

Preventive effects of Kotala himbutu (*Salacia reticulata*) on metabolic syndrome in TSOD mice

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/42854

メタボリックシンドロームに対する コタラヒムブツ (*Salacia reticulata*) の予防効果

Preventive Effects of Kotala himbutu (*Salacia reticulata*) on Metabolic Syndrome in TSOD Mice

赤瀬 智子^{1,2)} 嶋田 努²⁾ 原沢友紀子¹⁾
赤瀬 朋秀³⁾ 池谷 幸信²⁾ 田代 眞一¹⁾
油田 正樹²⁾

ABSTRACT

In recent years the number of patients with metabolic syndrome (MetS) has been increasing in advanced countries, and the condition is now becoming a serious problem in Japan. In Sri Lanka, a perennial liana, *Salacia reticulata* (Kotala himbutu), has traditionally been used in Ayurveda (Ayurvedic medical care) for the treatment of diabetes (mellitus) and skin diseases. Some reports have recently shown that components of the plant's extracts have an inhibitory action against elevation of blood sugar, antiobesity actions, protective action on the liver, antioxidant actions, etc. In the present study, the effects of a mixture of Kotala himbutu aqueous extract and cyclodextrin (KH) were investigated on the various morbidities of MetS in animal models of MetS, TSOD mice. The animals were given, normal feed (MF) containing the powder of KH at concentrations 1% or 3%, for 8 weeks. Then, the body weight, amount of food intake and the serum insulin levels in the animals were measured. Determination of the serum biochemistry, X-ray computed tomography (CT) to determine the visceral and subcutaneous fat areas, measurement of blood pressure, the pain test and glucose tolerance test were also conducted. Significant inhibitions of weight gain and of visceral and subcutaneous fat accumulation were noted from the early stage of administration of KH. Serum biochemical examination revealed decreases in the blood sugar, T-Cho, LDL-Cho and HDL-Cho levels. The findings confirmed a significant beneficial effect of KH on impaired glucose tolerance, hypertension and peripheral neuropathy. (Jpn Pharmacol Ther 2008 ; 36 : 39-48)

KEY WORDS Metabolic syndrome, Kotala himbutu, *Salacia reticulata*, TSOD

¹⁾昭和薬科大学 病態科学研究室 ²⁾武蔵野大学 薬学部 ³⁾済生会横浜東部病院 薬剤部

Tomoko Akase, Yukiko Harasawa and Shin-ichi Tashiro : Department of Clinical and Biomedical Sciences, Showa Pharmaceutical University ; Tsutomu Shimada and Masaki Aburada : Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University ; Tomohide Akase : Department of Pharmacy, Saiseikai Yokohama Tobu-Hospital

はじめに

近年先進国において増加している MetS (内臓脂肪症候群) は動脈硬化性疾患 (心筋梗塞や脳梗塞など) の危険性を高めるマルチプルリスクファクター症候群のことである。動脈硬化性疾患は肥満症、高血圧症、高脂血症、耐糖能異常、高インスリン血症などの代謝性疾患が重なることによって発症頻度が増加するといわれている¹⁾。日本では、MetS が強く疑われる者と予備群と考えられる者をあわせた割合は男女とも 40 歳以上でとくに多く、40~74 歳の男性 2 人に 1 人、女性では 5 人に 1 人、約 1900 万人が MetS およびその予備軍であると推定され、深刻な社会問題となっている²⁾。2005 年 4 月に日本肥満学会、日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会など 8 学会により、日本における MetS の診断基準が定義された³⁾。MetS の背景には、食生活の欧米化により増加した肥満の存在がある。肥満による内臓脂肪の増加がこの疾患に深く関与していることが明らかになっている⁴⁾。動脈硬化性疾患の予防においても MetS の段階で症状を改善することが必要である。

スリランカにリウマチ、淋病および皮膚病の治療のほか、とくに糖尿病の予防や初期の治療に有効であると言われている *Salacia reticulata* (現地では Kothala himbutu として知られている) がある。デチンムル科 (*Hippocrateaceae*) のつる性植物であり、その根部や幹が天然薬物として利用されている。吉川らは、KH の抽出成分の生理作用について、血糖値上昇抑制作用、抗肥満作用、肝保護作用、抗酸化作用があることを報告している⁵⁾。われわれは、MetS の症状である肥満や糖尿病などが、KH により改善する可能性があると考え、今回、病態モデルマウスを用い、その効果を検討した。

I 材料と方法

1 使用動物および飼育条件

MetS 諸症状を発症する多因子遺伝性の TSOD (Tsumura Suzuki Obese Diabetes)^{6~11)} 雄マウスおよび対照マウスとして糖尿病・肥満等を呈さない TSNO (Tsumura Suzuki Non Obese) 雄マウスを用いた。TSOD マウスおよび TSNO マウスは財団法人動

物繁殖研究所 (茨城) より購入し、1 週間予備飼育後、4 週齢にて実験を開始し、2 ヶ月間飼育した。飼料は MF 粉末飼料 (オリエンタル酵母工業株) を与え、飲料水は水道水を自由摂取させた。飼育は設定温度 23±1°C、設定湿度 55±5%、照明時間 12 時間 (8:00~20:00) に調節された環境下で行った。すべての動物の取り扱い、NRC のガイドラインに従い、また本研究は武蔵野大学実験動物倫理委員会の承認を受け行った。

2 実験材料

KH エキス粉末は、コトラヒムジャパン株より提供された。KH エキス末は、*Salacia reticulata* の粉砕物を熱水で抽出後、濃縮・ろ過し、濃縮エキス中のエキス含量と同量のシクロデキストリンを加え、殺菌後噴霧乾燥して得られた。被験物質は、KH エキス末を粉末飼料 MF (オリエンタル酵母工業株) に 1.0% および 3.0% 混和させ調製した。

3 被験薬物の調整および投与方法

1 週間の予備飼育後、各群で体重が均一となるように、TSOD 対照群、1%KH 投与 TSOD 群、3% KH 投与 TSOD 群、TSNO 対照群、1%KH 投与 TSNO 群、3%KH 投与 TSNO 群の 6 群 ($n=6\sim9$) に分けた。予備飼育後より、対照群には MF 粉末飼料を、被験物質投与群には KH エキス末をそれぞれ 1.0% および 3.0% 混和させた飼料を給餌器にて 8 週間自由摂取させた。

4 体重と摂餌量の測定

体重は実験開始時 (4 週齢) より終了時 (12 週齢) まで、1 週間ごとに測定した。

摂餌量の測定は、実験開始後より 2 週間に 1 ケージごとに一定量に満たした餌箱の重量から残量とこぼし量を差し引き、日数および動物数で割って 1 匹あたりの 1 日平均値を求めた。

5 内臓脂肪・皮下脂肪の測定

被験物質の投与開始後 8 週 (12 週齢) において、マウスをネブタール麻酔 (50 mg/kg, i. p.) 下で実験動物用 X 線 CT 装置 La Theta (株アロカ) にセットし、剣状突起から仙骨まで 1.5 mm 間隔でスキャンし内臓脂肪重量および皮下脂肪重量を測定した。

6 血清成分の測定

被験物質投与開始後 8 週 (12 週齢時) のマウスにおいて、非絶食・無麻酔下にて眼窩静脈叢から採血

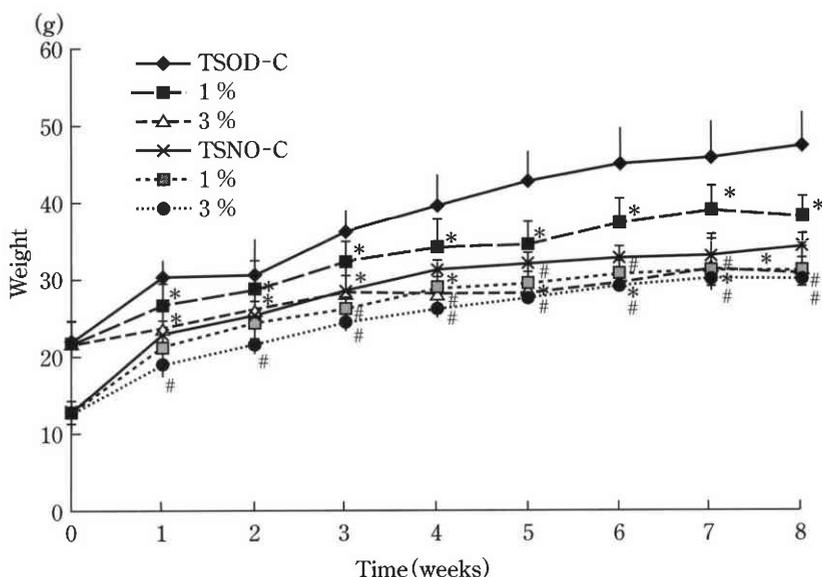


Fig. 1 The effect of *Salacia reticulata* on the body weight of the TSOD and TSNO mice

Data represent the mean \pm SD of the results in 6 to 9 animals

* $p < 0.05$ (vs TSOD control), # $p < 0.05$ (vs TSNO control)

The significant differences were noted was shown by in all the groups relative to the control group between 1 to and 8 weeks.

を行った。採取した血液は遠心分離処理し、血清を得、下記の検査を実施した。血糖値はグルコース C II-テストワコー[®]、総コレステロール (T-Cho)[®] 濃度はコレステロール E-テストワコー、中性脂肪 (TG) 濃度はトリグリセライド E-テストワコー[®]、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL) 濃度は HDL-コレステロール E-テストワコー[®]、GOT および GPT 濃度はトランスアミナーゼ C II-テストワコー[®] (以上は和光純薬工業(株)製)、低比重リポ蛋白コレステロール (LDL) 濃度はコレステロール LDL[®] (第一化学薬品(株)製)、血中インスリン濃度はインスリン測定キット (ELISA 法, (株)シバヤギ) の生化学検査薬キットをそれぞれ用いて、モデル 680 マイクロプレートリーダー (BIO-RAD) にて、吸光度を測定することにより行った。

7 糖負荷試験

被験物質の投与開始後 8 週 (12 週齢時) において、18 時間絶食したマウスに糖としてグルコースを 2 g/kg 宛経口投与 (p. o.) した。グルコースの投与直前 (0 分) と投与後 30 分, 60 分, 120 分および 180 分に眼窩静脈叢から採血を行い、後遠心分離し血清を得、それぞれの血清について血糖値を測定した。

8 血圧測定

被験物質の投与開始後 8 週 (12 週齢時) において、マウスを保定器 THC-2 (株) Softron に保定し 37°C に体温を保ちながら、尾を基部まで非観血式血圧測定器 BP-98A (株) Softron) の tail cuff に差し込み非観血で血圧を測定した。

9 疼痛試験

鈴木ら⁶⁾による Foot pinch 法を用いた。被験物質の投与開始後 8 週 (12 週齢時) において、マウス後肢中足部の足根近位部を動脈クレンメ (BHO20R; 圧力 300 グラム: ブルドッグクランプ, ジョンズ・ホプキンス製) で挟み、マウスが後肢のクレンメを噛むまでの時間を反応潜時として測定した。両後肢の反応潜時の平均値を個体の反応潜時とした。

10 統計学的処理

各項目における 2 群間の比較は、Dunnett's multiple comparison test を使用して検定した。

II 結 果

今回、病態モデルマウスを用い、MetS の症状である肥満や糖尿病などが、KH により改善するかどうかその効果を検討した。

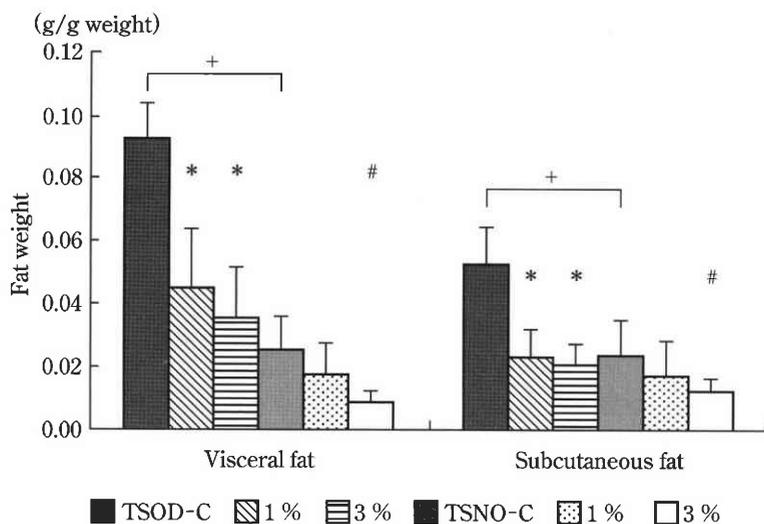


Fig. 2 The effect of *Salacia reticulata* on the accumulation of adipose tissue in TSOD and TSNO mice at 8 weeks

Data represent the mean \pm SD of the results in 6 to 9 animals

* $p < 0.05$ (vs TSOD control), # $p < 0.05$ (vs TSNO control), + $p < 0.05$ (TSOD control vs TSNO control)

1 成長曲線と摂餌量

被験物質投与後から 8 週間までの成長曲線を Fig. 1 に示した。まず、体重については、TSOD マウス対照群の体重は試験開始時から終了時まで全期間にわたり TSNO マウス対照群と比較し有意の増加を示した。給餌 1 週間後よりおよび TSOD および TSNO 両マウスにおいて、KH を投与した群に、投与量依存的な体重減少がみられ、とくに TSOD マウスの 1%、3%KH 群における体重減少は著明であり全期間において有意であった。TSNO マウス群では 1%KH 群では 3 週目より、3%KH 群では 1 週目より有意差がみられた。摂餌量の変化については、TSOD マウスおよび TSNO マウスとも各群間において差はみられなかった。

2 内臓脂肪・皮下脂肪の変化

試験開始後 8 週における TSOD マウス群と TSNO マウス群の X 線 CT による内臓脂肪量および皮下脂肪量の測定結果を Fig. 2 に示した。TSOD マウス対照群における内臓脂肪量および皮下脂肪量は、ともに TSNO 対照マウスに比べ有意の増加が認められた。これらの変化に対して、TSOD マウス群においては、KH 処置群では対照群と比較し内臓脂肪量および皮下脂肪量ともに用量依存的な有意の低下を示した。TSNO マウス群においても、対照群と KH 処置群間に内臓脂肪量および皮下脂肪量ともに

用量依存的な低下がみられ、3%KH 群では有意差が認められた。

3 血清成分の測定

実験終了時の血液生化学検査における TSOD マウスおよび TSNO マウス各群の血糖値、インスリン濃度、T-Cho 濃度、TG 濃度、HDL 濃度、LDL 濃度、GOT 濃度、GPT 濃度を Table 1 に示した。インスリン濃度、T-Cho 濃度、TG 濃度および GOT 濃度においては、TSOD マウス対照群は TSNO マウス対照群に比べて有意な高値を示した。血糖値、HDL 濃度、LDL 濃度および GPT 濃度においては、TSOD マウスと TSNO マウスの対照群間に著しい差は認められなかった。TSOD マウス群間の比較では、血糖値、インスリン濃度、T-Cho 濃度、HDL 濃度、LDL 濃度については対照群に比べ KH 群は用量依存的な低下を示し、1%KH 群における血糖値とインスリン濃度を除き有意差が認められた。また、TG 値については増加が認められたが有意の変化ではなかった。TSNO マウスにおける群間比較では、血糖値における 3%KH 群、T-Cho 濃度における 1%KH 群、HDL 濃度における 1%、3%KH 群に有意な低下がみられたが、インスリン濃度、TG 濃度、LDL 濃度、GOT 濃度および GPT 濃度には群間の変化はみられなかった。

Table 1 The effect of *Salacia reticulata* on biochemical parameters of Serum of the TSOD and TSNO mice at 8 weeks

Biochemical parameters	TSOD-C	TSOD-1%	TSOD-3%	TSNO-C	TSNO-1%	TSNO-3%
Glucose (mg/dL)	243.6±21.7	209.9±21.2	187.4±28.7*	216.9±31.8	186.9±65.3	184.8±27.3#
Insulin ⁺ (ng/mL)	7.4±3.3	6.3±2.6	3.7±1.5*	0.8±0.7	0.6±0.3	0.5±0.6
T-Cho ⁺ (mg/dL)	141.3±21.7	103.4±23.1*	91.5±17.8*	103.8±16.2	86.9±2.7#	94.5±10.9
TG ⁺ (mg/dL)	215.8±89.2	276.2±87.1	353.2±92.3	93.7±27.6	106.2±41.6	116.1±19.3
HDL (mg/dL)	97.9±18.9	58.2±12.3*	45.0±23.2*	86.0±13.1	62.6±11.7#	68.8±14.4#
LDL (mg/dL)	9.5±2.3	7.2±1.5*	5.4±2.7*	9.3±2.5	8.6±2.6	11.4±2.3
GOT ⁺ (Karman U)	136.4±31.4	102.3±19.9	132.9±41.4	70.3±7.4	91.5±38.8	89.4±16.2
GPT (Karman U)	52.8±20.6	68.1±17.4	60.8±22.2	50.9±33.8	40.8±20.5	53.0±32.2

Data represent the mean±SD of the results in 6 to 9 animals

**p*<0.05 (vs TSOD control), #*p*<0.05 (vs TSNO control), +*p*<0.05 (TSOD control vs TSNO control)

T-Cho, Total cholesterol ; TG, Triglyceride ; HDL, High density lipoprotein cholesterol ; LDL, low density lipoprotein cholesterol ; GOT, glutamate oxaloacetate transaminase ; GPT, glutamate pyruvate transaminase

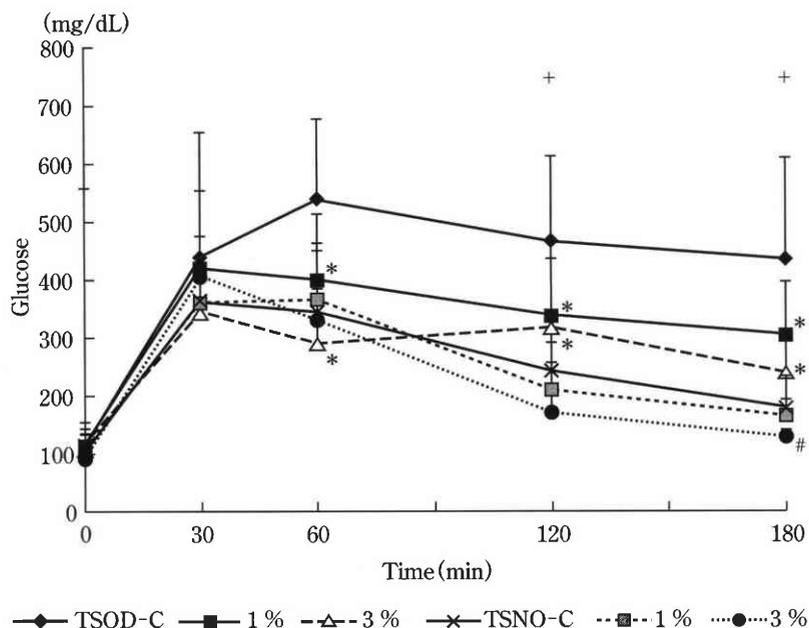


Fig. 3 Changes of the serum glucose levels in the oral glucose test

Data represent the mean±SD of the results in 6 to 9 animals

**p*<0.05 (vs TSOD control), #*p*<0.05 (vs TSNO control)

+Significant differences were noted between the TSOD control mice and TSNO control mice at 120 and 180 minutes after the start of the oral glucose tolerance test.

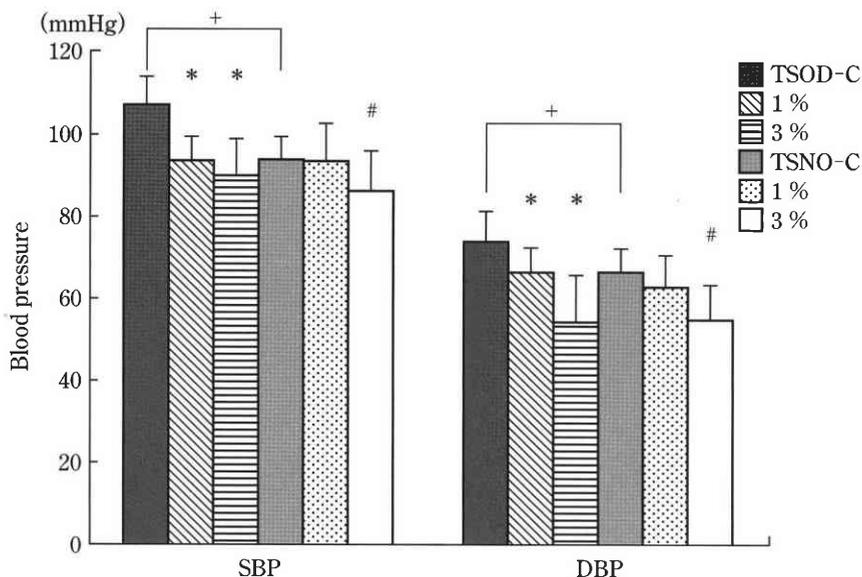


Fig. 4 The effect of *Salacia reticulata* on blood pressure of the TSOD and TSNO mice at 8 weeks
 Data represent the mean \pm SD of the results in 6 to 9 animals.
 * $p < 0.05$ (vs TSOD control), # $p < 0.05$ (vs TSNO control), + $p < 0.05$ (TSOD control vs TSNO control)
 SBP, systolic blood pressure ; DBP, diastolic blood pressure

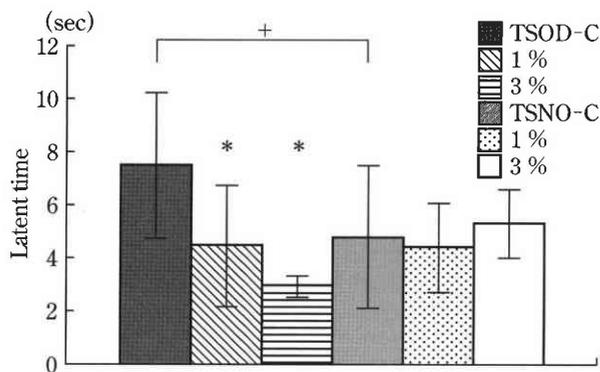


Fig. 5 The effect of *Salacia reticulata* on the peripheral neuropathy of the TSOD and TSNO mice at 8 weeks
 Data represent the mean \pm SD of the results in 6 to 9 animals
 * $p < 0.05$ (vs TSOD control), # $p < 0.05$ (vs TSNO control), + $p < 0.05$ (TSOD control vs TSNO control)

4 糖負荷試験

被験物質の投与開始後 8 週目において、18 時間絶食後の TSOD マウス群と TSNO マウス群にグルコースを 2 g/kg あて経口投与し、その後 180 分までの血糖値の推移を Fig. 3 に示した。TSOD マウス対照群の糖負荷後の血糖値は TSNO マウス対照群の血糖値の推移と比較し、糖負荷 60 分後より 180 分まで高い血糖値の推移を示し、120 分および 180 分

においては有意差がみられ TSOD マウス群に耐糖能の低下が確認された。また、最大血糖値を示す時間は TSOD マウス対照群では糖負荷 60 分後であったのに対し、TSNO マウス対照群では糖負荷 30 分後であった。TSOD マウス群間の比較では 1% および 3% KH 群でもともには 60 分後よりそれぞれ 180 分まで有意の血糖値の低下が認められた。

TSNO マウス群においては、対照群に対して 3% KH 群の 180 分値において有意の血糖値低下が認められたが、群間の差は小さいものであった。

5 血圧測定

被験物質の投与開始後 8 週における、TSOD マウス群と TSNO マウス群の収縮期血圧 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) の値を Fig. 4 に示した。TSOD マウス対照群の SBP 値および DBP 値については TSNO マウス対照群に比較し有意な高値が認められた。TSOD マウス群においては、KH 群の SBP 値および DBP 値は対照群のそれと比較し用量依存的に低下しており、いずれの用量群でも有意の降圧作用が認められた。

TSNO マウス群においては、対照群と比較し 3% KH 群の SBP 値および DBP 値に有意の降圧作用が認められた。

6 疼痛試験

被験物質の投与開始後 8 週における, Foot pinch 法による TSOD マウス群と TSNO マウス群の疼痛までの反応潜時の成績を Fig. 5 に示した。

疼痛試験の結果, TSOD マウス対照群の反応潜伏時間は TSNO マウス対照群のそれに比べ有意の延長が認められた。TSOD マウス群においては, 対照群に比べ KH 群では用量依存的で有意な反応潜伏時間の短縮が認められた。TSNO マウス群においては, 対照群, KH 群間に反応潜伏時間にほとんど差はみられなかった。

III 考 察

現代社会においては, 食生活の偏りや生活環境の利便化による運動不足などにより, 内臓脂肪の蓄積型の肥満者が増加している。内臓脂肪の過剰蓄積はインスリン抵抗性を発症し, 高インスリン血症に陥り, 続いて耐糖能異常, 高血糖, 脂質代謝異常, 高血圧, 糖尿病など複数の病態を発症する MetS という症候群に発展する。重症になると糖尿病性網膜症や末梢神経障害などの合併症を発症することもあるし, 心筋梗塞や脳梗塞など致命的な疾患に発展するリスクがあり¹²⁾, MetS の増加は先進国における現代の社会問題として取り上げられている。

本研究では, 古来アーユルヴェーダー医療で使われ, 現代でもスリランカにおいて糖尿病の薬木として利用されている KH に着目し, 病態モデル動物である TSOD マウスを用い, MetS 諸症状に対する KH エキス末の効果を検討した。比較対照の動物としては, TSOD マウスと基原は同じであるが MetS 諸症状を発症しない系統である TSNO マウスを用いた。

体重の推移については, TSOD マウスは TSNO マウスに比較して早期から有意の体重増加を示し, 明らかに肥満体を形成していった。KH 投与により両マウスともに用量依存的かつ経時的に体重は減少し, 8 週間後においては, TSOD マウス群における 3%KH 群では約 36%の, TSNO 群では約 12%の減少であった。摂餌量については各群間においてとくに差はみられないことから, これらの作用は KH エキス末による効果であるといつてよく, KH が

MetS における肥満を予防できる素材であるということが示唆された。なお, TSNO マウスでみられた KH による体重の減少は, TSOD マウス群に比較すると程度は小さく, さらに肝機能検査では異常がみられなかったこと, 吉川らが *Salacia reticulata* に α -グルコシダーゼ阻害活性効果^{13,14)}, 血糖抑制作用, 膵リパーゼ低下作用¹⁵⁾等を認めていることから, KH による毒性的変化ではなく, 食後の糖や脂肪の吸収が減少する結果による可能性が高いことが示唆された。

X 線 CT による脂肪量の測定結果では, TSOD マウス群における内臓脂肪・皮下脂肪の蓄積は TSNO マウス群のそれよりも大きく, それぞれ体重増加の推移とほぼ平行であった。肥満は, 進行すると, 脂肪細胞が肥大・増加して内臓脂肪を蓄積する。そのような状態の脂肪細胞からは, TNF (tumor necrosis factor)- α や遊離脂肪酸 (free fatty acid: FFA) などが産生され, インスリン抵抗性を増大させ^{16,17)}, 糖尿病や高血圧, 脂質代謝異常などを引き起こすことが知られている。KH を処置すると, TSOD マウス群では内臓脂肪・皮下脂肪ともに顕著な蓄積抑制効果がみられ, KH3%処置群においては対照動物群である TSNO の対照群とほぼ同程度のレベルにまで抑制されていた。また, 体重値で除した値でも内臓脂肪・皮下脂肪ともに有意な抑制効果が確認されており, 体重増加の抑制効果には脂肪蓄積抑制効果の関与が大きいことが示唆された。一方, TSNO マウス群においても, 3%KH 群において対照群と比較し内臓脂肪・皮下脂肪ともに有意な蓄積抑制効果を示した。Koshino ら¹⁸⁾は, 高脂肪食負荷マウスに対する KH の効果を検討し, KH が腸管からの炭水化物や脂質の吸収を抑制した結果として, 内臓脂肪の蓄積をはじめとする各種パラメータを改善するという報告をしている。また, Huang らは^{19,20)}, KH の同種の植物である *Salacia oblonga* を Zucker diabetes rat に処置したとき, ミトコンドリアにおける β 酸化代謝酵素群や脂肪酸の転送に関与している peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α の遺伝子発現および蛋白発現が誘導されることを報告している。さらに, 細胞への遊離脂肪酸の取り込みに関与する free acid transport protein (FATP) の発現をも誘導されることを報告してお

り、本研究における、KH の体重増加抑制作用ならびに内臓脂肪・皮下脂肪の蓄積抑制効果には α -glucosidase 阻害や膵リパーゼ阻害効果などの食事性栄養素吸収抑制効果以外にも、体内における代謝経路の亢進も関与していることが示唆された。

次に MetS の症状の一つである糖代謝異常に対して検討した。試験終了時の血糖値は、TSOD マウス対照群と TSNO マウス対照群との間では有意な差はなく、TSOD マウスおよび TSNO マウスのそれぞれの群間ではともに KH 投与によって用量依存적かつ有意な低下が認められた。*Salacia reticulata* 中の salacinol などは臨床で食後過血糖抑制薬として用いられる acarbose とほぼ同程度の α グルコシダーゼ酵素活性阻害作用があることが報告されている^{13,14)}ので、本研究で得られた両マウス群における血糖値抑制効果には、 α グルコシダーゼ酵素活性阻害による食事性炭水化物由来の糖吸収抑制が関与していることが考えられた。TSOD マウスは TSNO マウスと比較し、試験終了時において有意な高インスリン血症および有意な耐糖能異常を示したことから、インスリン抵抗性が発症していることが示唆された。KH を処置することによって TSOD マウス群においてインスリン値の有意な低下がみられ、さらに、糖負荷試験においても血糖値推移の有意な低下がみられ、有意の耐糖能異常改善が認められた。一方、TSNO マウス群間ではインスリン値には変化がなく、糖負荷試験においては 3%KH において糖負荷 180 分後に有意な低下がみられたが群間の差は小さいものであった。上述のように TSOD マウス KH 処置群および TSNO マウス 3%KH 群には、有意な内臓脂肪の抑制効果がみられているので、インスリン抵抗性のみられた TSOD における高インスリン血症の改善や耐糖能異常の改善には、内臓脂肪の蓄積抑制によるインスリンに対する感受性の亢進が関係していると示唆された。臨床治験においても、KH 服用により 2 型糖尿病患者における HbA_{1c} が改善されること²¹⁾や、血糖上昇が抑制され、血中インスリン値上昇が抑制される²²⁾ことなどが報告されている。

血清中の脂質については、TSOD マウスは TSNO マウスに比べ、T-Cho 濃度および TG 濃度は有意の上昇を示し、脂質代謝異常を示すことが確認された。

血清中の脂質は、T-Cho, TG, リン脂質, 遊離脂肪酸, および脂溶性ビタミン, カロチンなどの微量の脂溶性物質からなっており、これら血清中脂質の増加により、動脈硬化の危険性が増す^{23~25)}ことが知られている。血清中 T-Cho の上昇に対して、KH は用量依存的な有意の低下作用を示し、さらに、TSOD マウスにおける HDL 濃度および LDL 濃度に対し、用量依存的な有意の低下を与えたことから、少なからず KH が血清中の脂質代謝に影響を与えることが示唆された。TG 濃度については多少の増加がみられたもののとくに異常と思われる変化では認められなかった。吉川らは、*Salacia reticulata* のポリフェノール成分に抗肥満作用があり、それは、膵リパーゼ, リポ蛋白リパーゼ, グルコース 6 リン酸エステル脱水素酵素などの脂肪代謝酵素を抑制することにより、脂質分解作用を示すと報告している¹⁵⁾。KH 処置により血清中 HDL 濃度が減少したのも同様な作用によるものとも考えられる。TSOD マウスにおいてトリグリセリドに変化がみられなかったのは、KH がホルモン感受性リパーゼ (HSL) の活性を亢進し、脂肪細胞や肝細胞などからの遊離脂肪酸を放出し血中トリグリセリドが上昇した可能性も考えられる。血中の脂質代謝については、今後繊細な検討が必要と考える。

次に MetS の症状の一つである高血圧について検討した。被験物質の投与開始後 8 週において、TSOD マウス対照群の SBP 値および DBP 値は TSNO マウス対照群と比較し有意な高値が認められ、高血圧状態を呈した。この高血圧状態に対して、KH 群の SBP 値および DBP 値は対照群のそれと比較し用量依存的な有意の低下が認められ、KH には MetS の症状の一つである高血圧を予防する作用があることが示唆された。TSNO マウス群においても、3%KH 群の SBP 値および DBP 値に有意の降圧作用が認められ、正常な状態においても KH は高用量で降圧作用を起こす可能性が示唆された。

被験物質の投与開始後 8 週に実施した疼痛試験において、TSNO マウス対照群に比べ TSOD マウス対照群に有意の痛反応潜時の延長がみられ、末梢神経障害が発症していることが確認された。TSOD マウス群において、KH 処置により用量依存的な有意の疼痛による反応潜時の短縮が認められ、1%KH 群

で得られた反応潜時値は TSNO マウス対照群のレベルであり, 3%KH 群ではさらに強力な反応潜時の短縮が認められた。TSOD マウスに発症する末梢神経障害の発症機序はいまだ明らかではなく, KH で得られた疼痛反応潜時の短縮がどのような機序によるかは, 今後の課題である。なお, 本実験において TSOD マウスは TSNO マウスに比べ高血糖を呈さなかったが, 内臓脂肪蓄積による肥満体をはじめ MetS 諸症状が発症しており, 疼痛反応潜時の延長は糖尿病性末梢神経障害と類似の障害と考えられた。

結 論

今回, MetS 諸症状を発症する TSOD マウスにおいて KH の効果を検討したところ, 体重, 内臓・皮下脂肪蓄積量の低下, 血糖低下作用, 血清脂質低下作用, 血圧降下作用, 末梢神経障害改善作用などが認められ, KH が MetS の予防に対し有望な素材になり得ることが示唆された。今後, KH の脂質代謝に対する作用機序, 降圧作用機序, TSOD マウスに発症する諸病態の発症機序等について詳細に検討を加えていきたいと考えている。

【謝辞】 本研究の一部は, 文部科学省のハイテク・リサーチ・センター整備事業 (2004-2008) による私学助成を得て行われた。本研究の遂行に際し, ご協力を賜りました昭和薬科大学 益子由加さんに心から御礼申し上げます。またコトラヒムエキス粉末をご提供くださいましたコトラヒムジャパン(株)に深く感謝申し上げます。

文 献

- Asakawa H, Tokunaga K. Visceral fat obesity and visceral fat syndrome. *Nippon Rinsho* 2003 ; 61 : 431-5.
- Ministry of Health, Labour and Welfare : <<http://www.mhlw.go.jp/>>, May, 2007.
- メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 2005 ; 94 (4) : 794-809.
- 中村正. 動脈硬化性疾患におけるリスクファクター研究の変遷. In : 松澤佑次, 船橋徹. *メタボリックシンドローム実践マニュアル*. フジメディカル出版 ; 2005. p.18.
- Yoshikawa M, Pongpiriyadacha Y, Kishi A, Kageura T, Wang T, Morikawa T, Matsuda H. Biological activities of *Salacia chinensis* originating in Thailand. *YAKUGAKU ZASSHI* 2003 ; 123 : 871-80.
- Suzuki W. TSOD mice. *Diabetes Frontier* 1998 ; 9 (4) : 485-8.
- Suzuki E, Iizuka S, Tabuchi M, Funo S, Yanagisawa T, Kimura M et al. A new mouse model of spontaneous diabetes derived from ddy strain. *Exp Anim* 1999 ; 48 (3) : 181-9.
- Suzuki W, Tabuchi M. A new spontaneous Type II diabetes model, TSOD mice (1) : concerning the disease status. *Lab Anim Technol Sci* 1999 ; 11 (2) : 99-103.
- Suzuki W, Iizuka S, Tabuchi M, Yanagisawa T, Kimura M. TSOD mice : a new spontaneous Type II diabetes model. *Diabetes Frontier* 2002 ; 13 (1) : 106-8.
- Iizuka S, Suzuki W, Tabuchi M, Nagata M, Imamura S, Kobayashi Y, et al. Diabetic complications in a new animal model (TSOD mouse) of spontaneous NIDDM with obesity. *Exp Anim* 2005 ; 54 (1) : 71-83.
- Suzuki W, Nakajima H. Metabolic syndrome-related disease status of TSOD mouse. *Lab Anim Technol Sci* 2005 ; 17 (4) : 112-8.
- Shimamoto K. Frequency of metabolic syndrome. *Med Drug J* 2005 ; 41 : 2437-44.
- Yoshikawa M, Nishida N, Shimoda H, Takada M, Kawahara Y, Matsuda H. Polyphenol constituents from *Salacia* species : quantitative analysis of mangiferin with α -glucosidase and aldose reductase inhibitory activities. *YAKUGAKU ZASSHI* 2001 ; 121 (5) : 371-8.
- Yoshikawa M, Morikawa T, Matsuda H, Tanabe G, Muraoka O. Absolute stereostructure of potent α -glucosidase inhibitor, salacinol, with unique thisugar sulfonium sulfate inner salt structure from *Salacia reticulata*. *Bioorg Med Chem* 2002 ; 10 : 1547-54.
- Yoshikawa M, Shimoda H, Nishida N, Takada M, Matsuda H. *Salacia reticulata* and its polyphenolic constituents with lipase inhibitory and lipolytic activities have mild antiobesity effects in rats. *J Nutr* 2002 ; 132 (7) : 1819-24.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α ; direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993 ; 259 : 87-91.
- Boden G, Lebed B, Schatz M. Effects of acute change of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in health subjects. *Diabetes* 2001 ; 50 : 1612-17.
- Kishino E, Ito T, Fujita K, Kiuchi Y. A mixture of the *Salacia reticulata* (Kotala himbutu) aqueous extract and cyclodextrin reduces the accumulation of visceral fat mass in mice and rats with high-fat diet-induced obesity. *J Nutr* 2006 ; 136 (2) : 433-9.
- Huang TH, Yang Q, Harada M, Uberai J, Radford J, Li GQ, et al. *Salacia oblonga* root improves cardiac lipid

- metabolism in Zucker diabetic fatty rats : modulation of cardiac PPAR- α -mediated transcription of fatty acid metabolic genes. *Toxicol Appl Pharm* 2006 ; 210 : 78-85.
- 20) Huang TH, Peng G, Li GQ, Yamahara J, Roufogalis BD, Li Y. *Salacia oblonga* root improves postprandial hyperlipidemia and hepatic steatosis in Zucker diabetic fatty rats : activation of PPAR- α . *Toxicol Appl Pharm* 2006 ; 210 : 225-35.
- 21) Kataoka K. The hypoglycemic potential and safety profile of *Salacia reticulata* wightIII extract powder in healthy and diabetic subjects. *New Diet Ther* 2006 ; 20 : 47-53.
- 22) Tanimura C, Terada I, Hiramatu K, Ikeda T, Kasagi T, Kishino E, et al. Effect of mixture of aqueous extra from *Salacia reticulata* and cyclodextrin on the serum glucose and glucose level change and gastro-intestinal disorder by massive ingestion. *J Yonago Med Ass* 2005 ; 56 : 85-93.
- 23) Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979 ; 2 : 154-160.
- 24) Pyorala M, Miettinen H. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and non-cardiovascular mortality : the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 1097-102.
- 25) Fontbonne A, Tchobroutsky G. Coronary heart disease mortality risk : plasma insulin level is a more sensitive marker than hypertension or abnormal glucose tolerance in overweight males, The Paris Prospective Study. *Int J Obes* 1988 ; 12 : 557-65.

* * *