

高血圧自然発症ラットの血圧および学習行動に及ぼす紅麹の影響

四宮一昭¹⁾・安達豊¹⁾・重本有紀¹⁾・

河野勇人²⁾・藤井陽子¹⁾・亀井千晃¹⁾

¹⁾岡山大学薬学部薬物作用解析学・²⁾岡山県工業技術センター

1. 緒言

紅麹は糸状菌である *Monascus* 属が赤色の色素を産生し、紅色を呈していることからその名称がつけられている (1)。紅麹はコレステロール合成阻害作用 (1) や血圧下降作用を示すことが報告されており (2)、これらの作用は紅麹に含有されている GABA に由来するのではないかと考えられている (2)。GABA は哺乳動物で神経伝達物質としての役割のみならず、血圧下降作用や肝機能改善作用を示すことが報告されている (3)。さらにラットの明暗弁別学習試験で GABA 投与後に学習能力が有意に増強されるという報告もみられる (4)。

一方、植物体を嫌気処理すれば GABA が植物体に生成することはよく知られている (5)。そこで今回、紅麹および嫌気処理を施した紅麹を添加した飼料で飼育したラットの血圧下降作用および学習能力を、米粉を添加した飼料で飼育したラットを対照として検討した。

2. 実験動物ならびに実験方法

2-1. 実験動物

実験動物は日本エスエルシー株式会社 (静岡) から 10 週令の雄性高血圧自然発症ラット (SHR, 体重 250-280 g) 30 匹を購入し、1 群 10 匹として 3 群に分けた。ラットは室温 24±2°C, 湿度 55±15% の動物室で飼育した。

2-2. 飼料

飼料はオリエンタル酵母株式会社のラット用飼料 MF に 1% 食塩および紅麹, 嫌気処理した紅麹および米粉を添加した飼料を 6 週間与えた。即ち第 1 群: 1% 食塩および米粉 10% 添加, 第 2 群: 1% 食塩および米粉 10% 添加および第 3 群: 1% 食塩および嫌気処理を施した紅麹 10% 添加の 3 群である。

2-3. 体重測定

ラットの体重は、電子上皿天秤 (ザルトリウス LP6200, ザルトリウス株式会社) で 1 週間 1 回測

定した。6 週目までは飼料ならびに飲料水は自由に摂取させ、7 週目より 6 週間は 1 日 1 匹あたり 8 g の食餌制限を加えた。

2-4. 血圧測定

ラットを 38°C の保温器の中へ 10 分間置いた後、血圧測定を開始した。平均血圧の測定は非観血式自動血圧測定装置 BP-98A ソフトロン (株式会社ソフトロン) を用いて無麻酔下で行った。収縮期血圧を 3 回測定し、その平均値を血圧値とした。

2-5. 学習獲得能の測定

8 方向放射状迷路を用いた。即ち 4 本のアームのフードカップにペレット (エサ) を 1 個ずつ置き、各アームの入り口を遮断したプラットホームにラットを置いた。20 秒間経過した後に各アームの入り口を解放し、ラットがアームの先端まで進入してペレットを摂取するか、フードカップを覗いた時点でそのアームを選択したものとみなした。ラットが 4 つのペレットをすべて選択するか、もしくはアームを解放して 10 分間経過した時点で試行終了とした。学習の獲得の指標は総エラー数 (Total error, TE), 参照記憶エラー数 (Reference memory error, RME) および作業記憶エラー数 (Working memory error, WME) とした。

2-6. 統計処理

測定値はすべて平均値±標準誤差で示した。対照群との有意差は一元配置分散分析を行った後、Duncan 法で検定し、危険率 5% 以下の場合を有意差ありと判断した。

3. 実験成績

3-1. 体重に対する影響

自由に飼料ならびに飲料水を摂取させた 6 週目まで、体重の増加量は紅麹投与群および嫌気処理を行った紅麹投与群は対照群と比べ有意な差は認められなかった。また食餌制限を行った 7 週目からも 3 群間に有意差は観察されなかった (図 1)。

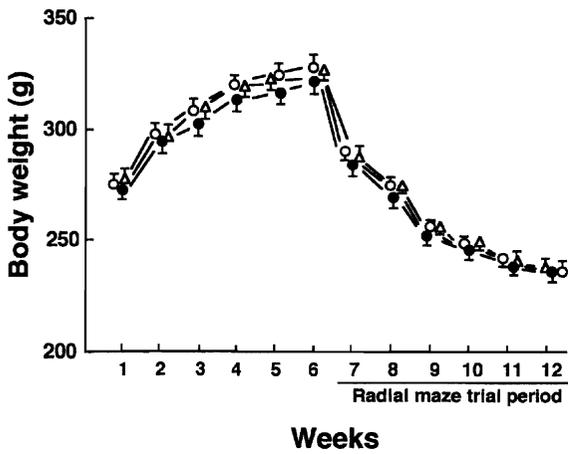


図1 SHRの体重に対する紅麴および嫌気性紅麴の影響
○：米粉，●：紅麴，△：嫌気性紅麴

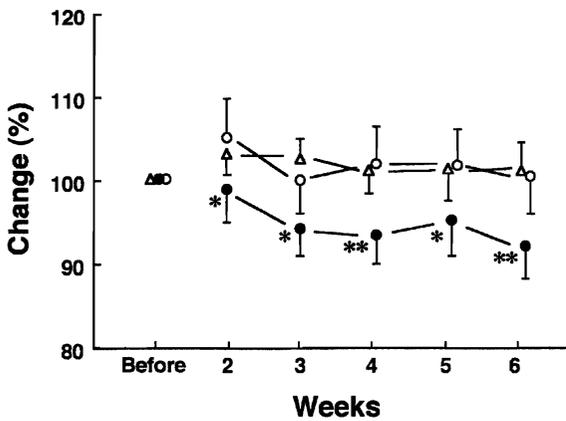


図2 SHRの収縮期血圧に対する紅麴および嫌気性紅麴の影響
○：米粉，●：紅麴，△：嫌気性紅麴
*：P<0.05，**：P<0.01，n=10

3-2. 収縮期血圧に対する影響

紅麴投与群は、米粉を投与した対照群と比べ投与2週間目より有意な血圧下降作用を示した。一方、嫌気処理を行った紅麴投与群では、血圧下降作用は観察されなかった(図2)。

3-3. 学習の獲得能に対する影響

結果は図3および図4に示したごとく、紅麴投与群は対照群に比べ、有意に総エラー数(Total error)(3および4週後)および参照記憶エラー数(Reference memory error, ラットがエサを置

Total error

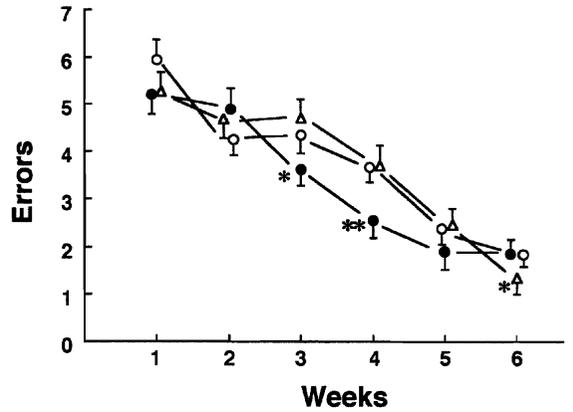
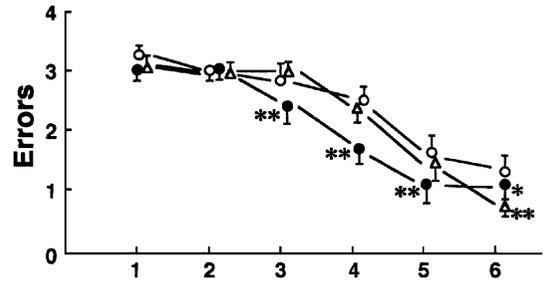


図3 SHRの学習獲得能に対する紅麴および嫌気性紅麴
○：米粉，●：紅麴，△：嫌気性紅麴
*：P<0.05，**：P<0.01，n=10

Reference memory error



Working memory error

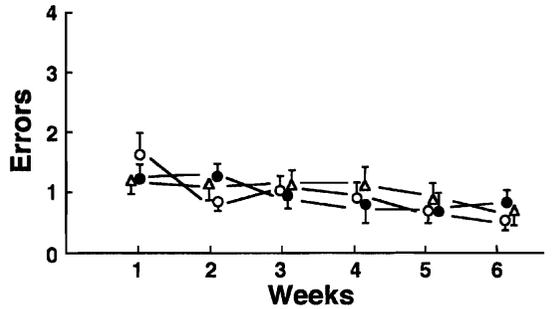


図4 SHRの参照および作業記憶獲得能に対する紅麴および嫌気性紅麴
○：米粉，●：紅麴，△：嫌気性紅麴
*：P<0.05，**：P<0.01，n=10

いていないアームに入る回数)(3, 4, 5および6週後)の減少を示した。すなわち、紅麴投与群は対照群と比べ、学習獲得能が高いことが判明した。

一方、嫌気処理した紅麴投与群では対照群との間に差はみられなかった。しかし、6週間後には総エラー数および参照記憶エラー数とも対照群との間に有意な差が認められた。作業記憶エラー数 (Working memory error) にはいずれの群でも著明な影響は認められなかった。

4. 考察

本研究の結果、体重に関しては紅麴および嫌気処理した紅麴投与群とも有意な差を示さなかった。これは、紅麴、嫌気処理した紅麴ともラットの嗜好に対し著明な影響を示さないことを示唆していると考えられる。

血圧に対しては紅麴群は有意な血圧下降作用を示したが、嫌気処理した紅麴では有意な影響が認められなかった。また、米粉を添加した群は1%の食塩を含有しているにもかかわらず、血圧上昇はみられなかった。これは、学習獲得能を調べるために、1匹当たり1日8gの食餌制限をしたためと考えられる。それにもかかわらず、紅麴投与群では血圧の下降作用が認められた。しかし、嫌気処理した紅麴投与群では血圧の下降作用は観察されなかった。

食餌中のGABAの含量を測定した結果、米粉含有餌 699.5 $\mu\text{g/g}$ 、紅麴含有餌 708.71 $\mu\text{g/g}$ および嫌気処理紅麴 784.9 $\mu\text{g/g}$ であり、嫌気処理紅麴のGABA含有量は紅麴と比べて少し高かった。一方、米粉含有餌と紅麴含有餌ではほとんど差は認められなかったため、紅麴投与群による血圧下降作用のメカニズムとしては、GABA以外の物質を考えねばならない。

学習の獲得能に関しても、紅麴投与群が米粉投与群より有意に高かった。学習の獲得に関してはGABAよりもグルタミン酸が関与する可能性が高い。そこで、食餌中のグルタミン酸の含量を測定したが、米粉、紅麴および嫌気処理紅麴のいずれも大きな差は見出せなかった。Wyssら(6)は、SHRの高血圧の発症を降圧剤のカプトプリルで予防すると、SHRによる学習および記憶障害が改善されたという成績を報告している。従って、紅麴を含有した食餌を与えたラットでも、血圧が下降することにより二次的に学習獲得能が上昇したのではないかと考えられる。一方、嫌気処理した紅麴を与えたラットでは、6週後に総エラー数および参照記憶エラー数とも対照群に比べ有意に少な

かった。しかし、血圧に対しては有意な降圧作用を示さなかった。従って、この場合には降圧効果と学習の獲得能との関連については言及できない。現在のところ、嫌気処理した紅麴投与群の6週目における学習獲得能の上昇に関してのメカニズムについては不明である。

5. 要旨

- 1) 紅麴投与群は米粉を投与した対照群と比べ、体重増加に対しては有意な差は認められなかった。
- 2) 紅麴投与群は対照群と比べ2週目より有意な血圧下降作用が認められた。
- 3) 紅麴投与群は、対照群に比べ総エラー数および参照記憶エラー数の減少、すなわち学習獲得能が高いことが判明した。
- 4) 以上の成績より、紅麴の投与により生じた血圧下降が二次的に学習獲得能を上昇させたのではないかと考えられる。

6. 文献

- (1) 辻 啓介, 中川靖枝, 市川富夫: 紅麴の抽出物と色素が高血圧自然発症ラットの血圧, ミネラル出納, コレステロール代謝に与える影響。日本家政学会誌, 44, 109-114 (1993)
- (2) 辻 啓介, 市川富夫, 田辺伸和, 阿部士朗, 樽井庄一, 中川靖枝: 麴が高血圧自然発症ラットの血圧に及ぼす影響。Nippon Nogeikagaku Kaishi, 66, 1241-1246 (1992)
- (3) 茅原 紘, 杉浦友美: 近年のGABA生理機能研究—脳機能改善作用, 高血圧作用を中心に—。食品と開発, 36, 4-6 (2001)
- (4) Ishikawa, K. and Saito, S.: Effect of intraventricular gamma-aminobutyric acid (GABA) on discrimination learning in rats. Psychopharmacology, 56, 127-132 (1978)
- (5) 片桐充昭, 清水純夫: もやし (大豆, グリーングラム, ブラックグラム) の二酸化炭素ガス処理による γ -アミノ酪酸含量変化。Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi, 36, 916-919 (1989)
- (6) Wyss, J. M., Fisk, G. and van Groen, T.: Impaired learning and memory in mature spontaneously hypertensive rats. Brain Res., 592, 135-140 (1992)