

## ゴマ由来成分の抗高血圧作用に関する研究

中野大介<sup>\*,a</sup>, 木曾良信<sup>b</sup>, 松村靖夫<sup>c</sup>

### The Antihypertensive Effect of Sesame Seed-derived Products

Daisuke NAKANO,<sup>\*</sup><sup>a</sup> Yoshinobu KISO,<sup>b</sup> Yasuo MATSUMURA<sup>c</sup>

<sup>a</sup>*Vascular Biology Center, Medical College of Georgia, Augusta, Georgia 30912, USA;*

<sup>b</sup>*Institute for Health Care Science, Suntory Ltd.; Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 618-8503, Japan;*

<sup>c</sup>*Department of Pharmacology, Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan*

(Received November 14, 2006; Accepted December 15, 2006)

Sesame seed has been thought to be helpful in maintaining human health. Here we have summarized the antihypertensive effects of sesamin, a lignan from sesame seed, or sesame peptides, isolated product from sesame protein, and their underlying mechanisms. In deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt-induced hypertensive rats, sesamin feeding markedly suppressed the hypertension, accompanied by decreases in aortic superoxide production and in NADPH oxidase expression. Treatment with reserpine, hydralazine, and hydrochlorothiazide decreased the blood pressure, but did not affect the superoxide production. These results suggest that sesamin feeding suppresses the development of hypertension through the antioxidative mechanism. Another study was conducted to determine whether sesamin metabolites (SC-1m, SC-1, SC-2m and SC-2) affect the vascular tone and contribute to the sesamin feeding-induced antihypertensive effect. SC-1m, SC-1 and SC-2m produced endothelium- and nitric oxide synthase (NOS)-dependent vasorelaxation. Furthermore, the antihypertensive effects of sesamin feeding were observed neither in NOS-inhibited rats nor in DOCA-salt-treated endothelial NOS-deficient mice, suggesting that the enhancement of endothelium-dependent vasorelaxation induced by sesamin metabolites is one of the important mechanisms of the *in vivo* antihypertensive effect of sesamin. The antihypertensive effect of sesame peptides was also examined using spontaneously hypertensive rats (SHRs). Chronic treatment with sesame peptides significantly suppressed the blood pressure elevation and inhibited the aortic and renal angiotensin I-converting enzyme (ACE) activities. These ACE-inhibiting activities of sesame peptides may induce an antihypertensive effect on SHRs. From these findings, we propose that the dietary sesamin and/or sesame protein are useful for a prophylactic treatment to prevent the development of hypertension.

**Key words**—sesamin; sesame peptide; hypertension

\* e-mail: dnakano@mail.mcg.edu

<sup>a</sup> Vascular Biology Center, Medical College of Georgia Augusta, Georgia 30912, USA

<sup>b</sup> サントリー株式会社健康科学研究所 615-8503 大阪府三島郡島本町若山台 1-1-1

<sup>c</sup> 大阪薬科大学 569-1094 大阪府高槻市奈佐原 4-20-1

ゴマは古来より健康を増進する食品として広く親しまれてきた。しかしながら、ゴマは一般的に調味料、香辛料として少量にて用いることが多く、またカロリーが非常に高いことから大量に摂取することが難しく、その効能に対する疫学的調査は行われてこなかった。そこで近年、ゴマ成分中から生物活性を示す様々な成分を抽出し、それらの機能科学的な解明を進めることにより、ゴマの健康増進機能を代替しようとする試みがなされている。

セサミン (Figure 1) はゴマ種子やゴマ油中に高濃度に含まれる代表的なゴマリグナン的一种である。これまでにセサミンの作用として、肝過酸化脂質生成抑制効果,<sup>1)</sup> コレステロール吸収抑制による血清コレステロール低下作用,<sup>2)</sup> 並びに免疫機能への影響<sup>3)</sup> などが報告されており、様々な疾患に対する応用が期待されている。さらに最近、ゴマのタンパク質を消化管酵素により分解したペプチドの中から、様々な生理的活性を持ったペプチドが同定されており、<sup>4)</sup> セサミン同様、その作用の詳細な解明が期待されている。

セサミンの摂取は様々な実験的高血圧モデル<sup>5,6,7)</sup> において、その高血圧の発症と進展に対して抑制的

に働くことが、当研究室における過去の研究により明らかとなっている。しかしながら、そのメカニズムについては不明な点が多く残されている。そこで本研究では、ゴマリグナン成分であるセサミン並びにペプチド成分の抗高血圧作用とその機序について検討した。

## 1. ゴマリグナン成分セサミンの Deoxycorticosterone acetate (DOCA) 食塩高血圧ラットにおける抗高血圧作用に関する検討

近年、高血圧の発症過程において血管内におけるスーパーオキシド ( $O_2^-$ ) の産生増大が血圧の上昇、維持に関与していると考えられている。<sup>8)</sup> セサミンは脂質過酸化抑制作用を有することが知られており、<sup>1)</sup> その抗酸化作用の血圧上昇抑制作用への関与が期待できる。そこで本編では、セサミンの抗高血圧作用の機序として血管系における抗酸化活性が関与するかについて DOCA 食塩高血圧モデルを用いて検討を行った。

セサミンを 1% 含有した飼料を与えることによ

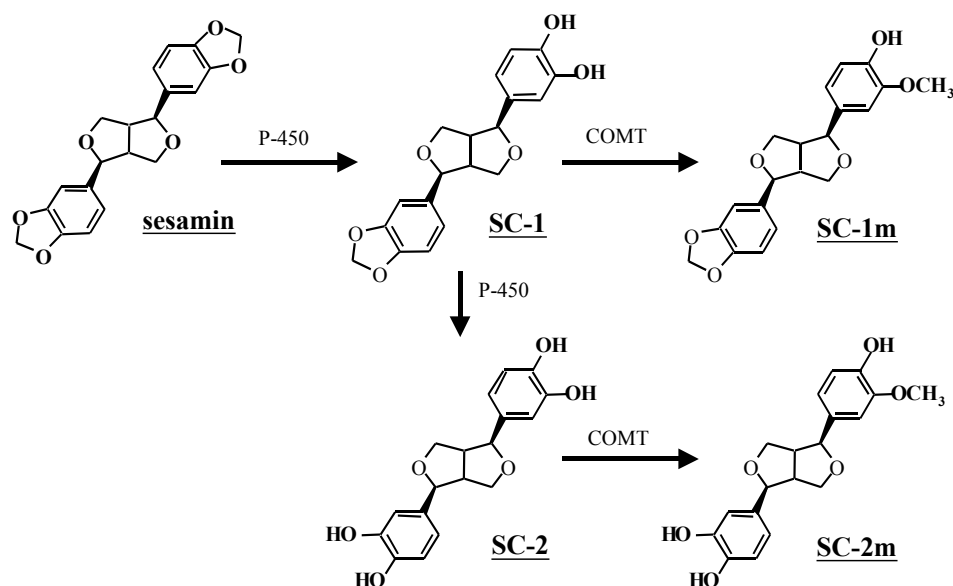


Figure 1. Chemical structures of sesamin and its metabolites

り、ラット DOCA 食塩誘発性高血圧の発症は有意に抑制された (Figure 2A). 対照動物群の血圧はセサミン摂取による影響を受けなかった. DOCA 食塩処置による血圧の上昇は SOD 類似薬である tempol の処置 (1 mmol/l; 飲料水として投与) あるいはレセルピン, ヒドララジンおよびヒドロクロロチアジド (それぞれ 2 mg/L, 40 mg/L および 25 mg/L; 飲料水として投与) による 3 種降圧薬併用処置 (triple therapy) によっても有意に抑制された.

胸部大動脈における  $O_2^-$  の産生を測定したところ, DOCA 食塩処置により大動脈における  $O_2^-$  産生は明らかに増大しており, この増大はセサミン摂取により顕著に抑制された (Figure 2B). tempol 処置によっても有意な抗酸化作用が認められたが, triple therapy は強い降圧効果を示したにもかかわらず,  $O_2^-$  産生には影響を与えなかった. さらに血管壁における  $O_2^-$  の主要な産生源のひとつと考えられている NADPH oxidase の関与

について検討したところ, セサミン摂取により, DOCA 食塩処置による血管内 NADPH oxidase の発現 (p22phox, gp91phox および Nox1) および酵素活性の増大が著明に抑制され, セサミン摂取による抗酸化作用の機序の一部として NADPH oxidase に対する抑制作用の関与が示唆された.

セサミン摂取および tempol 処置により血管  $O_2^-$  産生と DOCA 食塩誘発性高血圧がともに顕著に抑制されたことから,  $O_2^-$  消去により血圧上昇が抑制されることが示唆された. 一方で, triple therapy は最も顕著な降圧効果を示したにも関わらず, 血管  $O_2^-$  産生の低下は認められなかった. これらのことから, セサミン摂取によりみられた血管  $O_2^-$  産生の抑制効果は血圧上昇抑制による二次的な作用ではないものと思われる. むしろ, セサミン摂取が血管内 NADPH oxidase の抑制を介して血管  $O_2^-$  産生を抑制し, その結果, 高血圧の進展が抑制された可能性が考えられる.

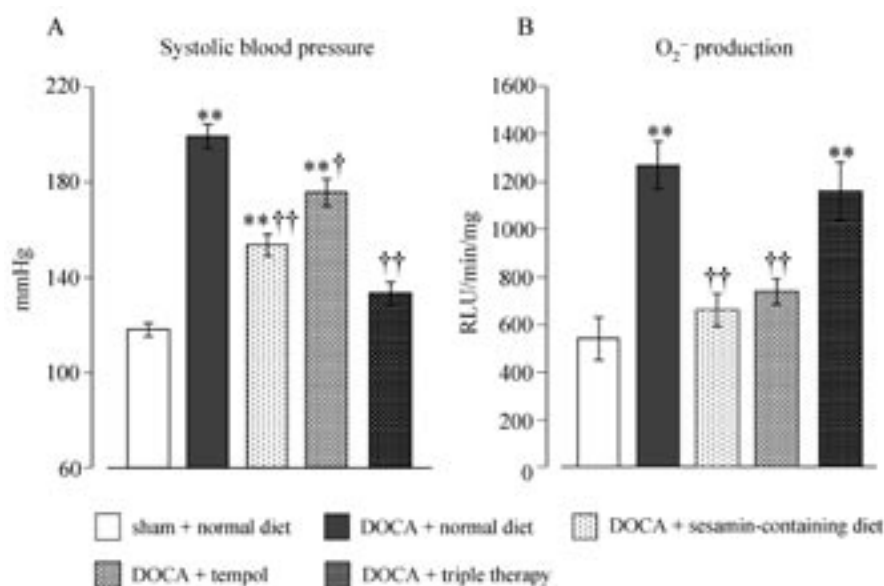


Figure 2.

(A) Systolic blood pressure measured by tail cuff method after a 5-week treatment period (n=13~14).

(B) Vascular  $O_2^-$  production estimated by lucigenin chemiluminescence in aortic segments (n=13~14).

Each column and bar represents mean  $\pm$  S.E.M.

\*\*p<0.01 vs sham + normal diet, †p<0.05 vs. DOCA + normal diet, ††p<0.01 vs. DOCA + normal diet

## 2. セサミンの抗高血圧作用におけるセサミン代謝物の関与に関する検討

セサミンは消化管から吸収された後、肝臓において methylenedioxyphenyl 基が開裂し、モノカテコール体あるいはジカテコール体に代謝されることが明らかとなっている (Figure 1).<sup>9)</sup> Nakai ら<sup>9)</sup> はこれらのセサミン代謝物が *in vitro* において抗酸化作用を示すことを報告している。そこで次に、これらセサミン代謝物が抗酸化作用による内因性一酸化窒素 (NO) の bioavailability 改善を介して抗高血圧作用に関与しているとの仮説をたて、検討を行った。

セサミン代謝物のうち構造中にカテコール骨格を有する 3 種 (SC-1, SC-2m および SC-2) は *in vitro* において強力な  $O_2^-$  消去作用を示したが、構造中にカテコール骨格を有さないもの (SC-1m) ではほ

とんど  $O_2^-$  消去作用が認められなかった (Figure 3A)。続いて、これら代謝物の血管反応性に対して与える影響について、ラット摘出大動脈リング標本を用いて検討したところ、もっとも抗酸化作用の弱い SC-1m および強い抗酸化作用を有する SC-1 により著明な内皮細胞依存性血管弛緩反応が確認された (Figure 3B)。またこの反応は一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害薬である  $N^G$ -ニトロ-L-アルギニン (NOARG) および可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 阻害薬である ODQ の処置により顕著に抑制されたことから、セサミン代謝物による血管弛緩反応において NOS-NO-sGC 系の関与が明らかとなった。セサミン代謝物による抗酸化作用と血管弛緩反応の間には相関関係がみられず、セサミン代謝物は抗酸化作用に依存することなく、ラット摘出血管において NO 依存性血管弛

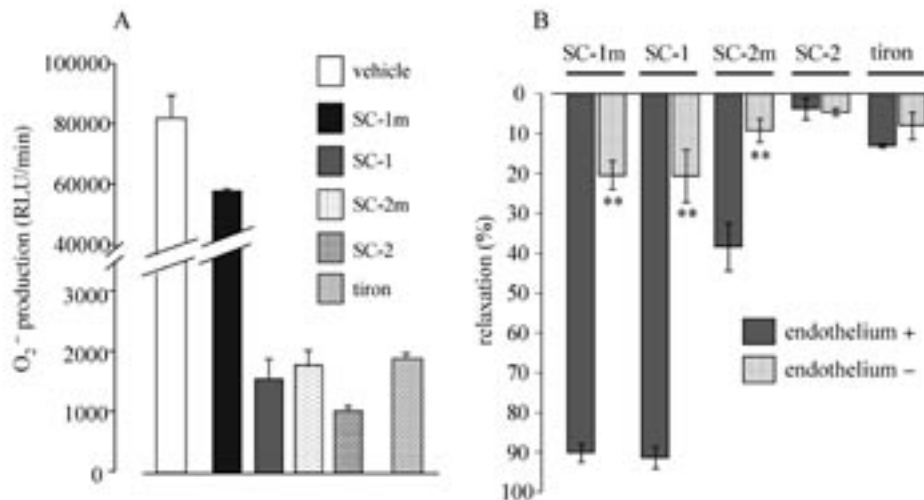


Figure 3.

(A) Effects of sesamin metabolites on xanthine/xanthine oxidase-induced  $O_2^-$  production (n=3).

The final concentration of vehicle (dimethylsulfoxide) was 0.5%. Concentrations of each drug: 50  $\mu$ M.

(B) Effects of endothelial denudation on sesamin metabolites-induced vasorelaxation. Vasodilator response to each sesamin metabolite was expressed as a percentage of the response to phenylephrine (1  $\mu$ M) in each aortic ring (n=4-6). Data are expressed as the mean  $\pm$  S.E.M. \*\*p<0.01 vs. vasorelaxation in endothelium-intact vessels.

緩反応を引き起こす可能性が示唆された。

続いて、薬理的に NOS を阻害した高血圧ラットと eNOS 遺伝子欠損マウスを用いて、セサミン摂取による抗高血圧作用における NO 産生系の関わりについて検討した。セサミンの単回経口投与は DOCA 食塩ラットにおいて投与 8 時間後を最大とする有意な降圧反応を起こしたが、慢性的に NOARG を投与して作製した高血圧ラットにおいては明らかな作用を示さなかった。また NOARG 投与と同時にセサミン摂取を開始して、4 週間にわたる血圧変動を測定したが、セサミン摂取は NOARG 投与による血圧上昇に対して抗高血圧作用を示さなかった。さ

らにマウスにおける DOCA 食塩誘発性高血圧に対しても、セサミン摂取は野生型マウスにおいて顕著な血圧上昇抑制作用を示したが、eNOS 遺伝子欠損マウスにおいては血圧上昇にほとんど影響を与えなかった (Figure 4)。

これらの結果より、セサミンによる抗高血圧作用に eNOS を介した NO 産生システムがきわめて重要であることが明らかとなった。またこの結果は、セサミンによる抗高血圧作用機序にセサミン代謝物による NO 依存性血管弛緩作用が密接に関与することを強く示唆するものである。

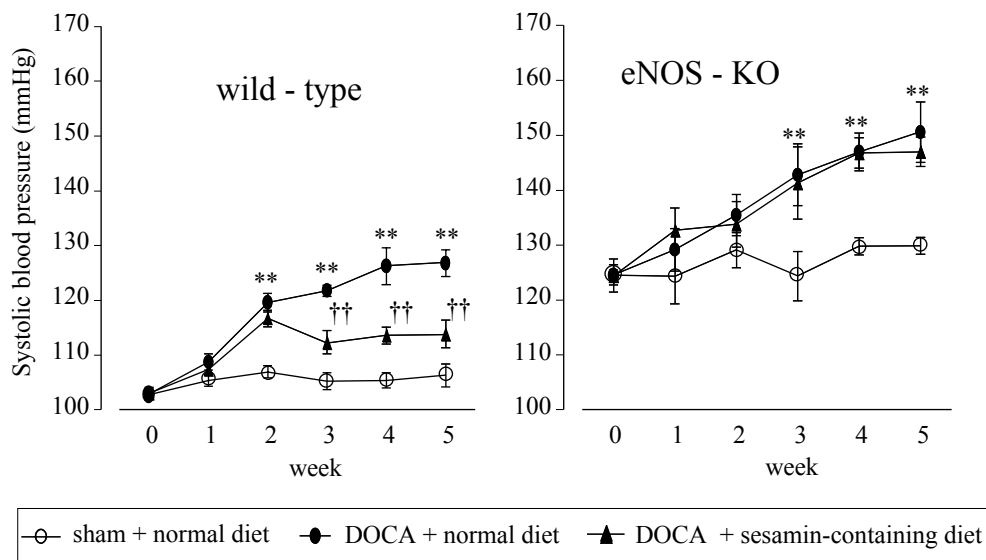


Figure 4. Effects of sesamin feeding on DOCA-salt-induced hypertension in wild-type mice (n=9) and in eNOS-KO mice (n=5).

Data are expressed as the mean  $\pm$  S.E.M.

\*\*p<0.01 vs. sham + normal diet group.

\*\*p<0.01 vs. DOCA + normal diet group.

### 3. ゴマ由来ペプチドの抗高血圧作用に関する検討

ゴマのタンパク質画分を酵素的に分解したペプチド成分 (sesame peptide powder, SPP) は *in vitro* においてアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害活性を示すことが明らかとなっている。<sup>4)</sup> そこで、SPP の抗高血圧作用の有無とその作用における ACE 阻害作用の関わりについて高血圧自然発症ラット (SHR) を用いて検討を行った。

SHR に対する SPP (1 あるいは 10 mg/kg) の単回経口投与は、投与 4, 6 および 8 時間後において有意な降圧反応を惹起した。SPP 中に含まれる 7 種の ACE 阻害ペプチド (Leu-Ser-Ala, Leu-Gln-Pro, Leu-Lys-Tyr, Ile-Val-Tyr, Val-Ile-Tyr, Leu-Val-Tyr

および Met-Leu-Pro-Ala-Tyr) を SPP 中の含有率に応じて混合したものを作製し、SPP 中における総含量 (0.363%) に応じて SHR に単回経口投与 (3.63 あるいは 36.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) したところ、SPP による降圧反応の 75% ~ 85% に相当する有意な降圧反応がみられた。

また 2 週間の SPP (1 あるいは 10 mg/kg/day) 連続経口投与により、SHR における血圧上昇は用量依存的に抑制され (Figure 5A), 大動脈および腎臓における組織内 ACE 活性の有意な低下が確認された (Figure 5B)。

本研究によりゴマタンパク質より抽出した SPP の経口投与は顕著な降圧作用を示すこと、その作用には主に 7 種の ACE 阻害ペプチドが関与することが示された。また SPP を連続投与することによ

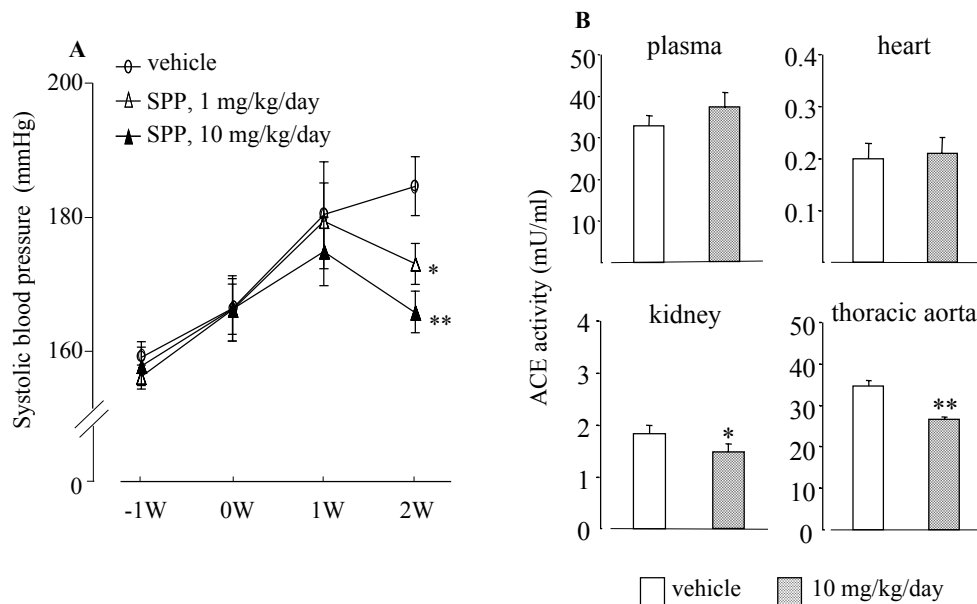


Figure 5.

(A) Effect of repeated oral administration of sesame peptide powder (SPP, 1 or 10 mg/kg/day) on systolic blood pressure in SHR.

(B) ACE activities of plasma, heart, thoracic aorta and kidney from SHRs administered with SPP (10 mg/kg/day) or vehicle for two weeks.

Values represent the mean  $\pm$  S.E.M. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ; compared with the vehicle group.

り, SHR における血圧上昇は抑制され, この作用には大動脈および腎臓における組織 ACE 活性抑制効果が関係するものと思われる。

**結語** セサミンによる抗高血圧作用の機序として, NADPH oxidase に対する抑制作用と代謝物による  $O_2^-$  消去作用を介した血管における酸化ストレス軽減の関与が示された。さらに代謝物による抗酸化作用に起因しない NO 産生亢進作用も血圧上昇抑制の重要な機序の一つであることが判明した。またゴマタンパク質由来ペプチドの摂取は SHR において顕著な降圧反応を引き起こすことが示され, この作用のメカニズムとして血管壁における ACE 阻害作用の関与も示された。

これらのことより, ゴマリグナン成分であるセサミンあるいはゴマペプチド成分が抗高血圧作用を有することが実証されるとともに, その降圧作用機序が明らかとなった。したがって, ゴマ由来成分は高血圧関連循環器疾患において, 予防医学的にきわめて有用であるものと期待される。

## REFERENCES

- 1) Shimizu S., Akimoto K., Shipment Y., Kawashima H., Sugano M., Yamada H., *Lipids*, **26**, 512-516 (1991).
- 2) Hirose N., Inoue T., Nishihara K. Sugano M., Akimoto K., Shimizu S., Yamada H., *J. Lipid. Res.*, **32**, 629-638 (1991).
- 3) Hirose N., Doi F., Ueki T. Akazawa K., Chijjiwa K., Sugano M., Akimoto K., Shimizu S., Yamada H., *Anticancer. Res.*, **12**, 1259-1265 (1992).
- 4) Ochi S., Mori T., Horikawa M., Mikami H., Sato M., *Nihon Nogeikagakkai Taikai Koen Yoshi-shu.*, pp.142 (1995).
- 5) Matsumura Y., Kita S., Morimoto S., Akimoto K., Furuya M., Oka N., Tanaka T., *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 1016-1019 (1995).
- 6) Kita S., Matsumura Y., Morimoto S., Akimoto K., Furuya M., Oka N., Tanaka T., *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 1283-1285 (1995).
- 7) Matsumura Y., Kita S., Tanida Y., Taguchi Y., Morimoto S., Akimoto K., Tanaka T., *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 469-473 (1998).
- 8) Lassegue B., Clempus R. E., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **285**, R277-R297 (2003).
- 9) Nakai M., Harada M., Nakahara K., Akimoto K., Shibata H., Miki W., Kiso Y., *J. Agric. Food. Chem.*, **51**, 1666-1670 (2003).