

## 精製ナットウ菌培養物<NKCP>の血液凝固・線溶系におよぼす影響について

大和薬品株式会社 研究開発部 前田 浩明

### 1. はじめに

日本人の3大死因のうち心疾患と脳血管障害が約30%を占めており、現代日本人の生活スタイルに起因する血栓形成が大きな役割を占めている。血液の凝固・線溶の状態を安定させ血液の滞りを防ぎ、血栓形成のリスクを低下させることは質の高い生命の延長につながるものと考えられる。

そこで、納豆の血栓予防効果に着目し、納豆の短所を是正して実用性を高めた食品素材、NKCPの開発を行い、その作用について検討を加えた。

### 2. 血栓形成抑制に關与する機能性成分

NKCPの血栓形成のリスク軽減につながる機能性成分は、ナットウ菌(*B. Subtilis natto*)が分泌するたんぱく質であり、私たちが日常摂取している納豆も含まれる分子量の異なる複数のたんぱく質の1つである。これらの作用はプラスミン合成基質やフィブリンの加水分解能で確認することができる。

NKCPは安定したペプチド分解能を有しており、主な作用物質はナットウ菌が産生する分子量34,000~45,000ダルトンのたんぱく質でBacillopeptidase Fに属する。作用の確認法はプラスミン合成基質(S-2251)の加水分解能の測定、定量法は本たんぱく質の特異抗体に対する抗原量をELISA法で測定する。

### 3. 生理作用

#### 作用機序について

NKCPは*in vitro*および*in vivo*において血栓溶解作用を有することが確認されているが、その作用は市販薬剤の組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)に比較して穏やかである。細胞培養系でプラスミノゲン活性化抑制因子(PAI-)の産生抑制と低分子化が確認されており、オシロ粘度計の測定により血液の粘性低下も認められている。

#### *in vivo* test

食餌に1%NKCPを添加して14週間摂取した後の血栓溶解作用を、ラット腸間膜微小血管を用いた実験的血小板主体の動脈血栓の溶解モデルで検討した。

NKCP経口投与群は、非投与群に比較して明らかに内在性の血栓溶解活性を濃度依存的に促進した。その作用は組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)0.2mg/kgに相当した。

#### ヒトに対する作用

血栓症リスクがある代謝性疾患を有する患者を含む一般成人 28 人を対象に NKCP250mg を 2 週間連続摂取した際の血液凝固線溶系に及ぼす影響を検討した。

ユーグロブリン溶解時間 (ELT) が 10.1%減少し、組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) や活性部分時間トロンボプラスチン時間 (APTT) に影響を及ぼさない用量で ELT のみを短縮させたことから、プラスミンを介さずに線溶現象が亢進することも示唆された。

続いて同様に 23 人を対象に、NKCP250mg を慢性摂取した際の影響を 2 ヶ月目まで追跡した。

ELT は 1 ヶ月目と 2 ヶ月目で減少し、t-PA は 2 ヶ月目で上昇しており、有意な亢進を認めた。自覚症状では、肩こりが 1 ヶ月目と 2 ヶ月目で改善された。

NKCP の摂取による線溶・凝固パラメータの変化 (23 名)

パラメータ	正常値	摂取前	1 ヶ月後	2 ヶ月後
ELT <sup>2)</sup>	6-12hrs	9.0 ± 1.3	8.1 ± 1.5**	8.0 ± 1.5**
t-PA <sup>3)</sup>	10ng/mL	5.4 ± 2.6	5.8 ± 2.8	6.4 ± 2.2*
FDP	4 µg/mL	3.0 ± 0.7	2.0 ± 0.6*	3.0 ± 0.7

Values are represented as mean ± SD

- 1) By Duncan's multiple test, \*P < 0.05, P < 0.01.
- 2) LLM is 2 µg/mL
- 3) Lower limit of measurement (LLM) is 1.5ng/mL.
- 4) Upper limit of measurement (ULM) is 112hrs.

#### 4. 血栓症の予防への応用について

生活習慣や疾病、加齢等により血栓症のリスクが高まる次のような状態にある方々への健康維持に応用できると考える。

- ・ 肩がこりやすく、手足のしびれが気になる方
- ・ 物忘れや記憶力の低下が気になる方
- ・ 手足の冷えを感じる方
- ・ 肥満気味の方
- ・ カロリー摂取を制限されている方
- ・ 血管の老化を積極的に防ぐことを勧められている方
- ・ 寝たきりで運動量が不足している方
- ・ 産後の健康回復が気になる方
- ・ 喫煙習慣のある方