の百分比に比して非常に低いものであった。そこで、コレステロール添加食で飼育したウサギを用いて、昇圧物質に対する昇圧性を検討するために以下のような研究を行った。生食水注射に対する正常家兔の昇圧は2~4 mmHg、3 μ g ノルエピネフリン注射で15~18 mmHg、6 μ g ノルエピネフリン注射では26~34 mmHgであった。一方、6週間1%コレステロール負荷家兔では同様の研究で、2~5 mmHg、12~16 mmHg、16~24 mmHgであった。次に、大豆たん白質+1%コレステロール負荷家兔では、同様の研究で、前研究の中間の昇圧反応を示した。エンドセリン-1の血漿濃度はコレステロール負荷家兔では正常家兔に比して低値であったが、ノルエピネフリンには差はなかった。超高コレステ

ロールはノルエピネフリンに対する昇圧反応は低い、それはエンドセリン-1の低くなっていることに関係しているかも知れない。大豆たん白質は高コレステロール値のノルエピネフリン低昇圧反応を是正する。

文 献

- 1) 伊達ちぐさ, 山口百子, 田中平三 (1991): 疫学研究における食事調査 第2報 循環器病の疫学研究のための食物摂取頻度調査法. 日本循環器管理研究協議会雑誌, **26**, 118-121.
- 2) 大庭健三, 春山 勝, 中野博司, 妻鳥昌平, 板垣晃之, 早川道夫, 大友英一 (1990): 老年者における肥満と脳血管病変. 動脈硬化, **18**, 561-565.
- 3) Wilt TJ, Davis BR, Meyers DG, Rouleau JL and Sacks FM (1996): Prevalence and correlates of symptomatic peripheral atherosclerosis in individuals with coronary heart disease and cholesterol levels less than 240 mg/dL: baseline results from the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Angiology*, **47**, 533-541.
- 4) Kanazawa T, Osanai T, Zhang XS, Uemura T, Yin XZ, Onodera K, Oike Y and Ohkubo K (1995): Protective effects of soy protein on the peroxidizability of lipoproteins in cerebrovascular diseases. *J Nutr*, **125**, 639S-646S.
- 5) Kanazawa T, Tanaka M, Uemura T, Osanai T, Onodera K, Okubo K, Metoki H and Oike Y (1993): Anti-atherogenicity of soy bean protein. *Ann N Y Acad Sci*, **676**, 202-214.
- 6) Tanaka M, Kanazawa T, Imura T, Watanabe T, Fukushi Y, Osanai T, Uchida T and Onodera K (1993): Effect of soy protein on the excretion amount of fecal sterols in Jcl: Wistar rats. *Ann N Y Acad Sci*, **676**, 359-363.
- 7) Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K and Masaki T (1989): The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, **86**, 2863-2867.
- 8) Yokokawa K, Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, Horio T, Inoue T and Takada T (1989): Acute effects of endothelin on renal hemodynamics and blood pressure in anesthetized rats. *Am J Hypertens*, **2**, 715-717.