

# 脳－消化管軸を介したプロシアニジンの生理作用の発現

越阪部奈緒美

近年植物性食品に含まれるポリフェノール類は、食品の機能性研究の大きなターゲットの一つとなっている。ポリフェノール類の中でもプロシアニジン（カテキンオリゴマー）を豊富に含む食品の摂取により心血管系疾患リスクが低減することは明らかであるが、そのメカニズムについては未だ不明な点が多い。その理由は、プロシアニジンが生体にほとんど吸収されないことにある。筆者らは最近、プロシアニジンが投与直後から循環系や代謝系に変化を与えること、またその変化がアドレナリン受容体阻害剤で消失することを見いだした。これらのことは、プロシアニジンが消化吸收を経ずに、中枢を介して交感神経を刺激することを示唆している。本稿では、プロシアニジンの脳－消化管軸を介した作用メカニズム解明に対する最近のアプローチについて解説する。

## プロシアニジン含有食品のエビデンスと応用

プロシアニジンはカテキン重合体（図1）であり、カカオ豆（チョコレート）・ブドウ（赤ワイン）・リンゴ・黒豆といった植物性食品や松樹皮（フラバンジェノール）に広範に含まれる化合物群である。

これまでの疫学調査からプロシアニジン含有食品の摂取が、心筋梗塞・脳卒中といった心血管疾患のリスクを低減させることが明らかとなっている<sup>1)</sup>。またこれまでに実施された多くのプロシアニジンを含む食品の介入試験およびそのメタアナリシス<sup>2)</sup>においても、高血圧・脂質異常・インスリン感受性の低下といったメタボリックシンドロームのリスクファクターが多面的に改善される

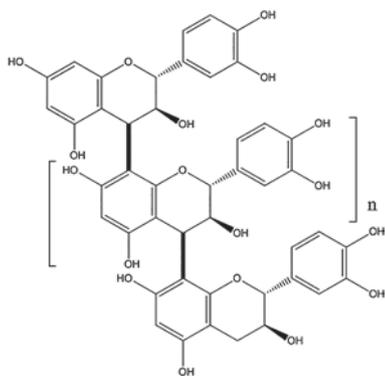


図1. プロシアニジンの化学構造

ことが確認されている<sup>3)</sup>。これらのことから、わが国では体脂肪を低減する特定保健用食品として、また血圧低下やコレステロール低減を資する機能性表示食品、あるいはサプリメントとして上市されている。

## プロシアニジンの生体内動態

ポリフェノールは摂取後、小腸において受動拡散によって上皮に取り込まれ、1) グルクロン酸抱合・硫酸抱合といった代謝を受け体内に取り込まれる、または2) トランスポーターであるP糖タンパク質や多剤排出タンパク質(MRP)を介して細胞から排出され消化管に戻る。フラボノイド類の多くは前者のルートをとどり、小腸上皮細胞中あるいは肝臓中で代謝を受け、抱合体として血中に分布する。一方、プロシアニジンは後者のルートをとるため、血中ではほとんど検出できない<sup>4)</sup>。すなわち、プロシアニジンの生体利用率はきわめて低いことが知られている。

栄養素は分解され低分子となって生体に吸収・利用されるが、プロドラッグを除く多くの生体外物質は、摂取（または投与）された活性本体が標的臓器に分布し、何らかの生化学的変化を生体分子に与えることでその生理活性を表す。しかしながら、プロシアニジンについてはそのようなメカニズムを想定することは難しい。このように“吸収されにくい”にも関わらず“明らかな有用性を示す”という矛盾が作用メカニズム解明の上で大きな壁となっている。一方、最近欧米では、大腸に到達し腸内細菌叢によって分解されたプロシアニジン分解物が吸収され、組織に移行して生理活性を発現するという仮説の検証のため、多くの研究者が糞便中の代謝物についてメタボローム解析を実施している<sup>5)</sup>。これらの研究結果では、摂取したポリフェノールの種類に関わらず、糞便中にはほぼ同じ分解代謝物が検出されるため、疫学調査や介入試験で認められる化合物間の差異を説明することは難しい。

## プロシアニジンの作用メカニズム

長期的にプロシアニジン摂取した場合の有効性のうち代表的なものは、前述したメタボリックシンドロームのリスクファクターの改善である。一方、プロシアニジ

ン摂取2~4時間という短時間後においても、さまざまな生理作用を発現することが報告されている。一つはflow mediated dilatation (FMD) を指標とした血管内皮機能の改善であり<sup>6)</sup>、もう一つはoral glucose tolerance test (OGTT) 試験法による耐糖能の改善である<sup>7)</sup>。そこで筆者らは実験動物を用いてプロシアニジン投与直後の大循環および微小循環に対する影響について検証することとした。プロシアニジンをラットに強制経口投与し、投与直後からの血圧・心拍数・拳擧筋細動脈血流量の変化を60分間観察したところ、血圧・心拍数は投与直後から上昇し、60分後には投与前値に戻った。一方、拳擧筋周囲にある拳擧筋の細動脈血流量は60分間を通して顕著に上昇し続けた。また、投与60分後に摘出した大動脈における一酸化窒素合成酵素 (eNOS) のリン酸化が亢進した<sup>8)</sup>。さらに、これらの変化はアドレナリン受容体阻害剤の併用によって消失した<sup>9)</sup>。また筆者らは、同様な条件下におけるエネルギー代謝の変動についても検証を行った。プロシアニジンをマウスに強制経口投与し、投与後20時間の呼吸を分析し、エネルギー代謝量を算出したところ、対照群に比較してプロシアニジン群で有意な上昇が認められた<sup>10)</sup>。また、投与2時間後においては血中アドレナリン濃度の有意な上昇が見られ、同時に褐色脂肪組織の熱産生タンパク質である脱共役タンパク質 (UCP-1) や骨格筋におけるエネルギー代謝のキーとなる転写コアクチベーターであるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\gamma$ コアクチベーター $1\alpha$

(PGC-1 $\alpha$ ) のトランスクリプションの促進が認められた。これらの変化は、循環系の反応と同様にアドレナリン受容体阻害剤の併用によって消失した<sup>11)</sup>。以上のことから、プロシアニジンの投与は何らかの経路を介して中枢に認識され、その刺激により交感神経が興奮し、神経末端から分泌されたカテコールアミンにより、循環刺激作用やエネルギー代謝亢進作用が発現することが明らかとなった(図2)。

### プロシアニジンと運動の類似性~アロスタシス~

近年、運動の健康効果についての研究が盛んに行われているが、運動は生体に対してメカニカルストレスを及ぼし、そのストレス刺激は中枢へと伝達される。中枢ではこのストレスに対して、視床下部-下垂体-副腎(HPA軸)と交感神経-副腎髄質(SAM軸)がそれぞれ応答する。SAM軸の活性化により交感神経が興奮し、神経末端からノルアドレナリンが放出され、全身の臓器に分布するアドレナリン受容体を介してさまざまな生理反応が惹起される。たとえば、心臓においては $\beta 1$ アドレナリン受容体に結合して心拍数の上昇が、また末梢血管平滑筋に発現する $\alpha 1$ アドレナリン受容体と反応して血管の収縮が起こることから、一過的な心拍数・血圧の上昇が生じる。これらの循環動態の変化は血管内皮細胞にシェアストレスを負荷し、血管内皮に存在するシェアストレスセンサーに認識され、eNOSの活性化(リン酸化)に続いて一酸化窒素の生成がおり血管が弛緩する。

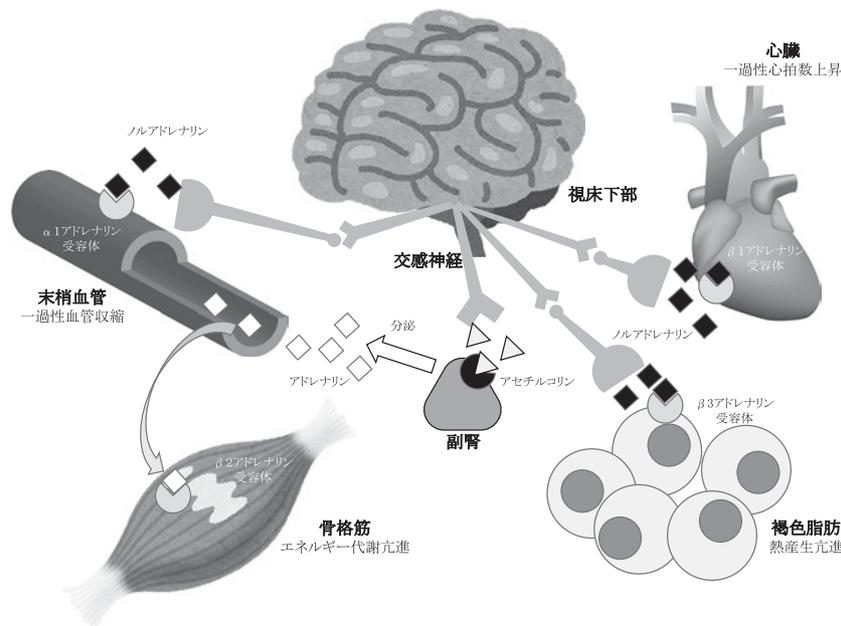


図2. プロシアニジン経口投与後の交感神経を介した生理作用発現

その結果、血圧・心拍数は投与前の水準に戻る。運動を習慣化することによって、この反応が繰り返され、eNOSの誘導や血管内皮増殖因子(VEGF)の生成が促され、血管の再構築や血管新生が生じ、血圧の低下につながると思われる。また運動時には、交感神経末端から放出されたノルアドレナリンが褐色脂肪組織に発現する $\beta_3$ アドレナリン受容体に結合することで、熱産生タンパク質が活性化され、エネルギーが熱として体外に放出される。さらに、SAM軸の活性化により副腎髄質からアドレナリンが血中に分泌され、骨格筋に発現する $\beta_2$ アドレナリン受容体と反応し、PGC-1 $\alpha$ を活性化し、糖代謝や脂質代謝を亢進することが示唆されている。運動というストレスに対するこれらの生理的变化は「アロスタシス(allostasis, 動的適応能)」と呼ばれ、ホメオスタシスの維持のための急性のストレス適応反応とされている。最近では、このアロスタシスにより、脳由来神経栄養因子の分泌が促進され、中枢において神経細胞の分化・増殖が認められることから、うつ・認知症への運動療法の有効性が確認されている。一方、プロシアニジン投与した場合、末梢における生理学的反応は運動の場合とまったく同一であり、運動と同様なアロスタシスを発現することが期待される。

### 今後の検討課題

プロシアニジンをはじめとするポリフェノールは、フェノール性水酸基を複数持つ化合物の総称であり、抗酸化作用や心血管系疾患予防作用を持つといわれている。しかしながら、筆者らはこれらの化合物間の作用強度に明らかな差異を確認している。これまでに20種類強のカテキン・フラボノール・フラバノン・アントシアニン・イソフラボン・単純フェノール・テアフラビン(緑茶カテキンダイマー)・プロシアニジンらをラットに同用量投与した後の循環刺激作用について比較したところ、活性発現には微細な化学構造の違いが大きく影響することが示唆された<sup>12)</sup>。この結果は、分子量や化学構造もさまざまな8000以上の化合物の集合体である“ポリフェノール”をひとくくりにして、その生理活性を議論することが妥当ではないことを示唆している。また筆者らは最近、プロシアニジンを用量を変えて動物に投与した場合、食品から摂取可能な用量においては循環刺激作用ならびにエネルギー代謝亢進作用が発現したが、食品から摂取不可能な高用量では効果が消失するという興味

深い現象を確認した。さらに単独では効果の見られない高用量と $\alpha_2$ アドレナリン受容体阻害剤の併用実験では、循環系やエネルギー代謝系に対するプロシアニジンの作用が増強された<sup>9)</sup>。この結果は、高用量投与による交感神経の過度な興奮を、延髄の運動血管中枢や熱産生中枢などといった上位の中枢に存在する $\alpha_2$ アドレナリン受容体が抑制したと考えられる(ネガティブフィードバック)。以上の結果から、ポリフェノールの末梢に対する作用の発現には、その化合物特有の至適用量が存在することが示唆される。このようにポリフェノールの機能性研究にはまだまだ多くの課題が山積しているが、中でももっとも大きな課題は、ポリフェノール作用発現メカニズムにおける脳-消化管軸の役割の解明である。前述のように、プロシアニジンの摂取が消化管で認識され、中枢を介して交感神経を刺激する可能性が示唆されているものの、その詳細は明らかとなっていない。この課題を解明することで、これまでに認められているプロシアニジンの多面的な効果が論理的に説明されるとともに、「アロスタシス」に基づく新規機能の開発につながると思われる。

以上のように、プロシアニジンをはじめとするポリフェノールの作用発現メカニズム、特に脳-消化管軸による作用機構の解明については未だ多くの課題を抱えているのが現状ではあるが、近い将来全容が解明されることであろう。

### 謝 辞

本研究は、内閣府の戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)「次世代農林水産業創造技術」(管理法人:生研支援センター)により実施したものである。

### 文 献

- 1) Buitrago-Lopez, A. *et al.*: *Br. Med. J.*, **343**, 4488 (2011).
- 2) Shrivastava, M. G. *et al.*: *J. Nutr.*, **141**, 1982 (2011).
- 3) Tokede, O. A. *et al.*: *Eur. J. Clin. Nutr.*, **65**, 879 (2011).
- 4) Baba, S. *et al.*: *Free Radic. Biol. Med.*, **33**, 142 (2002).
- 5) Moco, S. *et al.*: *J. Proteome Res.*, **11**, 4781 (2012).
- 6) Engler, M. B. *et al.*: *J. Am. Coll. Nutr.*, **23**, 197 (2004).
- 7) Grassi, D. *et al.*: *Am. J. Clin. Nutr.*, **81**, 611 (2005).
- 8) Ingawa, K. *et al.*: *PLoS One*, **9**, e94853 (2014).
- 9) Saito, A. *et al.*: *Free Radic. Biol. Med.*, **99**, 584 (2016).
- 10) Matsumura, Y. *et al.*: *PLoS One*, **9**, e112180 (2014).
- 11) Kamio, N. *et al.*: *Free Radic. Biol. Med.*, **91**, 256 (2016).
- 12) Aruga, N. *et al.*: *J. Funct. Foods*, **10**, 355 (2014).