

荷花掌エキスの動物の糖脂質代謝に 及ぼす影響に関する研究の概要

日本獣医畜産大学

獣医生理化学教室 新井 敏郎

獣医内科学教室 左向 敏紀

はじめに

犬猫において近年、肥満、糖尿病、高血圧などの生活習慣病の発生が著しく増加している。これらの疾患は遺伝的素因を持った動物において糖脂質代謝の異常が引き金となり誘発される。いっぽう、種々の漢方薬には栄養素の代謝を改善する働きがあり、これらは生活習慣病の予防、治療に効果があると期待されている。今回、マウスおよび犬において、荷花掌から抽出したエキスの給与が動物の糖脂質代謝にどのような影響を及ぼすかを検討した。

I. マウスにおける荷花掌の給与効果

1. 実験方法

1) 正常マウスにおける荷花掌の給与

8週齢の ddY 雄マウスを 0.01mg/g 体重 (low dose)、0.1mg/g 体重 (high dose) の荷花掌エキスを給与した群、荷花掌非給与 (control) 群の 3 群に分けた。各群に荷花掌を 2 週間 (group I) あるいは 4 週間 (group II) 給与後、体重、血漿グルコース、インスリン、遊離脂肪酸 (FFA) およびトリグリセリド (TG) 濃度と肝酵素活性の変動を調べた。

2) 四塩化炭素 (CCl₄) による急性肝毒性に対する荷花掌給与の効果

8週齢の ddY マウスに 0.03mg/g 体重の量の荷花掌エキスを 4 週間給与した後、四塩化炭素 0.015ml/g 体重を経口投与し、肝に障害を与えた。CCl₄ 投与 16 時間後の血漿中のグルコース濃度、乳酸脱水素酵素 (LDH) とグルタミン酸脱水素酵素 (GLDH) 活性および肝 LDH、GLDH およびグルタチオンペルオキシダーゼ (GSHpx) 活性を測定した。CCl₄ 非投与群、CCl₄ 溶解剤であるミネラルオイル投与群についても同様の測定を行い、比較検討した。

2. 結果

1) 正常マウスにおける荷花掌給与の効果

Table 1、2 に示したように体重、血漿グルコース濃度、インスリン濃度には荷花掌給与に伴う変動は見られないが、FFA、TG は Low dose 群では 4 週間の給与で、high dose 群では 2 週間の投与後に有意な低下が見られ、荷花掌給与に伴い脂質代謝が亢進することが示唆された。肝酵素としては荷花掌給与により解糖系の律速酵素であるヘキソキナーゼ、グルコキナーゼ、ピルビン酸キナーゼおよび活性酸素除去

に重要な働きを果たすグルタチオンペルオキシダーゼ活性が有意に上昇しており、肝の糖代謝機構や活性酸素除去能力の亢進が示唆された。

Table 1 Plasma glucose, IRI, FFA and TG concentrations in mice supplemented with herb

	Cotrol (8)	Low I (10)	Low II (10)	High I (10)	High II (10)
Body weight (g)	45.4 ± 2.3	44.5 ± 2.1	44.3 ± 2.3	44.3 ± 2.4	44.6 ± 2.2
Glucose (mmol/l)	8.2 ± 0.5	8.3 ± 1.0	8.1 ± 0.6	8.1 ± 0.8	8.2 ± 0.8
IRI (pmol/l)	104 ± 24	108 ± 36	102 ± 30	102 ± 24	138 ± 42
FFA (mEq/l)	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1*	0.8 ± 0.1*
TG (mmol/l)	2.5 ± 0.3	2.2 ± 0.4	1.9 ± 0.2*	1.9 ± 0.2*	2.0 ± 0.2*

Numbers in parentheses indicate the number of animals examined.

*Significantly lower ($p < 0.01$) than the control value

Table 2 Hepatic enzyme activities in mice supplemented with herb

	Cotrol (8)	Low I (10)	Low II (10)	High I (10)	High II (10)
LDH	1225 ± 112	1243 ± 311	1204 ± 120	1185 ± 144	1180 ± 112
HK	4.2 ± 0.7	4.8 ± 1.0	5.7 ± 1.0#	5.8 ± 0.7#	6.5 ± 1.2#
GLK	6.3 ± 1.0	6.2 ± 1.0	7.1 ± 1.2	7.8 ± 2.0	9.2 ± 1.2#
PK	53 ± 9	50 ± 8	56 ± 6	63 ± 7##	67 ± 13##
G6PD	4.8 ± 0.9	4.8 ± 0.7	5.0 ± 1.0	5.3 ± 1.0	5.0 ± 0.7
GSHpx	519 ± 103	515 ± 150	621 ± 120	684 ± 125##	679 ± 178##
GK	3.3 ± 0.5	3.6 ± 0.5	3.5 ± 0.6	3.6 ± 0.7	3.6 ± 0.8

The numbers in parentheses indicate the number of animals examined.

#Significantly higher ($p < 0.01$) than the control value

##Significantly higher ($p < 0.05$) than the control value

2) CCl₄による急性肝毒性に対する荷花掌給与の効果

荷花掌を給与していないマウスにCCl₄を投与すると10頭のうち1頭が弊死し、4頭に顕著な肝出血が見られたが、荷花掌給与群では死亡する個体はなく、肝出血も2頭に見られたのみであった。CCl₄投与により肝に障害が誘発され、Table 3に見られるように肝酵素の血液中への逸脱がみられLDHやGLDH活性が著しく増大するが、荷花掌給与群では給与しなかった群に比べ、肝酵素の逸脱の程度が有意に低かった。いっぽう、肝酵素ではCCl₄投与によりLDH活性のみが有意に低下したが、GSHpxやGLDHの活性は特に低下しなかった。また、荷花掌給与群ではGSHpx活性が給与していない群に比べ、有意に高かった (Table 4)。

Table 3. Plasma glucose concentrations and LDH and GLDH activities in mice at 16h after CCl₄ feeding

Herb	No. of cases	Glucose (mg/dl)	LDH (U/l)	GLDH (U/l)	
No pre-treating	CCl ₄ -	10	162 ± 24	823 ± 251	7.4 ± 6.7
	mineral oil	10	157 ± 17	682 ± 190	5.6 ± 2.6
	CCl ₄ +	5	112 ± 22*	91200 ± 15900**	1840 ± 650**
Yes	CCl ₄ -	10	163 ± 20	795 ± 248	6.5 ± 7.4
	mineral oil	10	146 ± 16	817 ± 362	10.6 ± 5.2
	CCl ₄ +	8	114 ± 21*	44000 ± 12300**	1650 ± 470**

*Significantly lower (p<0.01) than those without CCl₄ feeding

**Significantly higher (p<0.01) than those without CCl₄ feeding

Table 4. Hepatic enzyme activities (mU/mg protein) in mice at 16 h after CCl₄

feeding

Herb		No. of	LDH	GSHpx	GLDH
pre-treating		cases			
No	CCl ₄ -	10	1775 ± 225	528 ± 106	1467 ± 332
	mineral oil	10	1601 ± 244	606 ± 146	1384 ± 406
	CCl ₄ +	5	1270 ± 180*	576 ± 180	1216 ± 620
Yes	CCl ₄ -	10	1755 ± 187	692 ± 126#	1627 ± 320
	mineral oil	10	1554 ± 123	702 ± 148	1568 ± 280
	CCl ₄ +	8	1180 ± 220*	720 ± 320	1078 ± 350

*Significantly lower (p<0.01) than those without CCl₄

#Significantly higher (p<0.05) than those in herb non-treated mice without CCl₄

feeding.

3. 考察

荷花掌をマウスに給与すると、肝の解糖系酵素およびグルタオチンペルオキシダーゼ活性が有意に上昇する。この結果、肝におけるグルコース利用能が亢進し、それに伴い脂質代謝も改善することが明らかとなった。解糖系の律速酵素は活性の発現にマグネシウムイオンが不可欠であることから、荷花掌中には他の薬草に比べ多くのマグネシウムを初めとした金属元素が吸収しやすいかたちで含まれ、これらが高い解糖系酵素活性を誘導している可能性がある。グルコース利用能や活性酸素除去能力が荷花掌給与で亢進する結果、CCl₄の肝急性毒性に対しても、有意な予防効果が現れてくると考えられる。また、荷花掌給与したマウスでは解剖時に非給与マウスに比べ、組織への脂肪の蓄積が肉眼的に極めて少ないことが確認され、荷花掌の給与は肥満の抑制にも効果のある可能性が示唆された。

II. 糖尿病犬における荷花掌給与の効果

1. 実験方法

1) 糖尿病の誘発

3～9歳の雑種犬5頭に25mg/kg体重、15mg/kg体重の量のストレプトゾトシン(STZ)を2週間の間隔で2回静脈内投与して1型糖尿病を誘発した。糖尿病の病態に応じてインスリンを朝夕2回筋肉内注射し、血糖値を調整した。

2) 荷花掌の投与および血液成分の変化の測定

荷花掌の粉末をゼラチンカプセルに詰め、1日1回、食後に39.22mg/m²体表面積の量に調整して経口投与した。投与前、投与後1、2、3、4週に採血し、血漿中のグルコース、トリグリセリド(TG)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)活性および赤血球と白血球中の酵素活性の変化を調べた。

2. 結果

荷花掌を投与された糖尿病犬ではインスリン投与量を減ずることができた。それにより血漿グリコース濃度の若干の上昇がみられたが血漿TG濃度は有意に低下した。荷花掌の投与により血漿中のALT活性は有意に低下し、肝機能の回復がうかがえた。糖尿病により低下していた白血球中の酵素活性は荷花掌の投与により正常レベルに回復した。特に解糖系の律速酵素であるヘキソキナーゼ、グルコキナーゼ、ピルビン酸キナーゼの回復傾向が顕著であった。赤血球の酵素活性は特に変動しなかった。

3. 考察

荷花掌の投与は糖尿病犬においても、血漿ALT活性の低下として見られる有意な肝機能の回復を示した。これに伴い血漿中のTG濃度が低下し、糖尿病状態の改善につながったものと考えられる。また、マウスの肝で観察されたのと同様、白血球中の解糖系酵素活性が有意に上昇しており、組織における糖利用能も荷花掌投与により亢進していることが明らかとなった。荷花掌の投与によりSTZにより破壊された膵島β細胞機能を回復させることはできないと考えられるが、肝機能を回復させ、組織における糖代謝を改善することにより糖尿病の病態を改善させることは可能であると考えられた。

III. 総括

1. 荷花掌の代謝に及ぼす効果

動物に対する荷花掌の投与により最も顕著に現れる効果は血漿中のトリグリセリドや遊離脂肪酸濃度の減少である。そのメカニズムに関しては不明であるが今後検討すべき課題である。いっぽう、荷花掌の投与により肝や白血球で見られたように解糖系、糖酵解活性の有意な上昇がおり、この結果、組織における糖利用が亢進する。荷花掌の投与は動物の諸組織における糖脂質代謝の改善効果をもたらすと考えられる。

2. 荷花掌の抗酸化作用

荷花掌の投与によりマウスの肝においてグルタチオンペルオキシダーゼ活性の有意な上昇が起こった。グルタチオンペルオキシダーゼは組織内で産生される過酸化水素を初めとする活性酸素の除去において中心的な役割を果たす酵素である。この酵素の活性が上昇することにより組織での抗酸化作用が亢進することから、荷花掌の投与は組織の脂質過酸化の予防にも効果を示す可能性がある。

3. 荷花掌の疾病予防効果

今回の実験ではマウスにおける四塩化炭素による肝急性毒性とSTZ誘発1型糖尿病犬において荷花掌の投与の効果を見た。肝機能を亢進させる、あるいは組織における糖の利用を亢進することによりこれらの代謝異常に対して有意な病態の改善効果が現れた。糖尿病を初めとする生活習慣病はその発病予防が重要であり、こうした点から、荷花掌の投与はこれらの疾病の予防へも応用が可能ではないかと考えられる。

4. 今後の研究の展開

荷花掌の投与が動物の糖脂質代謝の亢進を促す効果のあることが明らかとなった。糖脂質代謝の異常は糖尿病を初めとする生活習慣病の誘発原因とされているので、荷花掌はこれらの疾病の、特に予防に大きな効果が期待される。そのためには糖脂質代謝改善効果の組織レベルでのメカニズム解明が急務である。また、血漿中の脂質濃度を下げ、内臓への脂肪の蓄積を抑えるなどの荷花掌の効果は最近話題の経口糖尿病薬であるチアゾリジン誘導体の効果と類似している。チアゾリジン誘導体はインスリン抵抗性の改善薬として大きな効果が期待されており、その機能発現メカニズムに関しては分子レベルでの解析が進んでいるので、荷花掌に関してもその効果の類似性を分子レベルで調べる必要がある。これらの経口糖尿病薬では肝機能障害などの副作用の心配があるが、荷花掌は逆に肝機能を向上させている可能性があり、これは大いに注目

すべき点である。荷花掌は単に糖脂質代謝の改善に効果的であるというだけでなく他にも多くの有用な生理活性を有すると考えられ、その応用範囲は非常に広いことが予想される。