

# 硝酸塩は人体に毒ではなく有益

東京農業大学

客員教授 渡辺和彦

## 1. はじめに

「硝酸塩が有害でないのはまだしも、亜硝酸も有害でないとは信じられない」私の親しい土壌肥料専門家の言葉である。「土と施肥の新知識」(2012年, 農文協発行)を読んでいただきたいのだが, 本冊子もぜひ読んでいただきたい。学問の世界は日進月歩である。一般の方にもだが, まず土壌肥料の仲間の人々に硝酸塩や, 亜硝酸塩が世界的にも人間に対しては有益なものとの見解が大きく変わっていることを知っていただきたい。(注: 反芻動物である牛は異なる。第一胃である反芻胃へ大量の硝酸塩が入ると微生物の作用で亜硝酸塩も大量にできるため, 牛はメトヘモグロビン血症を起こしやすい。しかし, 人間の胃は牛とは異なり, 亜硝酸は急速に一酸化窒素に変換される。)

できないところでは硝酸塩がNOの主たる供給源になっていることが明らかになっている。

まず最初の大発見はスウェーデンの研究者

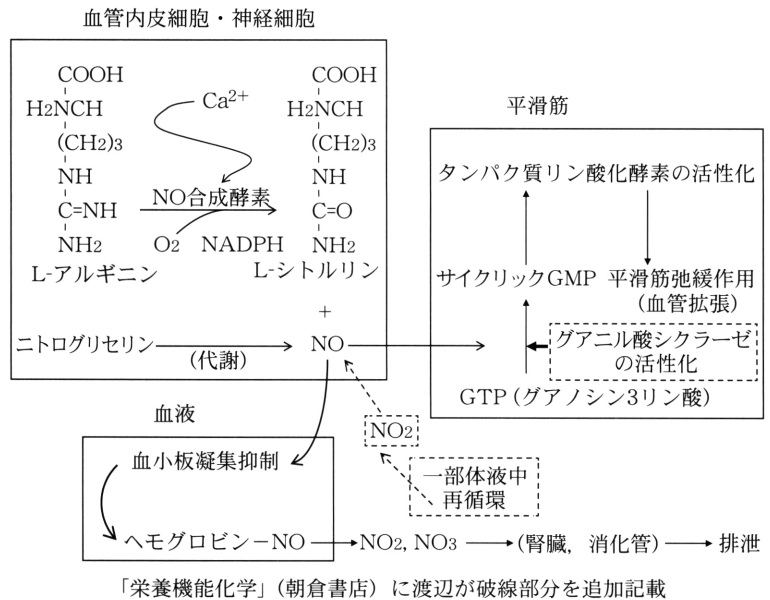
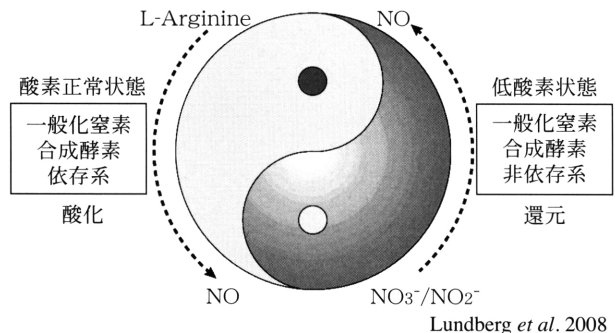


図1. 人体におけるNO(一酸化窒素)の生成と代謝

ここでは, 前記図書に記載していない知見を紹介する。硝酸塩に対する考え方が大きく変わったのは1994年からである。

## 2. 一酸化窒素は野菜を食べると胃の中で大発生する

イグナロらの1998年のノーベル賞研究, 一酸化窒素(以下NOとする)の発見とその体内での作用機作の発見に関連するのだが, 当初はNOは図1に示すようにアミノ酸であるL-アルギニンから一酸化窒素合成酵素(NOS)の作用によって生成されると考えられていた。ところが今では野菜等の食事から摂取する硝酸塩は,(注: 本稿では硝酸塩は硝酸態窒素, 硝酸イオンと同義として用いる) 図2に示すようにNOはNOSが活性化



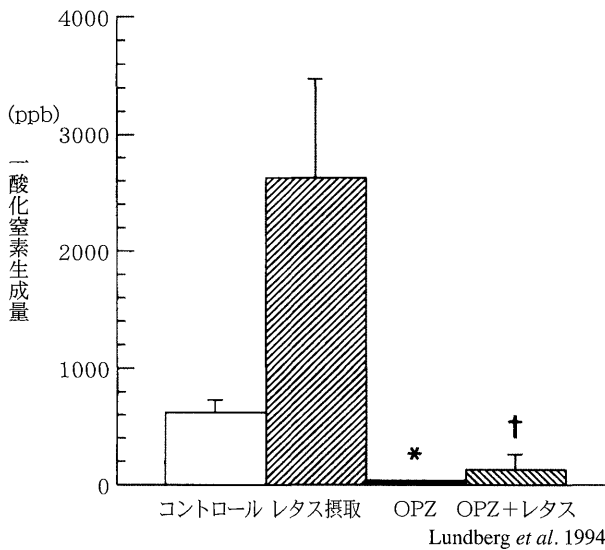
注: 左は一酸化窒素合成酵素(NOS)による系で, 右はNOS無関係に硝酸塩から亜硝酸を経てNOができる系。NOSは低酸素状態では働かないし, 低pH下でも働かない。硝酸の系は逆の条件下で働く。

図2. 動物体内には2つのNO生成系があり, 相互補完している

Lundbergら (1994) である。レタスを食べ5分後の人間の胃の中には、呼気に含まれる100倍以上のNOが発生していた (図3)。胃酸過多の患者さんに良く用いられるプロトンポンプ阻害剤でもあるOPZを実験開始24時間前に投与していると、同様に実験してもNOは少ししか検出されない。プロトンは水素イオンH<sup>+</sup>のことだが、OPZを飲

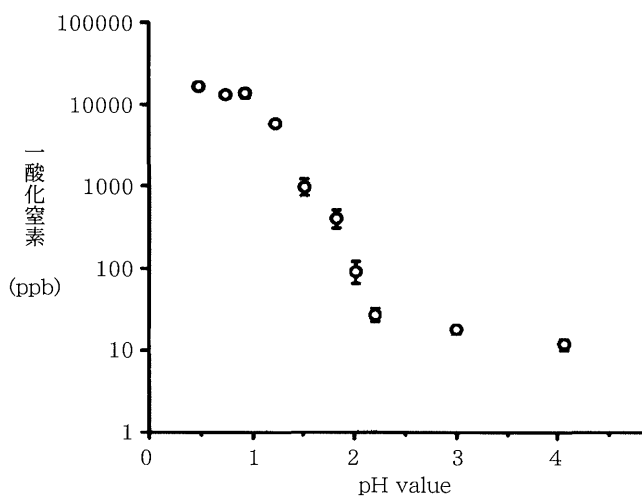
んでいると胃酸の放出が抑制され、胃のpHが少し高くなる。

そこで、*in vitro*実験を実施したのが図4である。当初は唾液も入れていたが、図4の右に示すように亜硝酸塩だけをpH1.0の塩酸溶液に入れてもNOが発生する。すなわち、胃の中のような低pH下では非酵素的に亜硝酸塩からNOが発生する事が明らかとなった。



注：OPZはオメプラゾール (omeprazole) の略称、プロトンポンプ阻害薬に属する胃酸抑制薬の1つ。10時間の絶食後、50gのレタスを摂取5分後に胃内のNOを測定。OPZは実験24時間前に摂取。

図3. レタス摂取5分後の胃でのNO生成量



注：in vitro 実験。唾液6-8gを含む咀嚼したレタス50gをpHの異なる塩酸溶液50mlに浸漬。

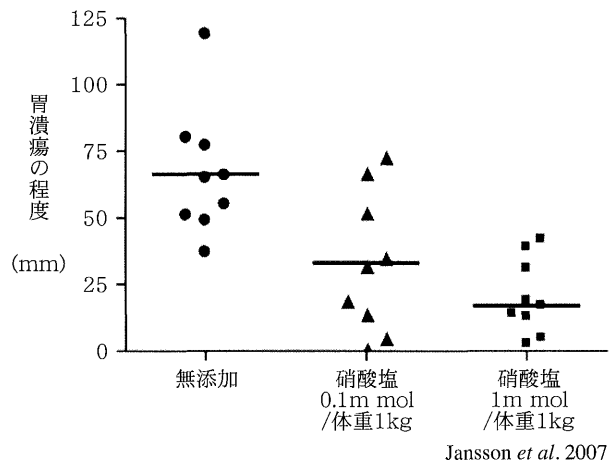


図5. ラットにおける非ステロイド性抗炎症薬による胃潰瘍発症に対する硝酸塩の効果

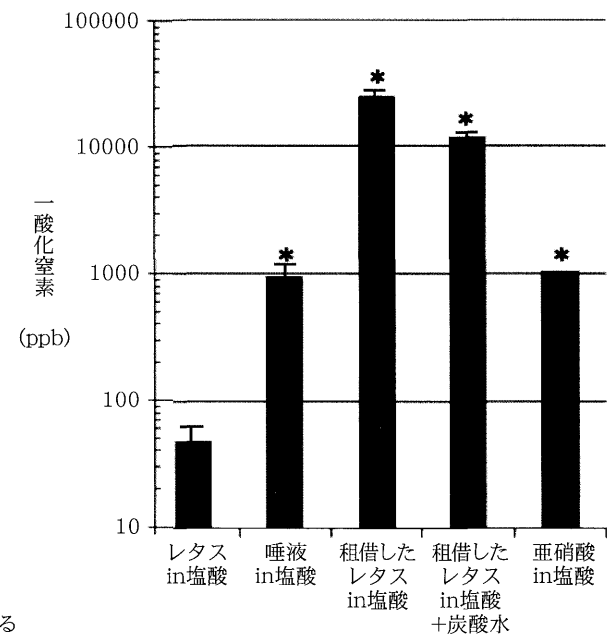


図4. 左は唾液を含む咀嚼したレタスから発生するNO量へのpHの影響  
右はpH1の塩酸液へのレタス、唾液や亜硝酸液でのNO発生量

### 3. 硝酸塩を摂取すると胃潰瘍になりにくい

ある種の非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) は副作用として胃潰瘍になりやすい。ラットにNSAIDを投与1週間前から、図5に示すように通常の食餌以外に硝酸ナトリウムを体重1kgあたり1日摂取量0.1m mol, 1 m molになるよう飲料水で与えた。コントロール区は塩化ナトリウムを1 m mol与えている。そして、NSAID投与4時間後に胃潰瘍の程度を調査したのが図5である。硝酸塩の摂取は胃潰瘍の症状を軽いものになっている。

硝酸塩摂取が胃潰瘍症状を軽減するメカニズムも分かっている。図6に示すように高濃度の亜硝酸塩が胃内に入ると、胃粘膜の血流がよくなる。そして胃粘液の分泌も多くなる。血流が良くなる理由は図1を用いて「土と施肥の新知識」で詳しく説明している。NOが図に示すようにサイクリックGMP合成を活発にする。それが、血管内部の平滑筋を弛緩する作用があるため血管が広がり、血流が流れやすくなる。胃の中でも同様に、胃粘膜の平滑筋にNOが作用すると、胃粘膜の血管が広がり、血液が流れやすくなり、多くの酸素が与えられ胃の活動が活発化するのである。

### 4. NOの血管拡張作用は血圧にも反映する

人間での実験例をここでは2つ紹介する。一つは、健康なボランティア、平均年齢24歳の男子15名女性2名での実験である。野菜摂取の多い食事に含まれる硝酸塩とほぼ同じ量を硝酸ナトリウムで0.1m mol/kg/日、3日間摂取すると、図7

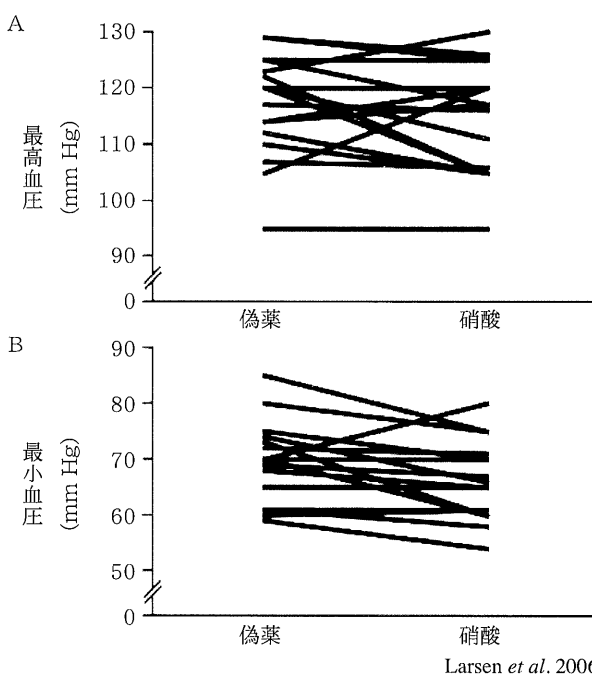


図7. 健康な若者の硝酸ナトリウム3日間摂取後の血圧への影響

に示すように健康人の最小血圧 (拡張期血圧) が ~3.5mmHg低下している。最高血圧 (収縮期血圧) は変化なしとの結果を得ている (Larsen et al. 2006)。

摂取した硝酸ナトリウムは、体重60kgとすると、Nで84mg/日、NaNO<sub>3</sub>で0.5g/日となる。参考にしたい。

もう一つの例は、硝酸塩を約45m mol/L (N : 630ppm, NO<sub>3</sub> : 2790ppm) 含むビートジュース500mlを健康な被験者が飲用した後の経過時間ごとの、血漿中の硝酸塩 (a), 亜硝酸塩 (b) の濃度変化を調べたものである。図8に示すように飲用しない人の血漿中硝酸塩, 亜硝酸塩の増加は認められない。

ビートジュースは日本ではなじみが少ないが、ビートは赤カブの1種でジュースの色は赤い。色は異なるが、ダイコンおろしの汁とイメージ下されれば良い。ビート根はホウ

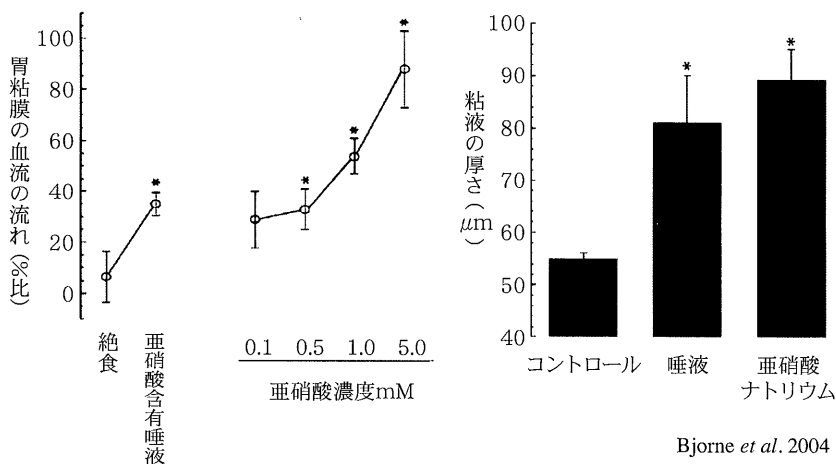


図6. 唾液中の亜硝酸塩は胃粘膜の血流と粘液の発生を促進する

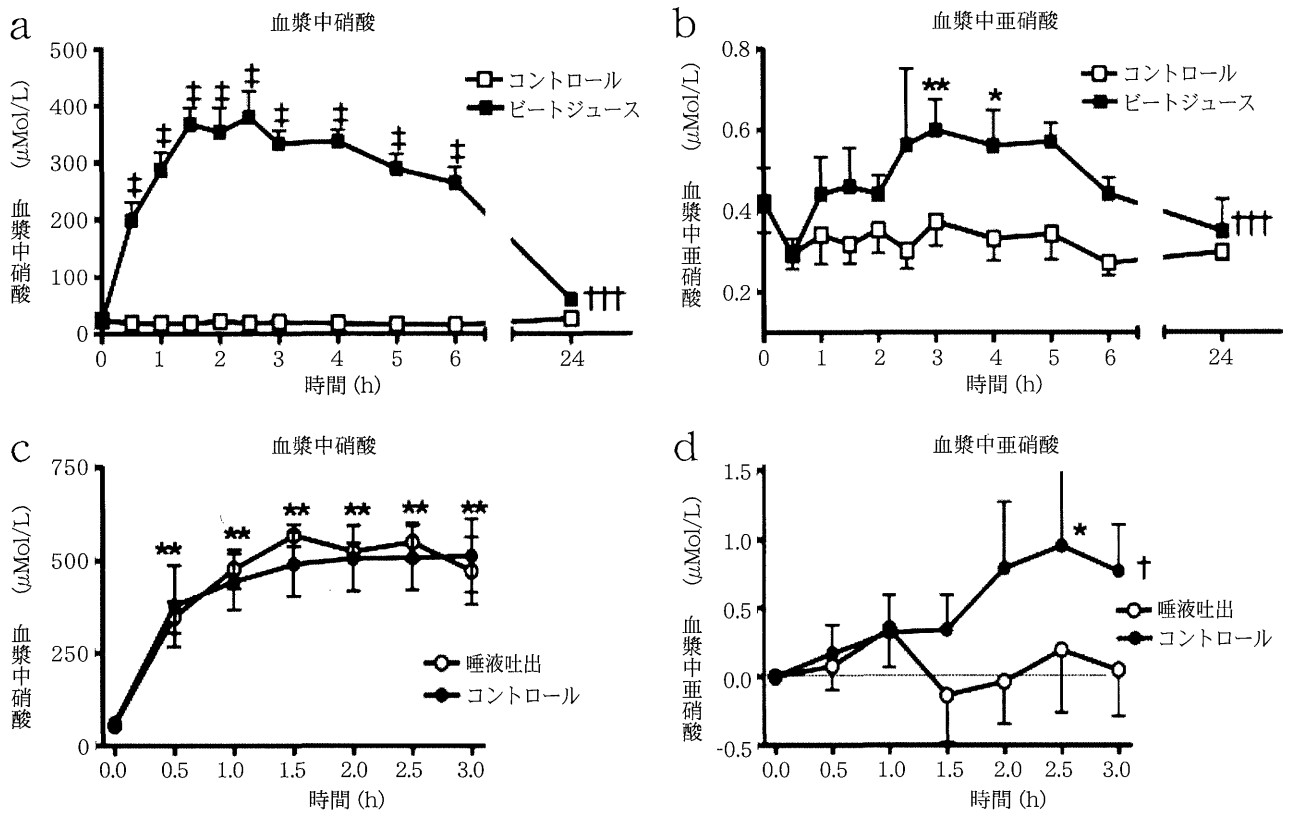


図 8. ビートジュース ( $\text{NO}_3\text{-N}$  : 630ppm,  $\text{NO}_3$  : 2790ppm) 500mLの実験

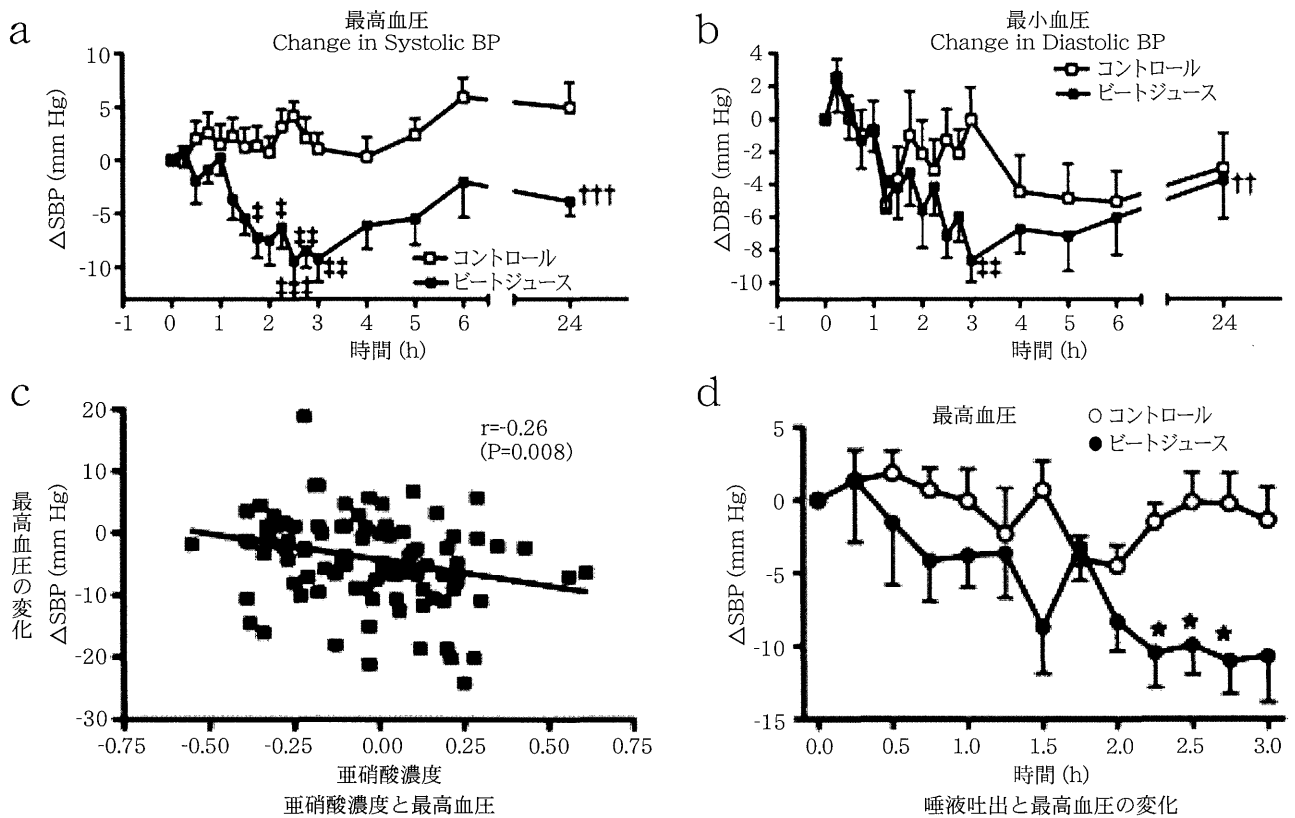
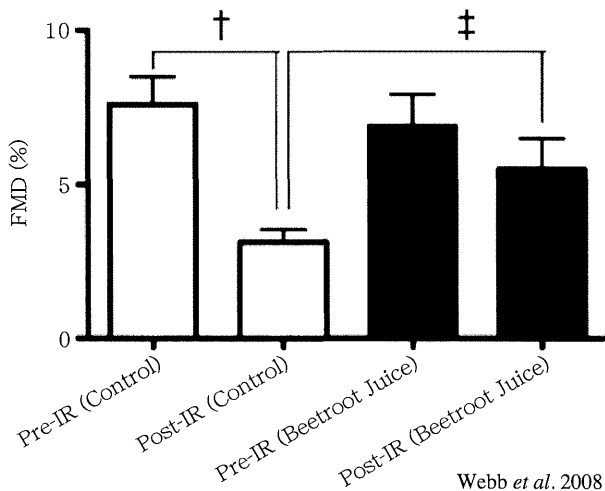


図 9. ビートジュース ( $\text{NO}_3\text{-N}$  : 630ppm,  $\text{NO}_3$  : 2790ppm) 500mLの実験



Webb et al. 2008

FMDは血流依存性血管拡張反応検査と言い、カフで腕を締めその後の血拡張を超音波で診る検査。内皮細胞は、カフを緩めた後に血管拡張物質であるNOを放出する。このNOがどれだけ放出されたかは、どれだけ血管が拡張したかを見ることにより分かる。血管拡張が少ない場合は、内皮機能が衰えている。

図10. ビートジュースの虚血再灌流 (I/R) テスト前後の血管拡張への影響

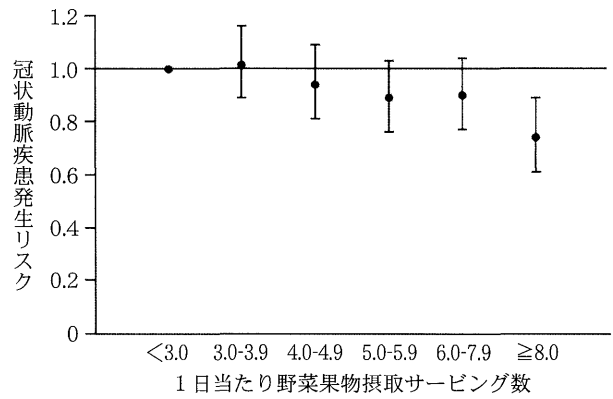
レンソウ並の硝酸塩含有率がある。ビート根には劣るが、ダイコンの硝酸塩含有率も意外と高い。

図8のcとdは同じく血漿中の硝酸塩と亜硝酸塩濃度であるが、ここでは唾液を吐き出したグループ (spit) と唾液を飲んだグループ (swallow) で比較している。唾液を飲み込んだグループは血漿中の硝酸塩濃度は変わらないが亜硝酸濃度は大きく異なっている。硝酸塩が唾液により亜硝酸塩に変化していることがこれでよく理解できる。

図9のa~bは、ビートジュースを飲んだ人と飲まない人の比較だが、飲用後3時間後でビートジュースを飲んだ人は最大血圧10.4±3, 最小血圧8.1±2.1と低下している。ただここでビートジュースの血圧への持続効果は3時間後がピークで24時間も持続しないことも注意したい。

ここにはデータは示していないが、血小板凝集作用はビートジュース摂取2.5時間後の測定で、20%減少していた。すなわち、NOは血小板凝集防止作用もあることがこの実験でも確認されている。

図9の右下 (d) は、唾液の吐出有無だが、亜硝酸塩を含む唾液を飲み込んだ人は明らかに最高血圧 (収縮期血圧) も低下している。そして、図10はカフで腕を絞め虚血性内皮機能不全の改善度を



Joshiyura et al. 2001

注：サービング量1単位は、野菜、イモ等は約70g、果物は約100g。調査対象は34~59歳の女性84,251名、40~75歳の男性42,148名について8年間追跡。調査スタート時点で心臓血管病、ガン、糖尿病と診断されたものは除いている。非致死性の心筋梗塞と致命的な冠状動脈疾患の発生率を調査。調査期間中に女性1,127名、男性1,063名が発症。食事についてはアンケートによる。

図11. 野菜・果物摂取量と冠状動脈疾患発生リスク

みる検査結果であるが、対照群の被験者と比較して、急性虚血後の流量依存性拡張力は、約30%増加していた。すなわち、ビートジュースの飲用後は、血管拡張能力が明らかに高くなっていった。

### 5. 野菜・果物の摂取、特に緑葉野菜摂取が冠状動脈疾患発生率を低下

野菜や果物摂取が健康に良いとの疫学調査は多い。特に西欧諸国における主な死因である心血管系のリスクを低下させることが示唆されている。ここではハーバード大学グループが行った疫学調査の結果を図11に示す。この場合は冠状動脈疾患の発生リスクが野菜・果物の摂取量が多くなるほど低下している。それを表1に示すように野菜と果物別、野菜も少し細かく分類し直し、1サービング (野菜の場合は約70g) と同じ量摂取したとすると、緑葉野菜が最も冠状動脈疾患の発生リスクの低下率が大きい。緑葉野菜は硝酸塩の含有率が高い。こうした疫学調査もビタミン類だけでなく、硝酸塩摂取量を考慮に入れて、考察する時代がいくれくると思う。

そこで、ここではこうした疫学調査結果と関連した実験結果を紹介する。Bryanら (2007) は、ラットで亜硝酸塩や硝酸塩含有量の少ない食餌 (すなわちNOxの不足) を与えたマウスと、標準

表 1. 野菜・果物摂取量（5分位段階別）と冠状動脈疾患発生リスクの関係

Joshiyura et al. 2001

統計対象品目	摂取量と冠状動脈疾患発生リスク					1サービング増加効果 <sup>1)</sup>	摂取サービング中央値	
	1	2	3	4	5		女性	男性
全ての野菜・果物	1	0.95	0.92	0.86	0.80	0.96	5.82	5.07
全ての果物	1	0.87	0.94	0.81	0.80	0.94	2.33	2.09
全ての野菜	1	0.92	0.96	0.86	0.82	0.95	3.34	2.83
柑橘類	1	0.93	0.95	0.94	0.88	0.945	0.85	0.86
柑橘類ジュース	1	0.99	1.09	0.90	1.06	1.01	0.43	0.43
アブラナ科野菜	1	0.89	0.89	0.84	0.86	0.86	0.42	0.40
緑葉野菜	1	0.90	0.91	0.81	0.72	0.77	0.73	0.59
ビタミンCの豊富な野菜・果物	1	1.04	0.91	0.87	0.91	0.94	1.53	1.42
豆類	1	1.04	0.98	1.03	1.06	1.14	0.16	0.22
ジャガイモ	1	1.19	0.98	1.03	1.15	1.06	0.43	0.51

注 1) 中央値の方がさらに1サービング増加した場合の冠状動脈疾患発生リスク

の食餌と、7日間硝酸ナトリウム(1g/L)の飲料水を与えたマウスでの血漿や心臓での亜硝酸塩、硝酸塩濃度を図12に、大動脈壊死面積と各種一酸化窒素合成酵素のタンパク量を比較したデータを図13に示す。NOxをほとんど含有しない食餌を摂取しているラットでは血漿中も心臓にも亜硝酸塩、硝酸塩とも少ない(図12)。そして、大動脈壊死面積割合(Inf/AAR=壊死/危険心筋区域)は標準食餌、あるいは硝酸ナトリウム溶液を摂取していたラットより明らかに多い。NOx欠乏マウスは標準食餌のマウスに比較して、心筋損傷は59%増加している(図13左図の右中央)。データはここには示していないが、心筋梗塞後の死亡率も13%増加していた。すなわち、硝酸を含む食餌は心筋梗塞のリスク低下に効果があることを示している。

なお、一酸化窒素合成酵素(NOS)には、3種ある。内皮性のeNOSは原形質膜と結合

している。神経細胞のnNOSおよび誘導性iNOSは主に細胞質基質に存在する。ここではeNOSだけが標準的食餌でも低NOx食餌でも恒常的に発

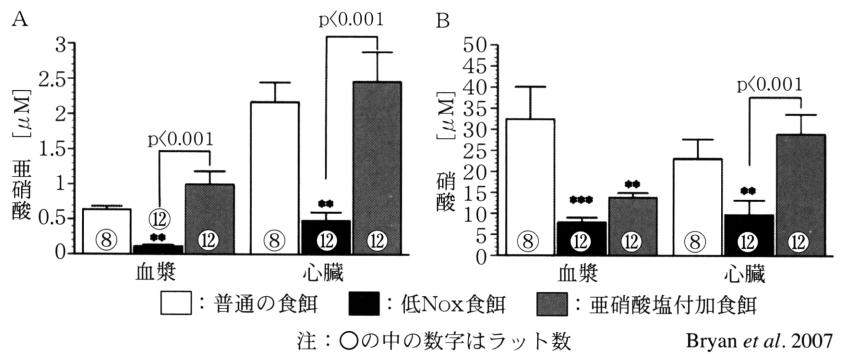


図12. 普通の食餌, 低Nox食餌, 7日間亜硝酸塩50ppm付加食餌後の血漿および心臓中の亜硝酸と硝酸含有率

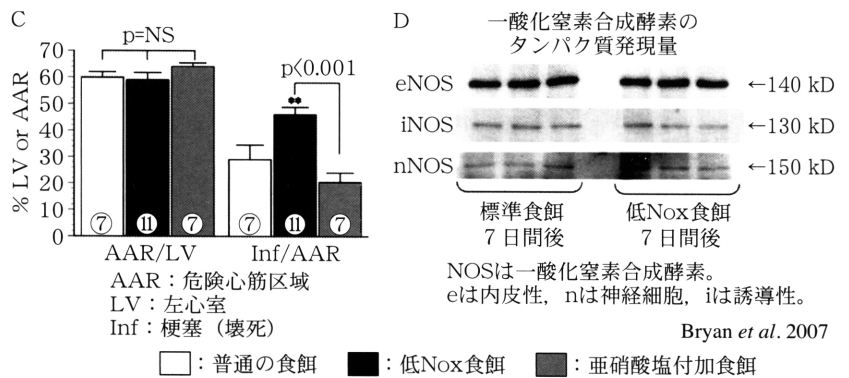


図13. 各食餌ラットの大動脈壊死面積とNOS活性

現していた。特に際立った差異は食餌間に認められていない。したがって、図13左図の右端の壊死面積の縮小効果は図12に示すように亜硝酸塩あるいは硝酸塩から生じたNOによる効果であると考えられる。

## 6. おわりに

野菜から摂取された硝酸塩は、唾液中バクテリアにより亜硝酸塩になり、亜硝酸塩は胃の中のような低pH下では非酵素的にNOになる。他の体液中では図2に図示したように低酸素条件下でNOを放出していると考えられる。このpHが強酸性でない亜硝酸塩からNOへの還元は、還元型ヘモグロビンや、還元型ミオグロビン、キサンチン酸化還元酵素、水素イオン、ビタミンC、ポリフェノールが働いていると考えられている (Machha *et al.*, 2012)。In vitro実験だが、一例を図14に示す。亜硝酸塩20  $\mu$ Mとアスコルビン酸250  $\mu$ MをpH7.4条件下で混合し、低酸素下でpHを6.5まで徐々に低下すると、100nMのNOが発生している。

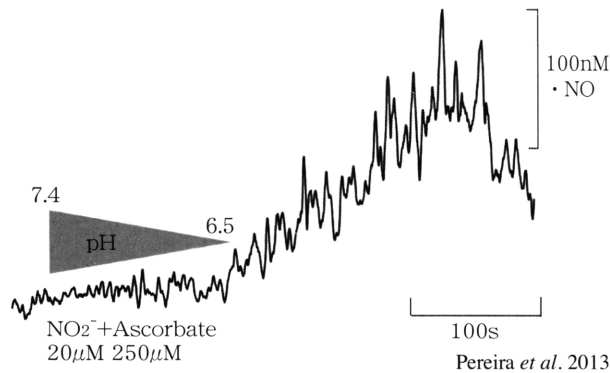


図14. 亜硝酸塩とアスコルビン酸を混合し、低酸素下でpHを6.5にするとNO発生, In vitro実験

野菜の硝酸塩とアスコルビン酸はこのように協力して人体に有用なNOを生成している可能性は高い。野菜の硝酸塩は人体に有益であった。生重100g当たり250mg以上含む野菜として、セロリ、クレソン、レタス、ダイコン、レッドビートの根、ルッコラ、ハウレンソウ、フダンソウなどが例示されている (Machha *et al.*, 2012)。これらのお野菜をNOの作用も考えながら、おいしくいただきます！

## 引用文献

- Bjorne H, Petersson J, [...], and Lundberg JO. (2004) Nitrite in saliva increases gastric mucosal blood flow and mucus thickness. *J Clin Invest.* 113, 106-114.
- Bryan NS, Calvert JW, Elrod JW, *et al.* (2007) Dietary nitrite supplementation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 104, 19144-19149.
- 栄養機能化学研究会編 (1996) 栄養機能化学第2版, 朝倉書店
- Jansson EA, Petersson J, Reinders C, Sobko T, Bjorne H, Phillipson M, Weitzberg E, Holm L, Lundberg JO. (2007) Protection from nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers by dietary nitrate. *Free Radic Biol Med.* 15, :510-518.
- Joshiyura KJ, Hu FB, Manson JE, *et al.* (2001) The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 134, 1106-1114.
- Larsen FJ, Ekblom B, Sahlin K, *et al.* (2006) Effects of dietary nitrate on blood pressure in healthy volunteers. *N Engl J Med.* 355, 2792-2793.
- Lundberg JO, Weitzberg E, Lundberg JM, K Alving (1994) Intra-gastric nitric oxide production in humans: measurements in expelled air. *Gut*, 35, 1543-1546.
- Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. (2008) The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 7, 156-167.
- Machha A. and Schechter AN. (2012) Inorganic nitrate: a major player in the cardio-vascular health benefits of vegetables ? *Nutrition Reviews.* 70, 367-372.
- Pereira C., Ferreira NR., Rocha BS., Barbosa RM., jinha JL. (2013) The redox interplay between nitrite and nitric oxide : From the gut to the brain, *Redox Biology*, 1, 276-284.
- 渡辺和彦・後藤逸男・小川吉雄・六本木和夫 (2012) 環境・資源・健康を考えた「土と施肥の新知識」, 農文協.
- Webb AJ. *et al.* (2008) Acute Blood Pressure Lowering, Vasoprotective, and Antiplatelet Properties of Dietary Nitrate via Bioconversion to Nitrite, *Hypertension.* 51, 784-790.