

## 平成 26 年度豆類振興事業調査研究(雑豆需要促進研究)成果概要

1 課題名 小豆ポリフェノールの高脂血症予防改善作用に関する研究

2 研究者 岐阜大学応用生物科学部、シニア教授・教授 長岡 利

### 3 研究目的

高コレステロール (CHOL) 血症、高トリグリセリド (TG) 血症、動脈硬化症予防・改善のための多くの医薬品・食品の登場、社会的関心とは裏腹に、現在でも WHO の統計では、世界の死因の第 1 位は、依然として心臓脳血管疾患であり、決定的な動脈硬化症の解決策は残念ながら現在もない、というのも厳然とした事実である。高 CHOL 血症や高 TG 血症の制圧は動脈硬化症制圧に繋がる。このような背景から食物繊維、大豆タンパク質などが研究されてきた。しかし、満足できる成分が未発見であることは、上記の事実からも明白である。したがって、脂質代謝を改善するための革新的な理論・技術が切望されている。

私たちはカテキンの CHOL 代謝改善作用の研究から、大変興味深いことに、小豆の主要ポリフェノールであるカテキンには、高 CHOL 血症と深く関係する低密度リポタンパク質 (LDL) や、高トリグリセリド血症と関係する超低密度リポタンパク質 (VLDL) を低下させる作用があり、カテキンは、LDL (血液の CHOL 運搬体) を分解する LDL 受容体や VLDL (血液の TG 運搬体) を分解する VLDL 受容体を活性化 (増加作用) させることで、CHOL や TG 代謝改善機能を発揮することを発見した (長岡ら : Br. J. Nutr. 197, 769-773 (2012))。これらの知見は小豆カテキンが、強力な高脂血症予防改善成分であることを意味する。しかし、小豆ポリフェノールは、カテキン以外にも、多数の成分 (ルチン、アントシアニン、プロアントシアニンなど) を含むため、これら多様な成分の活性の比較評価などを含め、残念ながら優れた有効成分の特定には至っていない。このため本研究では、有用なヒト培養細胞実験により、新規の高脂血症予防改善成分を小豆に含まれる (+)-カテキンやシアニジン 3,5-ジグルコシド、また、シアニジン 3,5-ジグルコシドの生体内代謝により生成する可能性のあるシアニジン (塩化シアニジン) を用いて、その作用機構を解明する。

### 4 研究方法

申請代表者の長岡の成果 (Br. J. Nutr. 197, 769-773 (2012)) を得てきた方法により、小豆ポリフェノールを詳細に評価する。そこで、ヒト肝臓由来培養細胞 HepG2 による動脈硬化を抑制するヒト LDL 受容体 (以下 LDLR と記載) を活性化させるポリフェノールの探索評価を実施する。具体的には、以下を実施した。HepG2 細胞における (+)-カテキン、シアニジン 3,5-ジグルコシド、塩化シアニジンを 10~50  $\mu$ M の濃度でそれぞれ添加し、肝細胞の LDLR mRNA レベルに対する濃度依存的影響などについて、リアルタイム PCR 法を用いて測定した。

## 5 研究結果

(1) 対照群と比較して 50  $\mu\text{M}$  (+)-カテキン群で LDLR mRNA レベルが有意に上昇した。

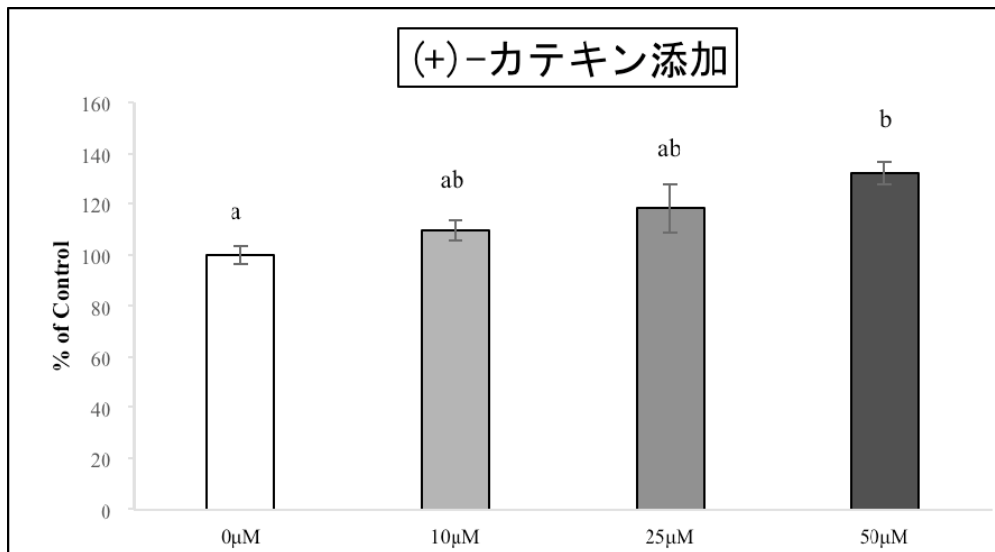


Fig.1 各濃度の (+)-カテキンを HepG2 細胞に添加した際の LDLR mRNA に対する影響

(2) 対照群と比較して各濃度のシアニジン-3, 5-ジグルコシドの添加は、LDLR mRNA レベルに対して有意な影響を与えなかった。

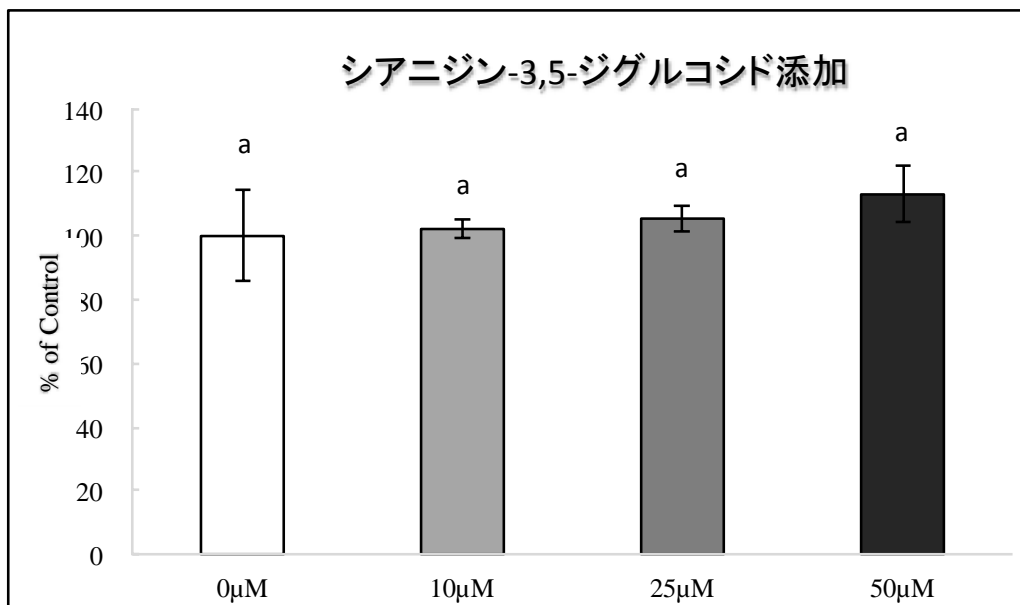


Fig.2 各濃度のシアニジン-3, 5-ジグルコシドを HepG2 細胞に添加した際の LDLR mRNA に対する影響

(3) 対照群と比較して各濃度の塩化シアニジンの添加はそれぞれ LDLR mRNA レベルを有意に上昇させた。この上昇は濃度依存的であった。

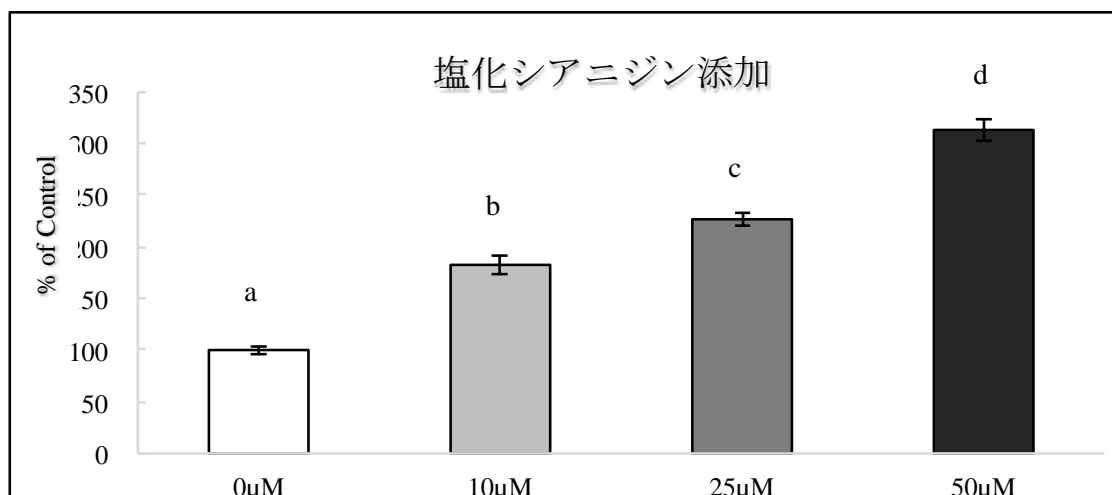


Fig 3. 各濃度の塩化シアニジンを HepG2 細胞に添加した際の LDLR mRNA に対する影響

## 6 要約

本研究では、HepG2 細胞において、塩化シアニジンあるいは(+)-カテキン添加が濃度依存的に LDLR mRNA レベルを上昇させることを初めて発見した。今後は、発見した塩化シアニジンあるいは(+)-カテキンによる LDL 受容体 mRNA 増加の分子機構を解明するとともに、他の成分を対象として同様の実験を行うことで、動脈硬化症の発症と密接に関係する LDL を処理する LDL 受容体の増加がなぜ引き起こされるのか、どの化学構造が関与するかなどの構造活性の法則性について解明する必要がある。