

コレステロール投与と加齢に伴う血清および脳コレステロール濃度変動に及ぼすタウリンの影響

細田 明美、嶋家 一樹、望月 英樹*、横越 英彦*、金 東浩、佐伯 茂

大阪市立大大学院生活科学研究科
*静岡県立大学大学院生活健康科学研究科

Effects of Taurine on Cholesterol Metabolism in Rats

Akemi Asai, Kazuki Shimaie, Hideki Mochizuki*, Hidehiko Yokogoshi*, Dog-Ho Kim and Shigeru Saeki

Graduate School of Human Life Science, Osaka City University

**Graduate School of Food and Nutritional Sciences, The University of Shizuoka*

Summary

These studies were undertaken to know the effects of taurine on serum and brain cholesterol concentrations in rats. When rats were fed a high-cholesterol diet, serum cholesterol concentration was significantly increased, but was inhibited by feeding taurine-containing high-cholesterol diet. Cholesterol feeding also increased to some extent the brain cholesterol concentration. Taurine significantly decreased the brain cholesterol concentration in rats fed a high-cholesterol diet. When rats were fed a cholesterol-free diet, serum and brain cholesterol concentrations were gradually increased in an age-dependent manner. Taurine, however, failed to decrease those cholesterol concentrations. These results suggest that taurine exerts the serum and brain cholesterol-lowering activities in rats fed a high-cholesterol diet but not in young and aged rats fed a cholesterol-free diet.

Keywords : コレステロール代謝 *Cholesterol metabolism*, 血清コレステロール *Serum cholesterol*
脳コレステロール *Brain cholesterol*, タウリン *Taurine*

I. 緒言

高齢化が加速する現代社会において、生活習慣病は万人に起こりうる疾病であり、その抑制は急務の研究課題である。脂質代謝の異常に基づく高脂血症、動脈硬化症は、狭心症、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、脳血管障害の原因となる。高脂血症、動脈硬化症の発症には遺伝因子が関与するが、食習慣の改善によって発症を遅らせる、または進行を抑えることができる。

タウリン (2-aminoethanesulfonic acid) は哺乳動物においてメチオニンからシステイン、ハイポタウリンなどを経る幾つかの生合成経路により合成される含硫アミノ酸の最終代謝産物である。タウリンはほとんど全ての組織、体液中に非常に大量かつ普遍的に分布し、その存在

量は体重の約0.01%を占める¹⁾。タウリンは脂質代謝、胆汁酸代謝に関与するだけでなく、解毒作用²⁾、抗酸化作用³⁾、血圧低下作用⁴⁾、細胞膜の安定化作用⁵⁾など広範囲の生命現象に関与している。タウリンの血清コレステロール濃度低下作用に関して多くの研究報告があるが⁶⁻⁸⁾、従来の研究は、血液や肝臓のコレステロール代謝に関するものであり、その他の臓器での知見は殆どない。哺乳動物の血液や肝臓に含まれるコレステロール量は、それぞれ体内コレステロールの数%に過ぎず⁹⁾、タウリンのコレステロール代謝に及ぼす影響を検討するには、血液、肝臓以外の臓器でのコレステロール動態にも注目する必要がある。

脳神経系には、体内コレステロール量の約25%が存

在し、組織内コレステロール濃度も血液や肝臓に比べ著しく高い⁹⁾。コレステロールそれ自体は細胞の機能維持に非常に重要であることは言うまでもないが、過剰のコレステロール蓄積は脳毛細血管のプラーク形成に結びつき、脳卒中に陥る危険性がある¹⁰⁾。そこで本研究では、血清および脳コレステロール濃度に対するタウリンの影響を明らかにすることを目的に研究を行った。

II. 実験方法

1 動物飼育

実験1では、コレステロール投与に伴う血清および脳コレステロール濃度変動に対するタウリン投与の影響について検討した。6週齢のWistar系雄ラット(日本SLC, 浜松)を4群(各6匹)に分け、Table 1に示すコントロール飼料、1%コレステロールと0.25%コール酸ナトリウムを添加した高コレステロール飼料、各々に3%タウリンを添加した飼料を2週間与え、ネブタール麻酔下で血液、脳を採取した。実験2では、加齢に伴う血清および脳コレステロール濃度変動に対するタウリン投与の影響について検討した。3週齢、10週齢、30週齢のWistar系雄ラット(各6匹、日本SLC, 浜松)に対して、Table 1に示すコントロール飼料、それに3%タウリンを添加した飼料を2週間与え、ネブタール麻酔下で血液、脳を採取した。

2 分析および統計処理

血液を遠心分離により血清に分離し、市販のキット(コレステロールCテスト, 和光純薬, 大阪)により血清総コレステロール濃度を測定した。脳中脂質はFolchらの方法¹¹⁾に従って抽出したのち、市販のキット(コレステロールCテスト, 和光純薬, 大阪)にて脳コレステロール濃度を測定した。実験結果は平均値±標準誤差で表示し、AVOVAの後LSDにより実験群間の差を検定し、

$P < 0.05$ を有意とした。

III. 実験結果

コレステロール投与に伴う血清コレステロール濃度変動に対するタウリン投与の影響についてFig.1に示す。血清コレステロール濃度は、コレステロール投与で有意に上昇し、タウリンの同時投与で正常レベルまで低下した。また、タウリン単独投与は、血清コレステロール濃度に変化を与えなかった。コレステロール投与に伴う脳

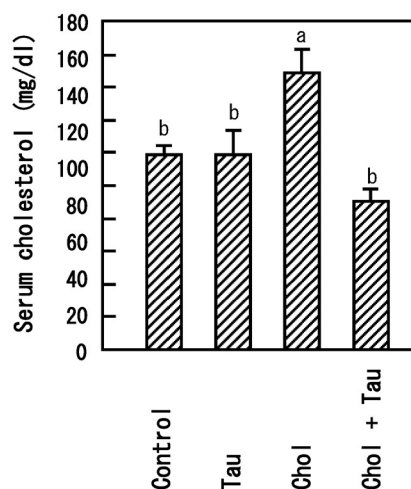


Fig.1

コレステロール投与に伴う血清コレステロール濃度変動に対するタウリン投与の影響。異なるアルファベットを有する値は、有意差があることを示す($P < 0.05$)。Control, コントロール飼料; Tau, タウリン添加飼料; Chol, コレステロールとコール酸ナトリウムを添加した飼料; Chol + Tau, コレステロール, コール酸ナトリウム, タウリンを添加した飼料。

コレステロール濃度変動に対するタウリン投与の影響についてFig.2に示す。脳コレステロール濃度は、血清コレステロール濃度と同様に、コレステロール投与で上昇傾向にあり、タウリンの同時投与により有意に低下した。

加齢に伴う血清コレステロール濃度変動に対するタウ

Table 1. 飼料の組成 (g/kg)

Ingredient	Control	Taurine	Cholesterol	Cholesterol + Taurine
Casein	200.0	200.0	200.0	200.0
Corn starch	425.7	405.7	417.3	397.4
Sucrose	212.8	202.8	208.7	198.6
Corn oil	50.0	50.0	50.0	50.0
AIN-93G mineral mixture ¹	50.0	50.0	50.0	50.0
AIN-76TM vitamin mixture ¹	10.0	10.0	10.0	10.0
Choline chloride	1.5	1.5	1.5	1.5
Cellulose	50.0	50.0	50.0	50.0
Taurine	0.0	30.0	0.0	30.0
Cholesterol	0.0	0.0	10.0	10.0
Sodium cholate	0.0	0.0	2.5	2.5

¹ Supplied by Nihon Nosan K. K., Yokohama (AIN 1976 and 1993).

リン投与の影響についてFig.3に示す。血清コレステロール濃度は加齢に伴って上昇し、3週齢ラットに比べ10週齢ラットでは有意に高く、30週齢ラットでも有意差はないものの高い傾向にあった。しかし、3週齢、10週齢ラットにタウリンを投与すると、血清コレステロール濃度は、タウリンを投与しなかった場合に比べ低下する傾向にあったが、有意ではなかった。加齢に伴う脳コレステロー

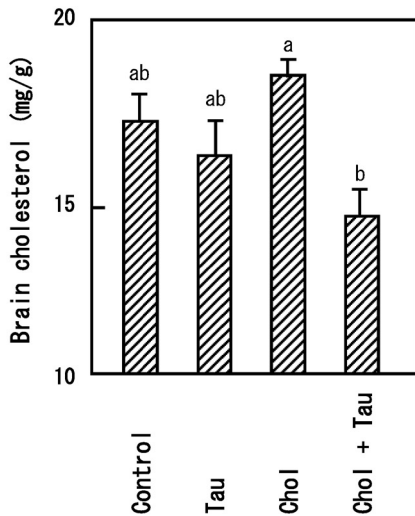


Fig.2

コレステロール投与に伴う脳コレステロール濃度変動に対するタウリン投与の影響。異なるアルファベットを有する値は、有意差があることを示す ($P < 0.05$)。Control, コントロール飼料; Tau, タウリン添加飼料; Chol, コレステロールとコール酸ナトリウムを添加した飼料; Chol + Tau, コレステロール, コール酸ナトリウム, タウリンを添加した飼料。

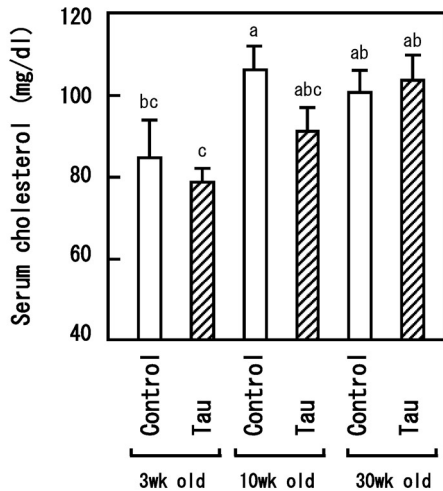


Fig.3

加齢に伴う血清コレステロール濃度変動に対するタウリン投与の影響。異なるアルファベットを有する値は、有意差があることを示す ($P < 0.05$)。Control, コントロール飼料; Tau, タウリン添加飼料。

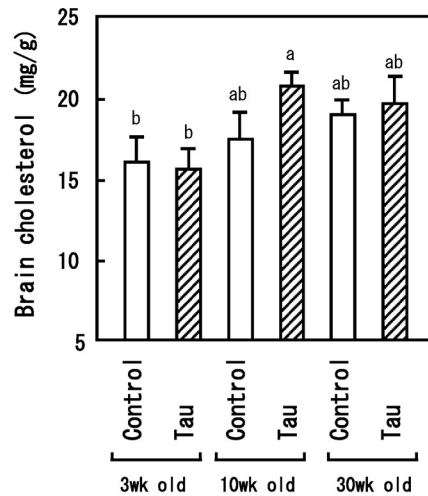


Fig.4

加齢に伴う脳コレステロール濃度変動に対するタウリン投与の影響。異なるアルファベットを有する値は、有意差があることを示す ($P < 0.05$)。Control, コントロール飼料; Tau, タウリン添加飼料。

ル濃度変動に対するタウリン投与の影響についてFig.4に示す。脳コレステロール濃度も、有意差はないものの加齢に伴って上昇する傾向にあったが、タウリン投与により低下することはなく、10週齢ラットにタウリンを投与すると、投与しない場合に比べ上昇傾向にあった。

IV. 考察

タウリンに血清コレステロール濃度低下作用があることが知られているが、本研究でもコレステロール投与に伴う血清コレステロール濃度の上昇を有意に抑制することが確認された (Fig.1)。タウリンの血清コレステロール低下作用の作用機序については未だ不明な点も多いが、仮説の一つはタウリンが胆汁酸排泄を増加させるというものである¹²⁾。事実、コレステロール投与時にタウリンを同時投与すると胆汁酸排泄量が有意に増加する¹²⁾。体内コレステロールは、肝臓に存在する律速酵素 cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A)により胆汁酸に異化され、十二指腸に排泄される¹³⁾。タウリンは、コレステロール投与時にCYP7Aの転写を亢進させるが、コレステロールを投与しない条件下ではCYP7Aの転写を亢進させず、血清コレステロール濃度低下作用も発揮しないことが報告されている¹²⁾。本研究でも、コレステロールを投与しない条件下では、何れの週齢でもタウリンの血清コレステロール濃度低下作用は観察されなかった (Fig.1, 3)。Kishidaらは⁷⁾、コレステロールを投与しない条件下において、10週齢のラットの血漿コレステロール濃度は、5週齢のラットよりも高いが、タウリンを投

与しても低下しないことを報告しており、本研究結果と符合する。このことは、タウリンのCYP7Aに対する作用は直接的なものではない可能性を示唆する。胆汁酸は肝臓で合成された後、グリシンあるいはタウリンと結合した抱合胆汁酸となり十二指腸に排泄されるが、ラットの場合ほとんどがタウリン抱合型として存在する。従って、タウリンの血清コレステロール濃度低下作用は、タウリン抱合体形成を促進することにより発現する可能性があると考えられる。

本研究によりタウリンが血清コレステロール濃度ばかりでなく、コレステロールを投与した時の脳コレステロール濃度に影響を与えることが示された。コレステロールとタウリンを同時投与した実験群の脳コレステロール濃度は、その他の群に比べ低下傾向にあり、特にコレステロールのみを投与した実験群に比べ有意に低下した (Fig.2)。しかし、加齢に伴って脳コレステロール濃度は上昇する傾向にあったが、タウリンは有意な効果を示さなかった (Fig.4)。従って、タウリンの効果は、過剰にコレステロールを投与した時など、コレステロール代謝に異常が現われた時においてのみ発揮される可能性がある。

脳中のコレステロール量は非常に多く、コレステロール濃度も他組織に比べ著しく高い⁹⁾。しかし、脳でのコレステロール合成能は低く、コレステロール合成の主要組織である肝臓の約1/100、小腸の約1/10である¹⁴⁾。このことは、脳中のコレステロールの多くが、脳外から運搬される可能性を示唆する。組織へのコレステロール供給は血液を介して行われるため、血清コレステロール濃度が高くなれば、脳コレステロール濃度も高くなる可能性がある。実際に、実験1の血清コレステロール濃度と脳コレステロール濃度とは相関が認められた ($r=0.649$, $p<0.05$)。しかし、実験2において10週齢ラットの血清コレステロール濃度は、3週齢ラットに比べ有意に高く、タウリン投与で低下する傾向にあったが (Fig.3)、10週齢ラットの脳コレステロール濃度はタウリン投与で逆に増加する傾向にあった (Fig.4)。従って、脳コレステロール濃度と血清コレステロール濃度とは必ずしも相関が無く、コレステロール投与時に観察されたタウリンによる脳コレステロール濃度の低下は、タウリンが脳内コレステロール代謝に直接影響を与えたために発現した可能性があると考えられる。

タウリンは体内に広く分布し、豊富に存在するアミノ酸である。また、タウリンの欠乏症状は現われ難く、細胞内タウリン濃度を一定に維持する機構が働いていると考えられている。しかし、コレステロール投与時に

は、組織中のタウリン濃度が低下することが知られている¹²⁾。また、アルツハイマー病患者の脳脊髄、側頭皮質、血漿ではタウリン濃度が低下していることも報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。定常状態では投与したタウリンは脳内に移行し難いが、大脳皮質に移行することが確認されている¹⁸⁾。特に、タウリン合成能が低い乳児期では、脳内へタウリンが移行しやすいことが知られている¹⁸⁾。従って本研究のようにコレステロールを過剰に投与した際には組織内タウリン濃度が低下し、投与したタウリンが脳内に移行し、脳のコレステロール代謝に影響を与えた可能性があるが、今後、脳タウリン濃度を測定する必要がある。脳コレステロール代謝の多くは不明であるが、脳にはコレステロール水酸化酵素 (cholesterol 24-hydroxylase) が特異的に発現し、cholesterol 24-hydroxylase欠損マウスでは、脳コレステロールの代謝回転が低下することが報告されている¹⁹⁾。従って、タウリンが脳コレステロール濃度を低下させた理由の一つとして、タウリンがcholesterol 24-hydroxylase活性を亢進させた可能性があるが、今後の詳細な検討が必要である。

本研究では、タウリンが血清や肝臓コレステロール濃度ばかりでなく、脳コレステロール濃度を低下させることを明らかにした。今後は、その作用機作を明らかにすることは勿論のことであるが、生体の如何なる条件下でタウリンの効果が現れるのか、各種の疾患モデル動物を用いて解析を進める必要があると考える。

V. 引用文献

1. Wright C. E., Tallan H. H., Lin Y. Y. and Gaull G. E.: Taurine: Biological update, *Ann. Rev. Biochem.*, 55, 427-453 (1986).
2. Huxtable R. J.: Physiological actions of taurine, *Physiol. Rev.*, 72 (1), 101-163 (1992).
3. Nakamura T., Ogasawara M., Nemoto M. and Yoshida T.: The protective effect of taurine on the biomembrane against damage produced by oxygen radicals, *Biol. Pharm. Bull.*, 16 (10), 970-972 (1993).
4. Nara Y., Yamori Y. and Lovenberg W.: Effect of dietary taurine on blood pressure in spontaneously hypertensive rats, *Biochem. Pharmacol.*, 27 (23), 2689-2692 (1978).
5. Pasantes-Morales H., Wright C. E. and Gaull G. E.: Taurine protection of lymphoblastoid cells from iron-ascorbate-induced damage, *Biochem. Pharmacol.*, 34 (12), 2205-2207 (1985).
6. Murakami S., Kondo-Ohta Y. and Tomisawa K.:

