

自然発症高血圧ラットを用いた ヒメマツタケ子実体熱水抽出物質 (CJ-01) の降圧効果

江口 文陽^{a)}, 渡辺 泰雄^{*b)}, 張 俊^{c)}, 宮本 康嗣^{d)}, 吉本 博明^{e)}, 福原 富男^{b)f)}, 桧垣 宮都^{a)}

^{a)}東京農業大学林産化学, ^{b)}東京医科大学麻酔学・薬理学, ^{c)}シナップス (株), ^{d)}山口大学医学部生体防御機能学,
^{e)}日本バイオ (株), ^{f)}田無第一病院

Inhibitory effects of hot water extract from *Agaricus blazei* fruiting bodies (CJ-01) on hypertension development in Spontaneously Hypertensive Rats

Fumio EGUCHI^{a)}, Yasuo WATANABE^{*b)}, Jun ZHANG^{c)}, Koji MIYAMOTO^{d)},
Hiroaki YOSHIMOTO^{e)}, Tomio FUKUHARA^{f)} and Miyato HIGAKI^{a)}

^{a)}Laboratory of Forest Products Chemistry, Tokyo University of Agriculture, ^{b)}Departments of Anesthesiology and
Pharmacology, Tokyo Medical University, ^{c)}Department of Research & Development, Synapse Co.,

^{d)}Department of Bioregulatory Function, School of Medicine, Yamaguchi University,

^{e)}Bio-Research Center, Japan Bio Co., ^{f)}Tanashi First Hospital

(Received August 9, 1999. Accepted September 14, 1999.)

Abstract

Inhibitory effects of *Agaricus blazei* fruit hot water extract (CJ-01) on the development of hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) were examined. Marked hypertension occurs in 8-week old SHR and a significant increase in hypertension is shown in 10-week old SHR. Maximum hypertension occurs in 20-week old SHR. The development of hypertension seen in SHR was measured by means of the Tail Cuff method and blood/urine examinations. CJ-01 (10 g/600 ml) was extracted at 80°C for 1 hr and several dosages (3 to 15 g/60 kg/day) were freely given to SHR and normotensive (WKY) rats. Animals were divided into five groups: 1) CJ-01 untreated WKY (WKY-Con), 2) CJ-01 treated WKY from 8 th week after birth (WKY-Pre), 3) CJ-01 untreated SHR (SHR-Con), 4) CJ-01 treated SHR from 8 th week after birth (SHR-Pre), 5) CJ-01 treated SHR from 10 th week after birth (SHR-Post). All results obtained from WKY-Con and WKY-Pre were identical, although these data were significantly different from those of SHR-Con. In the SHR-Pre group, dosages between 6 and 12 g/60 kg/day of CJ-01 significantly blocked the development of hypertension and improved the results of blood and urine examinations, particularly creatinine level, A/G ratio, total cholesterol, urine excretion and so on. Also, the SHR-Post group exhibited a significant reduction in hypertension after 40 days of treatment, although the same dosage did not effect WKY animals. Thus CJ-01 may have prophylactic and/or therapeutic effects on hypertension and hypertensive disease.

Key words *Agaricus blazei* (CJ-01), anti-hypertensive effect, dose-dependency, normotensive Wistar Kyoto rats, prophylactic and therapeutic effects, spontaneously hypertensive rats.

緒 言

食生活の多様性や美食ブームから一般的に若年層から肥満化の傾向にある。さらに、超高齢化社会やストレス化社会への突入に従って加齢や生活習慣に関わる疾患が増加することは予測される。殊に、循環系疾患の中でも高血圧症は肥満や運動不足から増加する傾向にある。

従来の高血圧疾患に対する適切な治療法として、Ca拮抗薬、 β 受容体作動薬、アンギオテンシン転換酵素阻害薬を用いる方法が効果的で広範に利用されている。しかし、これらの薬物による長期治療での副作用の発現は患者にとって薬物治療を拒否する原因ともなることも事実である。このため、薬物ではなく降圧作用を有すると言われている自然食品や健康食品（機能的食品を含む）に対する関心も高まっている。

このような生理機能の調節に有効な働きを有する食品類中でキノコ類の幾種かは古くから各種の疾患に対して時として驚異的な効果を産み出してきた^{1,2)}。例を挙げると、霊芝の成分解析からピンブラスチンの抗腫瘍作用がある。さらに、基礎医学的研究によって効果が実証されているキノコ類としては、安定人工栽培法の確立^{3,4)}により生産性・再現性が確実に向上したヒメマツタケがある。この子実体熱水抽出物 (CJ-01) が deoxycorticosterone acetate (DOCA) と過剰食塩の摂取によって誘発される腎障害を著明に改善することが明らかとなった⁵⁾。この際、DOCA 誘発の重篤な血圧上昇に対しては抑制傾向が認められたものの著明な降圧効果ではなかった⁵⁾。

本研究は、本態性高血圧症のモデル動物として古くから使用されている自然発症高血圧ラット (SHR)⁶⁾ の「血圧上昇期」や「高血圧期」に CJ-01 を連続服用させたときの降圧効果を検索し、ヒメマツタケの抗高血圧症作用を明確にすることを主目的とした。

方 法

(1) 実験動物：正常血圧のウィスター京都ラット (WKY) および SHR (雄, 6 週齢, 体重 180 g) を日本チャールスリバーから購入後、室温 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 10\%$ に調整された部屋で明時間 (7:00-19:00)、暗時間 (19:00-7:00) の光調節下にて一週間飼育した。その後、SHR のみは 8% 塩化ナトリウムを市販飼料 (MF 粉末, オリエンタル酵母) に混在させた飼料で一週間予備飼育した。実験開始前に、収縮期血圧 (SBP) の平均値がほぼ等しくなるよう実験動物を群分けした。

(2) CJ-01 溶液の調製法および投与法：株式会社日本

バイオで栽培収穫されたヒメマツタケを、同研究室の棚段式キノコ子実体乾燥装置で $40-60^\circ\text{C}$ 可変方式により乾燥・調整して、得られた乾燥粉末 10 g と滅菌水 600 ml をリービヒ冷却管付き三角フラスコに加え、 80°C の湯浴中で 1 時間抽出後、室温まで放冷した。上清溶液をろ紙 (東洋ろ紙, NO.2, 直径 90 mm) でろ過し、ろ液 (収率: 約 100%) は熱水抽出物 (CJ-01) として使用した。実験動物には飲用水として、A) CJ-01 無処置群は滅菌水を 10 ml、あるいは、B) CJ-01 投与群は CJ-01 を 3, 6, 9, 12, 15 g/60 kg/day の用量で 10 ml 自由摂取させる群とした。尚、その後の飲用は水道水を自由摂取させた。

(3) CJ-01 の WKY および SHR への投与法：CJ-01 の投与は、SHR に対しては大別して CJ-01 の適用量を含む 10 ml を血圧上昇期の 8 週齢から自由摂取させる群と、高血圧期になる 10 週齢から自由摂取させる群の二群とした。WKY も同様に生後 8 週齢と 10 週齢から投与する群の二群として行った。

(4) 血圧測定：各実験動物を 38°C の加湿器中で数分間加温させ順応した後、尾にカフセンサーをつけ、非観血式自動血圧測定装置 (BP-98A, ソフトロン製) を用いて収縮期血圧を測定した。各ラットの血圧は毎回三度測定した値の平均値を記録した。血圧測定の際、原則として心拍数も同様に記録した。なお、血圧測定は一定の温度・湿度の部屋で午前 11 時から午後 4 時までに行うこととした。

(5) 血液・尿検査の所見：実験最終日の前日に全ラットを絶食させ、翌日に深麻酔 (ネブタール, 45 mg/kg, i.p.) し、左心室から 20G 採血針で可能な限り採血を行った。尿は心採血を行う 24 時間前から代謝ケージでラットを飼育し採尿を行った。採取した尿および血液は Table I および II に示した項目の生化学的検査 (自動化学分析装置: Auto Lab, Radio Immuno Assay 法) を行った。

(6) 統計学的解析：得られた成績は群間比較を Wilcoxon U-test で解析し 1% 以内の危険率を持って有意な差があると判定した ($p < 0.01$)。

結 果

1. CJ-01 の各種用量による降圧作用

SHR の血圧 (SBP) は生後 7 週齢以前では正常血圧ラット (WKY) の血圧 (約 136 mmHg) とほぼ同程度であり、8 週齢 (投与開始; 0 week, Fig. 1 a) で 154 ± 7 mmHg と顕著な上昇がみとめられた。その後、加齢に伴って血圧は上昇を始め 10 週齢 (2nd week, Fig. 1 b) では 8 週齢と比較して著明な血圧上昇が観察された ($p < 0.05$)。さらに、SHR の血圧上昇は亢進し 16 週齢 (8th

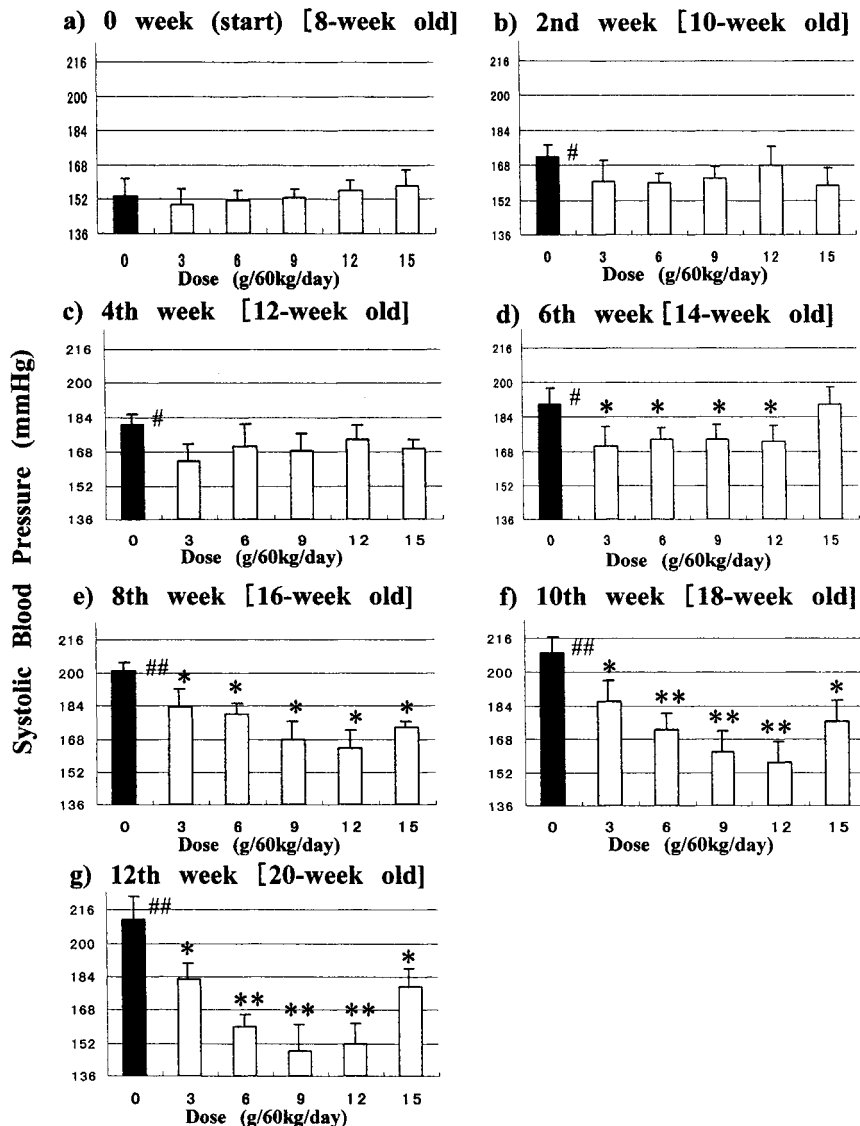


Fig. 1 Dose-dependent effects of CJ-01 on hypertension development in SHR. Each graph shows the changes in systolic blood pressure at each week after treatment of different dosages of CJ-01 (3 to 15 g/60 kg/day). The closed column shows a SBP of a non-treated group in SHR. The opened column shows a SBP of each dosage of CJ-01-treated group in SHR. The SBP of normotensive rats is around 136 mmHg and this value appears as the base line in each graph. Each value expresses the mean $\pm$ S.E.M. of five to seven experiments. *: Significant difference from a SBP of a non-treated SHR. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, a, b: Significant difference from a SBP of a non-treated SHR (8-week old). a: $p < 0.05$, b: $p < 0.01$.

week, Fig. 1 e) で 200 mmHg を越えて ($p < 0.01$) 実験最終日となる 20 週齢 (12th week, Fig. 1 g) では 212 $\pm$ 11 mmHg まで上昇した ($p < 0.01$)。一方、各濃度の CJ-01 投与群の 8 週齢における血圧 (SBP) は 150 mmHg 前後といずれもほぼ同程度であり、これらの血圧値は CJ-01 無処置群 (0 g/60 kg/day) と比較して差異は認められなかった (Fig. 1a)。CJ-01 無処置群と同様に CJ-01 投与

群も加齢に伴った血圧の上昇は認められた。しかし、CJ-01 処置開始 6 週以降 (Fig. 1 d) では無処置群と比較して血圧上昇は著明な抑制が認められ 8 週以降 (Fig. 1 e) ではすべての処置群で著明な抑制が観察された。殊に、6, 9, 12 g/60 kg/day 投与群ではむしろ血圧降下作用が、それぞれ投与後 10 週 (Fig. 1 f), 16 週 (Fig. 1 e), 14 週 (Fig. 1 d) 以降に認められ、12 週 (20 週齢) では 8 週齢

の血圧とほぼ同程度まで降下した (Fig. 1g)。さらに、CJ-01 の低用量群 (3 g/60 kg/day) および高用量群 (15 g/60 kg/day) は投与開始 8 週目以降、無処置群と比較して血圧上昇の著明な抑制が認められた ($p < 0.01$)。しかし、投与 12 週目では他の用量と比較して抑制効果は弱く、両投与群で有意な差は得られなかった (Fig. 1g)。すなわち、SHR の血圧上昇に対して CJ-01 は明らかな用量依存的、且つ、用量増加による逆釣り鐘状の阻害効果を有することが明らかとなった。

2. CJ-01 の高血圧に対する予防ならびに治療効果

SHR の血圧 (SBP) は 8 週齢から加齢に伴って上昇し、10 週齢では明らかな高血圧状態となり、20 週齢ではほぼ安定し、最高血圧を維持した (Fig. 1 および 2)。そこで、CJ-01 の顕著な降圧効果の認められた用量である 6 g/60 kg/day を SHR の血圧が上昇し始める時期 (8 週齢, Fig. 2 矢印①) から連続適用させた (予防, Fig. 2 □) 群, 著明に血圧が上昇した 10 週齢 (Fig. 2 矢印②) から連続投与した (治療, Fig. 2 △) 群, ならびに、正常血圧の WKY 群に 8 週齢 (Fig. 2 矢印①) から連続投与した群 (Fig. 2 ○), の三群で実験を行った。対照群は CJ-01 の代わりに滅菌水を飲ませた SHR 群 (SHR-Con, Fig. 2 ◆) とした。それぞれの群における降圧効果について 6

日間毎の血圧測定を行い比較検討を行った (Fig. 2)。尚、血圧測定は正常血圧である 7 週齢から開始 (Fig. 2, -6) した。

WKY 群 (○) での血圧は 133 mmHg から 150 mmHg と多少の変動が測定時に認められたが、CJ-01 を投与開始後、10 週間を経ても著明な変動は認められなかった。しかし、予防群 (□) は対照群 (CJ-01 無処置群 ◆) と比較して投与後 6 週間までは血圧値に有意な差は認められず血圧上昇は観察された。しかし、48 日以降は明らかな血圧上昇の抑制、さらに、顕著な降圧効果が認められた。治療群 (△) では CJ-01 の投与開始時の血圧は 200 mmHg 以上であったが、対照群と比較して投与開始 20 日間の血圧の変動は同程度であり、投与後 40 日以降から降圧効果の発現が観察され 52 日以降では著明な降圧が認められた ($p < 0.01$; Fig. 2)。付記するに、表示はしていないが SHR は血圧上昇に伴った心拍数の増量は認められるが、CJ-01 投与群のいずれもは血圧下降が生じるに伴って心拍数の減少が生じる。すなわち、CJ-01 の降圧作用は予防群、治療群、いずれも連続投与 40 日以降から認められた。

3. 血液検査値の変動

Table I は予防群および治療群の実験最終日に各群の

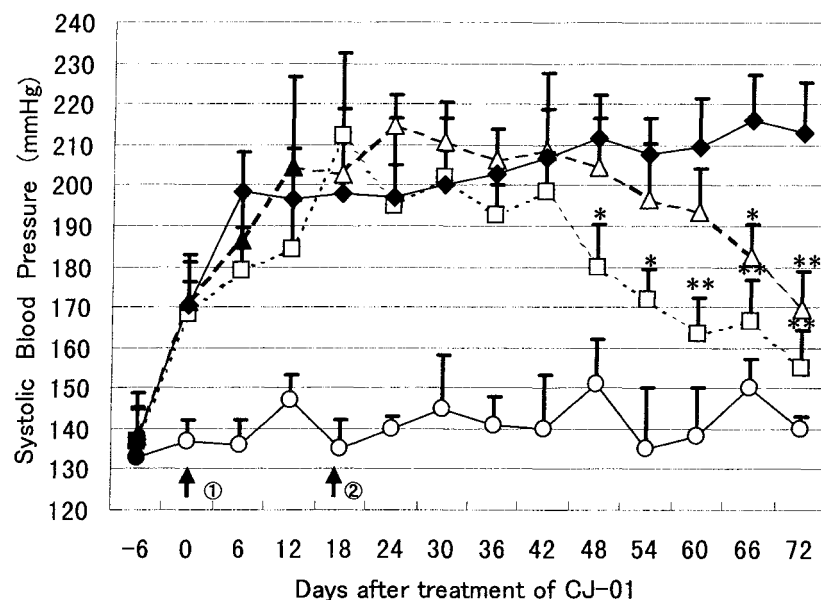


Fig. 2 Prophylactic and therapeutic effects of CJ-01 on hypertension development in SHR. Each value shows the mean $\pm$ S.E.M. of six to eight experiments. Closed symbols express the non-treated term and the opened symbols show the treated term. $\uparrow$ ①: CJ-01 administration was started a 8-week old rat. $\uparrow$ ②: CJ-01 administration was started a 10-week old rat. *: Significant difference from a SBP of a non-treated SHR. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$. ◆: Non-treated group in SHR. □/■: CJ-01 treated group in SHR after 8-week old. Δ /▲: CJ-01 treated group in SHR after 10-week old. ○/●: CJ-01 treated group in WKY after 8-week old.

Table I Effects of CJ-01 treatment on biochemical changes in the blood examination of SHR rats.

	SHR-Con	SHR-Pre					SHR-Post	WKY-Con	WKY-Pre
		3 g	6 g	9 g	12 g	15 g	6 g		6 g
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	4.2±0.3	5.2±0.6	5.7±0.6	5.8±0.3*	5.9±0.3*	6.1±0.4*	5.6±0.7*	6.1±1.7*	6.0±0.9*
T-Cho (mg/dl)	50.0±2.7	52.1±1.9	58.4±7.7	57.8±2.4*	59.2±2.2*	54.8±4.2	57.4±6.4	57.8±9.2	58.9±3.9*
HDL-Cho (mg/dl)	40.0±5.2	48.3±3.7	53.5±2.9*	54.0±3.6*	52.7±2.1*	47.3±4.2	46.0±5.7	52.3±4.1*	53.7±3.8*
TG (g/dl)	45.3±4.0	44.2±4.8	42.6±6.1	42.9±3.6	41.3±2.1	43.8±8.3	42.6±3.2	30.8±9.3*	31.3±7.5*
BUN (mg/dl)	22.0±1.4	21.3±1.8	19.6±2.1	19.2±2.3	18.3±1.2*	21.1±1.9	19.2±1.8	14.3±1.9*	14.6±2.0*
Creatinin (mg/dl)	0.58±0.1	0.57±0.1	0.52±0.0*	0.53±0.1*	0.52±0.2*	0.55±0.2	0.52±0.2*	0.50±0.0*	0.51±0.0*
A/G ratio	1.7±0.1	1.9±0.3	2.6±0.2*	2.5±0.1*	2.4±0.6	2.1±0.3	2.7±0.1*	3.0±0.4*	2.9±0.3*

*; Significant differences from SHR-Con group, * $p < 0.01$.

血液を採取して生化学的検査を行った結果である。CJ-01 無処置群 (Con) と処置群 (Pre あるいは Post) とを SHR, WKY のそれぞれで比較した。WKY 処置群 (WKY-Pre) は無処置群 (WKY-Con) と比較していずれの値も同程度であったが, SHR の無処置群 (SHR-Con) は WKY-Con と比較して, 白血球数 (WBC), HDL-コレステロール (HDL-Cho), および, A/G 比値の著明な低下が認められ, 血中尿素窒素 (BUN), トリグリセリド値 (TG), クレアチニンは著明な上昇が計測された。一方, CJ-01 処置群 (予防群: SHR-Pre, 治療群: SHR-Post) は SHR-Con 群と比較して血圧降下に著明な用量の CJ-01 を投与した群 (SHR-Pre 6, 9, 12 g/60 kg/day および SHR-Post 6 g/60 kg/day) 程, WBC, T-Cho, HDL-Cho, クレアチニン, A/G 比値での有意な差が認められ, これらの値は WKY-Con で得られた値と近似であった (Table I)。血中尿素窒素値 (BUN) は

SHR-Pre の 12 g/60 kg-day 投与群のみが有意な低下を示し WKY-Con により近い値であった。

本研究で測定を行った SHR の最高血圧発現時での血液成分は正常血圧の WKY と比較して明らかに差違のあることが認められた。しかも, CJ-01 投与によるこれらパラメーターの改善効果は予防群 (Pre), 治療群 (Post) のいずれも高血圧抑制効果の強い群と密接な関連性を有することが Table I から推察された。

4. 尿検査値の変動

Table II には各実験動物群の尿検査の結果を示す。尿量は CJ-01 投与群のいずれも著明な増量を示したが, 殊に, SHR の CJ-01 投与群 (SHR-Pre, SHR-Post) は WKY の CJ-01 投与群 (WKY-Pre) と比較して統計的に有意な差 ($p < 0.05$) が得られた。他の検査値, 殊に電解質の変動, はいずれも WKY-Con 群と比較して顕著な差は認められなかった。

Table II Effects of CJ-01 treatment on biochemical changes in the urine examination of SHR rats.

		SHR			WKY	
		Con	Pre	Post	Con	Pre
Volume of urine (ml/day)		7.5±0.9	17.5±2.1*	17.5±1.3*	7.5±1.1	13.9±1.8*☆
pH		7.5	7.5	7.3	7.4	7.5
Protein		-	-	-	-	-
Glycosuria		-	-	-	-	-
Occult blood		-	-	-	-	-
Urobilinogen		-	-	-	-	-
Na	(ppm)	3057	3010	3050	3052	3011
K	(ppm)	8931	9147	8869	8798	9018
Ca	(ppm)	570	588	526	547	532
Cl	(ppm)	5289	5287	5300	5287	5295

*; Significant differences from SHR-Con group, * $p < 0.01$.☆; Significant differences from WKY-Con group, ☆ $p < 0.01$.

考 察

自然発症高血圧モデル動物 (SHR) を用いて、食用キノコであるヒメマツタケの熱水抽出物質 CJ-01 の本態性高血圧に及ぼす影響を用量依存性ならびに投与開始時期の相違から検索を行った。

SHR の血圧 (SBP) は生後 8 週間を経過したころから顕著な上昇を始める。この原因として、末梢抵抗動脈の狭小化や心臓の肥大化、中枢神経系のノルアドレナリン神経系の活性亢進、心血管系を支配する交感神経支配の優位性、末梢動脈の反応性亢進などが生後 6~8 週齢にかけて発現することが指摘されている⁷⁾。これらの要因が重なり 20 週齢以上に成長すると収縮期血圧が 200 mmHg 以上となる。^{6,7)} SHR の血圧上昇の原因は、遺伝的要素を加味し遺伝子レベルでの解析も行なわれており幾つかの遺伝子が血圧上昇の原因となることが示唆される論文も発表されている。⁸⁾

一方、SHR を用いた降圧薬のスクリーニングによって得られた成績は再現性も高く、臨床試験成績との相関性が強いことから本態性高血圧症や各種高血圧症に有効な多くの新薬が認可されている。本研究は安定栽培によって得られた高品質のキノコの熱水抽出物 (CJ-01) を SHR の血圧が上昇し始める直前 (8 週齢)、あるいは上昇後 (10 週齢) から連続投与して血圧ならびに血液・尿成分に及ぼす影響を検索した。結果として、いずれの時期においても CJ-01 (6 g/60 kg, p.o.) を投与した群は無処置の群と比較して投与 6 週間後で血圧上昇ならびに心拍

数増量の著明な抑制が認められた (Fig. 2)。さらに、CJ-01 の降圧作用は用量依存症で (Fig. 1)、6-12 g/60 kg の範囲においては WKY の血圧と比較して統計的に有意な差が認められない程度、すなわち、正常血圧まで降圧され、血液・尿検査においても正常血圧群とほぼ同程度まで改善されることが判明した。しかも、明らかな降圧効果を呈した同用量は WKY の血圧および心拍数に著明な変動を及ぼさなかった。

本成績から得られた CJ-01 の効果と従来の降圧薬とを比較すると、ヒメマツタケの熱水抽出物である CJ-01 は降圧薬同様、SBP が 200 mmHg 以上の血圧を正常血圧にまで降圧させる。しかし、従来の降圧薬と異なって、CJ-01 は強力な降圧効果の発現量でありながら正常血圧に影響を及ぼさないことが本研究から明確となった。

一方、本抽出物の降圧作用の機序に関しては明確に証明することは現時点では不可能である。これまで、我々は CJ-01 の薬理作用に関して各種の疾患モデル動物を用いて検索を行ってきた。⁸⁾ その結果、CJ-01 は、①慢性関節炎リウマチ (DBA/1J II 型コラーゲン誘発マウス、MRL マウス)、¹⁰⁾ ②腎機能障害 (DOCA-salt ラット)、⁵⁾ ③虚血性脳疾患 (4VO 脳血流遮断ラット) 等に対して著明な改善効果を有しており、しかも、有効な効果を得る用量は 3-12 g/60 kg/day といずれも類似していた。さらに、いずれの実験系においても最大有効量を投与しても正常動物に何らの影響を及ぼすことは無かった。^{5,9,10)} 本研究においても、SHR の血圧上昇に対する抑制効果が認められた用量は既報と同量であり、正常血圧に影響を及ぼさなかった。一方、これら疾患の改善作用から CJ-01

Table III Comparative effects of anti-hypertensive drugs and CJ-01 on hypertension development in SHR

Name		Dosage	Period
Enalapril	(ACE inhibitor)	25 mg/kg p.o.	<12 weeks ¹
Losartan	(Angiotensin II inhibitor)	15 mg/kg p.o.	<12 weeks ¹
Nifedipine	(Ca antagonist)	20 mg/kg p.o.	<20 weeks ²
Hydralazine	(smooth muscle relaxant)	25 mg/kg p.o.	<6 weeks ³
Propranolol	(β -blocker)	100 mg/kg p.o.	<12 weeks ⁴
Hydrochlorothiazide	(thiazide diuretics)	20 mg/kg p.o.	<10 weeks ⁵
Shichimotsu-koka-to	(Chinese herbal medicine)	1500 mg/kg p.o.	<20 weeks ⁶
CJ-01	(mushroom)	100 mg/kg p.o.	6-8 weeks

Each shoulder number represents the reference as followings:

- 1: Rizzoni, *et al.*, Hypertension, 32, 305-10, 1998
- 2: Kimpara, *et al.*, Heart & Vess., 12, 143-51, 1997
- 3: Kham, *et al.*, Hypertension, 28, 1093-99, 1996
- 4: Kubota, *et al.*, J. Pharmacobio-Dyn., 8, 134-41, 1985
- 5: Chillon, *et al.*, Br. J. Pharmacol., 107, 710-14, 1992
- 6: Higuchi *et al.*, Biol. & Pharmac. Bul., 21, 914-918, 1998

の作用機序を考察することは発症原因が同一ではないことから未だ困難ではある。しかし、CJ-01の連続投与によって免疫活性の上昇することが慢性関節炎リウマチや腎障害に対する改善効果の一因であることは示唆されている¹⁰⁾が、本研究で得られた降圧効果の機序と直接関連することは困難と思われる。

CJ-01の降圧作用は、SHRの血圧上昇ならびに心拍数増加に対しては効果的であったがDOCA/salt負荷による血圧上昇に対しては抑制効果が得られなかったことから⁵⁾、CJ-01の抗高血圧作用発現機序として神経原性や循環系が推測される。これらの点を裏付ける結果として、本研究での血液検査や尿検査において、T-Cho, HDL-Cho, クレアチニンの改善、および、著明な尿量増加がCJ-01投与群の中でも明らかな降圧効果を呈した群で認められたことは腎機能系改善効果を含む循環系での改善作用が降圧効果の一因となることが示唆される。^{11,12)}さらに、CJ-01が強力な利尿作用を有するにも拘わらず電解質のバランスに異常をきたさないことは本成績 (Table II) ならびに既報においても明らかである。⁵⁾ 付記するに、SHRでのWBC数の減少に対するCJ-01の抑制効果は従来から示唆されているCJ-01の免疫系に及ぼす影響を考慮すると興味深い成績である。^{9,10)} また、CJ-01の効力は用量依存性であり、且つ、15 g/60 kg/day以上ではむしろ効力が低下する逆釣り鐘状を呈することから、CJ-01の降圧作用は薬物と同様な生理反応を介すものと考えられる。CJ-01の活性に関してもTable IIIに列挙した従来の薬物と比較して遜色はないものと思われる。

すなわち、ヒメマツタケ子実体の熱水抽出物 (CJ-01) はSHRの血圧上昇ならびに高血圧を用量依存的に、且つ、著明に抑制することから本態性高血圧症や各種高血圧症の予防ならびに治療法の一つと成り得ることが本研究から示唆された。

結 論

本態性高血圧症に対するヒメマツタケ子実体の熱水抽出物質 (CJ-01) の効果について検索を行った。

1) SHRは生後8週齢から血圧の上昇が認められ12週齢以降では収縮期血圧が210 mmHg以上と上昇した。心拍数も血圧の上昇に伴って増加した。

2) CJ-01連続服用は著明にSHR誘発の高血圧を用量依存性に改善し、しかも、15 g/60 kg/day以上の用量はむしろ効果の減弱が認められた。一方、SHRの血圧に効果的であった用量においても正常血圧ラット (WKY) の血圧には影響を及ぼさなかった。

3) CJ-01の投与開始時期 (血圧の上昇前と後) によって降圧効果の有効性に差が認められなかったことから、CJ-01の連続服用は高血圧症の予防のみならず治療に対しても効果的と考えられる。

4) CJ-01服用は、本態性高血圧症を始めとする高血圧症の治療に効果的であることが示唆された。

謝 辞

本研究の一部は文部省科学研究費 (特別研究員) (FE)、(基盤研究 B) (YW) によっておこなわれたものである。

References

- 1) Eguchi, F.: Chemical component of mushroom. pp.79-83, Eds. Eguchi, F., Higaki, M., Watanabe, Y. "Sciences in Life and Environment." Chijin Shokan, Tokyo, 1999. (in Japanese)
- 2) Chihara, G., Maeda, Y., Hamuro, J., Sasaki, T. and Fukuoka, F.: Inhibition of mouse sarcoma-180 by polysaccharides from *Lentinus edodes*. (Berk.) Sing. *Nature* **222**, 687-688, 1969.
- 3) Eguchi, F., Yoshimoto, H., Yoshimoto, T. and Higaki, M.: Physiological factors affecting mycelial growth of *Agaricus blazei*. *Mokuzai Gakkaishi* **40**, 666-671, 1994. (in Japanese)
- 4) Eguchi, F., Yoshimoto, H. and Higaki, M.: A year-round cultivation method of *Agaricus blazei* (CJ-01) and the effect of hot-water extract from its fruit bodies. *DABIA* 511-518, 1997.
- 5) Eguchi, F., Watanabe, Y., Kikukawa, T., Yoshimoto, H., Abe, C. and Higaki, F.: Renoprotective effects of a hot water extract of *Agaricus blazei* fruiting bodies in experimental renal injury assessed by a DOCA-NaCl hemi-nephrectomized rats. *J. Trad. Med.* **16**, 24-31, 1999. (in Japanese)
- 6) Okamoto, K.: Spontaneously hypertensive rats. pp.205-210, Eds., Ito, R., Takahashi, R., Honda, N., "For developing new medicines; Use of animal models," R&D Planning, Tokyo, 1981. (in Japanese)
- 7) Iemori, Y., et al.: Information exchanges on animal models for human diseases. SHR. *Exp. Anim.* **26**, 363-378, 1977. (in Japanese)
- 8) Nara, Y., Nabika, T., Ikeda, K., Sawamura, M., Mano, M., Endo, J. and Yamori, Y.: Basal high blood pressure cosegregates with the loci on chromosome in the F2 generation from crosses between normotensive Wistar Kyoto rats and stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Biochem and Biophys Res Comm.* **194**, 1344-1351, 1993.
- 9) Higaki, M., Eguchi, F. and Watanabe, Y.: A stable culturing method and pharmacological effects of the *Agaricus blazei*. *Folia Pharmacol Jpn* **110**, 98-103, 1997. (in Japanese)
- 10) Kikukawa, T., Eguchi, F., Abe, C., Yoshimoto, H., Higaki, M.: A novel anti-inflammatory substance: Effects of *Agaricus blazei* (CJ-01) on spontaneously arthritis in MRL/lpr mice and type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Ensho* **19**, 261-267, 1999. (in Japanese)
- 11) Churchill, PC., et al.: Genetic susceptibility to hypertension induced renal damage in the rat. Evidence based on kidney-specific genome transfer. *J Clin Investigation* **100** (6), 1373-1382, 1997.
- 12) Kuncio, GS., Neilson, EG and Haverty, T.: Mechanism of tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int.* **39**, 550-556, 1991.