新しい血栓形成傾向測定法（Global Thrombosis Test, GTT）で明らかにされた抗血栓性野菜品種・加工食品による血栓症予防

山本順一郎
神戸学院大学，抗血栓食研究会

抗血栓食研究会のメンバーは、野菜・果物の抗血栓作用を調べてきました。我々は、まず、どの測定法が野菜・果物の抗血栓作用の選別に最適かを検討しました。主に動物実験の結果から、以下に示す測定法に注目しました。Global Thrombosis Test（GTT）を用いますと、抗血栓作用が野菜・果物の品種によって異なることがわかりました。ある品種は血栓形成を抑えますが、促進する品種もあるのです。抗血栓性野菜品種を健常者に食べてもらい、摂取開始2時間後（急性効果）および3か月後に採血し（長期間にわたる介入研究）、GTTで測定しました。これらの結果から、抗血栓性野菜・果物品種の血栓症予防効果の可能性が示唆されました。

はじめに

私共の研究グループはこれまでに、血栓症予防・治療に関する栄養学的・医学的研究を行ってきました。抗血栓作用を持つ野菜の選別にあたっては、臨床で用いられている血栓準備状態測定法のうち、最も信頼性の高い方法を使うことが求められます。臨床における血栓形成傾向測定（*in vitro*）では、採取した血液に抗凝固剤を加えた後、血小板反応性、バイオマーカーなどが測定されています。しかし、これらの測定法は多くの研究者により長年試みられてきましたが、現在に至るも不首尾に終わっています。一方、少数の研究者たちにより、新しい測定法が報告されています。この測定法では、血液に一切の薬品を加えることなく（抗凝固剤も加えられません）、血流を利用して血栓を形成し、血栓形成能（血小板血栓）と血栓溶解能を測定します（GTT, *in vitro*）。しかし、このPOC-測定法は、予想に反してまだ大きな広がりを見せていません。

そこで私共は、GTTの有効性を、動物実験と臨床測定の両面から検討しました。動物実験においては、レーザー照射により、ラット・マウスの血管内に血小板血栓を形成する測定法（*in vivo*）とGTT（*in vitro*）とを比較しました。GTTはin vivoの結果とよく一致しました。臨床における脳卒中患者の病態とGTTの結果もよい相関を示しました。将来、ベッドサイド測定法（POC）としてGTTが広く使用されるようになると推測しています[1,2]。

GTTは、野菜の血栓形成に及ぼす作用が品種により異なることを明らかにしました。例えば同じタマネギでも品種によって、抗血栓作用を持つ品種、血栓形成を促進する品種、いずれの作用も持たない品種があることが分かりました。タマネギ以外にも同様な結果を認めています。栽培場所、生産年などが異なっていても、抗血栓作用は品種（遺伝子）によって決められています。生食に適した品種、加熱に影響されない品種なども明らかにされました。また、これらの作用は、ポリフェノール、抗酸化能などの特定の成分含有量や活性とは相関のないことも明らかにされました[3,4]。

GTTの臨床使用および抗血栓作用を持つ品種選抜を妨げるもの

抗血栓性ジャガイモ品種は、11年間、神戸市立全小学校給食材料に使われています。しかし、消費者のほとんどの食卓にあがることはありません。生産者であるJA兵庫六甲岩岡支部の生産量に限界があるからです。しかし、最大の原因は、栄養学における化学過信と食に対する法律整備の遅れにあると考えています。薬事法には最近、大きな修正が加えられたと聞きますが、一読するとやはり時代に対応しきれていないように思います。多くの栄養学者は、野菜を薬品のように考えており、野菜の機能を抗酸化能やポリフェノール含有量で表現していますが、複雑な生物である野菜の機能をごく限られた成分で説明できると考えるのは楽観的にすぎます。医学会においては、血栓形成傾向の把握に特定の成分量が使われてきました。多くの研究者が長い年月を費やしましたが、血栓形成傾向の指標となりうる方法は見つかりませんで

表1．抗血栓性野菜品種

野菜名	トップランクに入る野菜品種	研究材料提供元／**購入先・連絡先**
小松菜	すごい菜	JA 兵庫六甲／**不明**
苺	濃姫	（研）農業・食品産業技術総合研究機構 九州沖縄農業研究センター 園芸研究領域 イチゴ育種グループ，Fax：0942-43-7014；岐阜県農業技術センター，Fax：058-239-3139／**JAぎふ，Tel：058-265-3549**
	カレンベリー，ふーみん	（研）農業・食品産業技術総合研究機構 九州沖縄農業研究センター 園芸研究領域 イチゴ育種グループ，Fax：0942-43-7014／**（株）エム・アンド・ビー・フローラ （旧：株式会社ミヨシ），Tel：043－496-2007；タキイ種苗（株），Tel:075－365-0123**
トマト	レジナ，ナランジナ	（独）農業技術研究機 構野菜茶業研究所，Fax：059-268-1339；JA 兵庫六甲岩岡支部／**不明**
	絹子姫（改良型）	カゴメ(株)イノベーション本部自然健康研究部，Fax：0287-39-1038／**購入不可**
	ピッコラカナリア	Cal-Farm KOBE，Fax：078-203-2358／**Cal-Farm KOBE**
玉葱	トヨヒラ	(株)日本農林社，Fax：03-3916-3344／**(株)日本農林社**
	もみじ３号	兵庫県立農林水産技術総合センター淡路農業技術センター，Fax：0799-42-2990／**兵庫県立農林水産技術総合センター淡路農業技術センター，Fax：0799-42-2990**
じゃがいも	ホッカイコガネ，とうや，ニシユタカ（http://www.jrt.gr.jp/var/var.html）	（独）農研機構 北海道農業研究センター芽室研究拠点／**JA 兵庫六甲岩岡支部；(株)ジャパンポテト営業部，Fax：03-5541-5364；山陽種苗㈱，Tel：0792-23-3441；小林種苗㈱，Tel：0794-22-2701**
ニンニク	嘉定早生（愛媛），香川ホワイト，中国河南省系，中国貴州系，86196	（独）農研機構 野菜花き研究部門野菜育種・ゲノム研究領域，Fax：059-268-1339／**不明**
カボチャ	錦甘露，紅爵，打木赤皮，かぼちゃ B	（独）農研機構 北海道農業研究センター作物開発研究領域園芸作物育種グループ，Tel：011-851-9141；（協力）タキイ種苗（株），Tel:075－365-0123／**不明**
人参	SAKATA-0421	（株）サカタのタネ，Tel：045-945-8800（代表）／**不明**
大豆	オオツル，トヨコマチ，トヨムスメ，タチナガハ	フジッコ（株），Fax：078-303-5397／**不明**
胡麻	TO16，秩父	（独）農研機構 作物研究所機能性利用研究チーム；（協力）九鬼産業株式会社，Tel：059-350-8615

今回は、抗血栓性野菜品種のうち、トップクラスに分類された野菜品種についてお知らせします。我々の研究では、野菜・果物に含まれるポリフェノール量および抗酸化作用と抗血栓作用の間には、相関は認められませんでした。

した。何十万年の間に起った種々成分の相互作用である進化を、短期間に発達した化学で説明するのは時期早尚です。この化学的研究は重要ですが、目前の血栓症予防に役立つ包括的な方法を使用すべきと考えます。

最近、咀嚼の重要性も見直されています。歯形を見れば門歯から臼歯まで種々の歯が並んでいます。歯形から

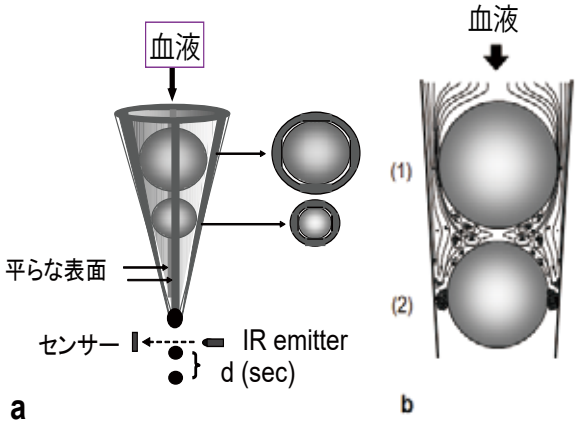
図１．GTT の測定原理

本測定法の原理は、円錐形のチューブ内面に４ヶ所の平面をつくり、大小２個の真球を円錐内に入れ、真球部位にできる間隙を利用することにあります。採血直後の血液をチューブに入れると、血液は真球と内壁との間にできた間隙を通り、滴下して、下の血液溜めに集められます。血液滴下間隔はドロップカウンターで測定されます。

血液は 37℃の条件下で、重力に従い、大きな真球とチューブ内壁の間にできた狭い間隙（1）を流れます。血小板は、間隙を流れる時に生じる高いずり応力によって活性化されます。大小２つの真球の間では、低いずり応力と乱流によって大きな血小板凝集塊が形成されます。

さらに、ここではトロンビンが生成され、凝固（フィブリン形成）が起こります。フィブリンにより安定化された血小板凝集塊は間隙（2）を閉塞し、血流が停止します。その後、血栓溶解が起こり、血流が再開されます。

血流閉塞までの時間と血流再開までの時間を測定し、それぞれ血栓形成能（OT; 血小板反応性）および血栓溶解能（LT; フィブリン分解能）の指標とします。



推測するに、生体はサプリメント用ではなく、種々の成分からなる食べ物に対応するように形づくられています。咀嚼も生理機能に影響を与えているだろうと考えられます。私共は、かなりの時間をかけて抗血栓性野菜の選別を行いましたが、大学における研究規模には限りがあります。

これまでの成果を、抗血栓食研究会 HP（http://antithrombotic.net/）に抗血栓性野菜品種一覧表としてアップロードしておりますが、企業の応援がない限り、一般の消費者の食卓には上がらないと考えます[5]。

血栓形成傾向の人種による違い

人種による血栓準備状態の違いを、英国（ロンドン）と日本（神戸・神戸近郊）の 2 国間で調べました。英国人は日本人と比較して、血栓はでき易いが溶解しやすいという結果が得られました（図 3）。食事内容は 2 国間で異なっており、遺伝子により決められると断定できませんが、血栓症の予防と治療にとって、個々人の血栓形成状態を把握することは有意義であり、GTT は最適な測定法と考えられます[6]。

動物実験で明らかにされた抗血栓性野菜品種は人でも有効か

動物実験で判定された抗血栓性ストローベリー品種を摂取すると、このジュースは人においても抗血栓作用を示しました（急性実験）[7]。また、抗血栓性のタマネギ、

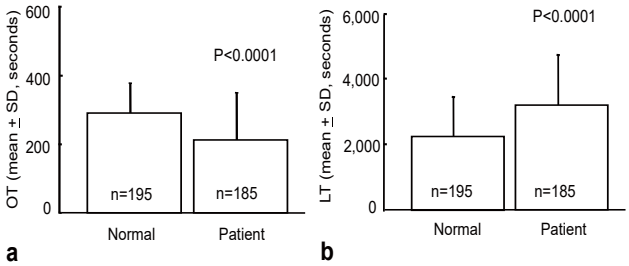


図 2. 脳卒中患者の血栓形成能および血栓溶解能
OT: 血栓形成能（血小板反応性）; LT: 自発的血栓溶解能
Taomoto et al. Pathophysiol Haemost Thrombosis. 2009-2010 より改変

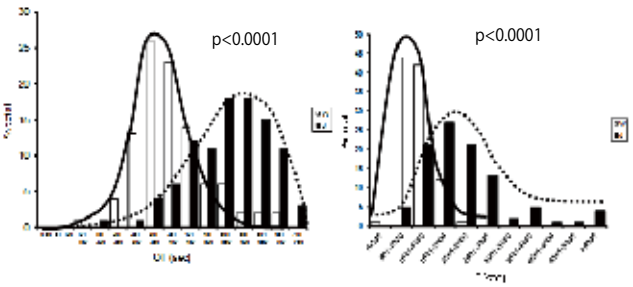


図 3. 人種による血栓準備状態の違い：英国（ロンドン； W）と日本（神戸近郊； J）との比較
英国では血栓形成が早く、溶解も早い。日本人は血栓形成が遅く、融解も遅い。
Gorog et al. Int J Cardiol 2011; 152 より改変

リンゴ、ジャガイモ品種を3か月間摂取すると、これらの品種摂取は血栓準備状態を抑制することができました[8]。

終わりに

『新しい血栓形成傾向測定法（Global Thrombosis Test, GTT）で明らかにされた抗血栓性野菜品種・加工食品による血栓症予防』を実行するに役立つお知恵あるいは可能性のある企業の推薦をお願い申し上げます。

文献

1. Yamamoto J, Tamura Y, Ijiri Y, Iwasaki M, Murakami M, et al. Evaluation of antithrombotic effect: Importance of testing components and methodologies. Drug Discov Therapeutic 2015; 9(4):258-266.
2. Taomoto K, Ohnishi H, Kuga Y, Nakashima K, Ichioka T, et al. Platelet function and spontaneous thrombolytic activity of patients with cerebral infarction assessed by the Global Thrombosis Test. Pathophysiol Haemost Thromb 2009-2010; 37: 43-48.
3. Yamamoto J, Ijiri Y, Tamura Y, Iwasaki M, Murakami M, et al. Reevaluation of antithrombotic fruits and vegetables: great variation between varieties. Drug Discov Therapeutic 2016; 10(3):129-140.
4. 山本 順一郎 (著) 脳卒中・心筋梗塞・認知症などの生活習慣病を予防する野菜・果物を見分けるコツ - おいしさ plus 血栓予防 (MyISBN - デザインエッグ社) オンデマンド (ペーパーバック) – 2014/8/18
5. 抗血栓性野菜品種一覧表 http:// antithrombotic.net/
6. Gorog DA, Yamamoto Y, Saraf S, Ishii H, Ijiri Y, et al. First direct comparison of platelet reactivity and thrombolytic status between Japanese and Western volunteers: Possible relationship to the “Japanese paradox”. Int J Cardiol 2011; 152: 43-48.
7. Naemura A, Ohira A, Ikeda M, Koshikawa K, Ishii H, et al. An experimentally antithrombotic strawberry variety is also effective in humans. Pathophysiol Haemost Thromb. 2006;35(5):398-404.
8. Ijiri Y, Ishii H, Yamamoto J. Diet of fruits and vegetables with experimental antithrombotic effect may be beneficial to humans in the prevention of arterial thrombotic diseases. International J Drug Develop Res 2016; 8(3):012-016.

Reevaluation of antithrombotic vegetables: great variation between varieties

Junichiro Yamamoto

In the quest for prevention of atherothrombotic diseases, an antithrombotic diet may offer a promising approach. The major stumbling block in finding an effective diet is the lack of pathophysiological relevant techniques to detect potential antithrombotic effects of various diet components. Platelet function and coagulation/fibrinolysis tests currently in use do not allow assessment of global thrombotic status and their value in screening diet-components for antithrombotic effects. Recently, we combined the point-of-care shear-induced ex vivo thrombosis test (Global Thrombosis Test-GTT) with the Flow-mediated Vasodilation (FMV) in vivo test and found that the combination improved the assessment of thrombotic status in humans and could be used for screening diet-components for antithrombotic effects. In the present experiments, a combination of GTT, hemostatometry, laser-induced thrombosis tests and FMV were employed for screening. The results show that the overall antithrombotic effect is determined by the effect on thrombus formation and endogenous thrombolytic activities. This study showed a great variation in the observed antithrombotic effect between the tested varieties. Antithrombotic activities were independent from polyphenolic content or antioxidant activities. The presented experimental techniques seem to be suitable for establishing an antithrombotic diet, which may be effective in the prevention of atherothrombotic cardiovascular diseases in humans. *Clinical & Functional Nutriology 2017; 9(4): 186-9.*