

高脂肪食誘導性高脂血症に及ぼす
 蓼藍 (*Polygonum tinctorium* Lour.) の改善効果

井上紳一郎*, 高山 悟, 牛尾慎平, 岩城完三, 大橋邦啓
 政木直也^a, 福田恵温^a, 池田雅夫, 栗本雅司
 (株)林原生物化学研究所 藤崎研究所, ^a同 天瀬研究所

**Improvement of high fat diet-induced hyperlipidemia
 by *Polygonum tinctorium* Lour.**

SHIN-ICHIRO INOUE*, SATORU TAKAYAMA, SHIMPEI USHIO, KANSO IWAKI, KUNIHIRO OHASHI
 NAOYA MASAKI^a, SHIGEHARU FUKUDA^a, MASAO IKEDA and MASASHI KURIMOTO

*Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Fujisaki Institute
 675-1, Fujisaki, Okayama 702-8006, Japan.*

^a*Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Amase Institute
 7-7, Amaseminamimachi, Okayama 700-0834, Japan.*

(Received March 27, 2000)

Polygonum tinctorium Lour. has been used as a crude drug for pyrexia, food poisoning and inflammation. We investigated the effect of *P. tinctorium* on the serum cholesterol and triglyceride levels of hyperlipidemic mice induced by a high fat diet. After 20 weeks of a high fat diet feeding, the serum cholesterol and triglyceride levels were significantly increased, whereas the mice on the *P. tinctorium*-supplemented high fat diet had significantly decreased serum cholesterol and triglyceride levels. These results suggest that *P. tinctorium* improves hyperlipidemia induced by a high fat diet.

Keywords: *P. tinctorium*, hyperlipidemia, cholesterol, triglyceride

近年の疫学調査によると、生活習慣病と称される高脂血症、糖尿病、動脈硬化などの疾病が増加していることが報告されている。これらの疾患の原因として、食生活における摂取脂肪分の増加および運動不足から誘発される肥満、特に内臓脂肪の蓄積およびそれに伴う内臓脂肪から分泌される種々の因子によって誘導される高血圧・脂質代謝異常に因る危険因子の増大ということが主にあげられる。これらの要因に、個人が有する遺伝的な要因が加わってこれらの疾患を引き起こすと考え

られる。

さて、藍は古来より阿波国（徳島県）および石見国（島根県）などで古くから染料の材料として栽培されていた植物であるが、鎮痛、解熱、解毒および消炎作用を持つ生薬としても用いられてきたものである。近年では藍の有効成分として抗癌作用²⁾を持つ tryptanthrin や抗ウイルス作用³⁾ および抗菌作用⁴⁾ を持つ kaempferol 等が報告されている。

植物成分の中には高脂血症の改善作用を持つも

のとして植物ステロール⁵⁾ および quercetin⁶⁾ 等が報告されており、我々は蓼藍(*P. tinctorium* Lour.) に着目し、このような高脂血症の改善効果をC57BL/6Jマウスを用いた高脂肪食誘導性の一過性高脂血症モデル¹⁷⁾にて検討した。

実験材料と方法

食餌の材料はmethionineは和光純薬工業(大阪)から、lardは雪印乳業(東京)から、その他はオリエンタル酵母(東京)から購入した。藍サンプルに関しては、島根県にて1997年7月に採取した蓼藍の地上部をミキサーにて粉碎後、水抽出画分を凍結乾燥し、実験に用いた。またC57BL/6Jマウス(雌)は日本クレア(東京)から購入した。血中のトリグリセリドおよびコレステロール濃度は和光純薬工業の酵素法によるキット、トリグリセリドGテストワコーおよびコレステロールCIIテストワコーを用いて測定した。

実験方法としては、7週齢のC57BL/6JマウスにTable 1に示す食餌を与えた。なお、このTable 1に示している高炭水化物食はコントロールの代用である。実験群として、藍無添加高炭水化物食群、藍無添加高脂肪食群、藍0.1%添加高脂肪食群および藍1%添加高脂肪食群の4群に分けて飼育を行った。

Table 1

Composition of the High-Carbohydrate Diet and High Fat Diets

Components	High-Carbohydrate (%)	High-Fat (%)
Lard	4.0	32.0
Casein	23.7	33.1
Sucrose	10.0	17.6
α -Starch	50.0	none
Vitamin mix	1.0	1.4
Mineral mix	7.0	9.8
Cellulose powder	4.0	5.6
DL-Methionine	0.4	0.5

Indigo extracts was added 0.1% or 1% in high fat diets

なお、藍は重量比あたりの割合で添加し、一群当たり10から12匹で実験を行った。飼育期間中は体重を週一回の割合で測定し、20週経過時点において、一晚絶食後眼底より採血を行い、血清中のトリグリセリドおよびコレステロールの測定に供した。そして飼育開始43週経過時点で一晚絶食後屠殺を行い、血清中のトリグリセリドおよびコレステロール濃度を測定した。

検定法に関しては、Bonferroni/Dunnの検定法を用い、危険率5%において有意差を判定した。

結果

1.成長に及ぼす影響

Fig.1に飼育時の体重変化を示した。飼育開始8週間経過後の時点より藍無添加高炭水化物食群とその他の3群との間で比較すると有意な体重の差が観察され、それ以降実験終了時までこの有意な体重差は継続して認められた。一方、藍の添加による体重増加への影響は顕著には見られなかったが、若干、藍の添加食群で体重増加が鈍る傾向が観察された。なお、データには示していないが、実験

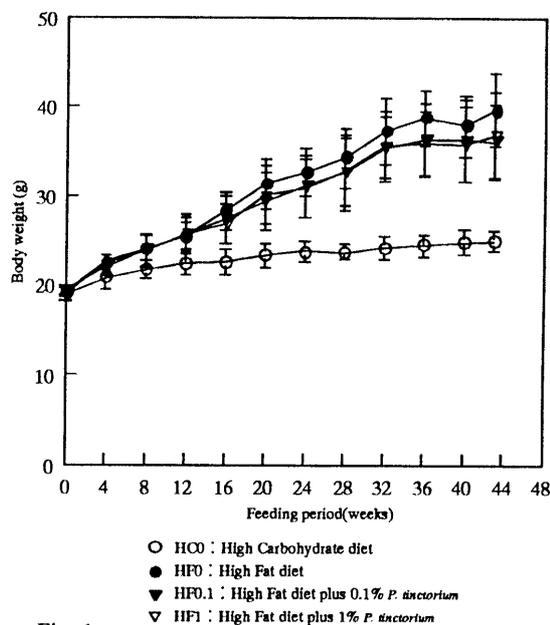


Fig. 1
Effects of *P. tinctorium* on Body Weight Gain of Mice Fed a High Fat Diet

Data represents means \pm SD.
After 8 weeks, values for the HC0 group are significantly different from the other groups at $p < 0.05$. (by Bonferroni/Dunn)

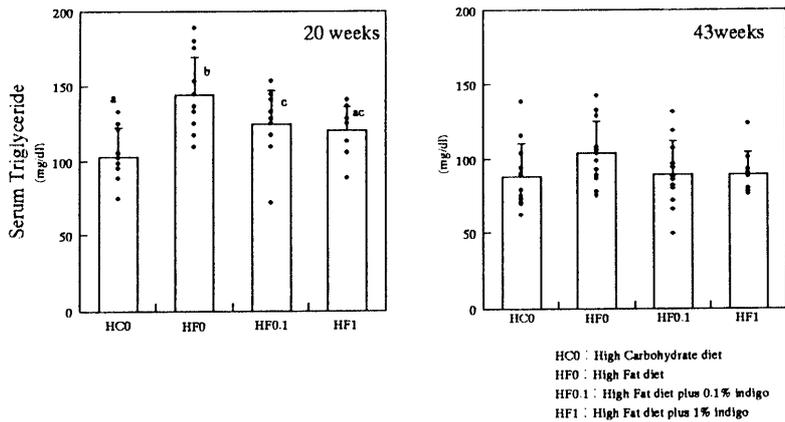


Fig. 2
Effects of *P. tinctorium* on Serum Triglyceride Levels in High Fat Diet-Induced Hyperlipidemia
 Data represents means \pm SD.
 abc Values in the same diet group without a common superscript letter are significantly different at $p < 0.05$. (by Bonferroni/Dunn)

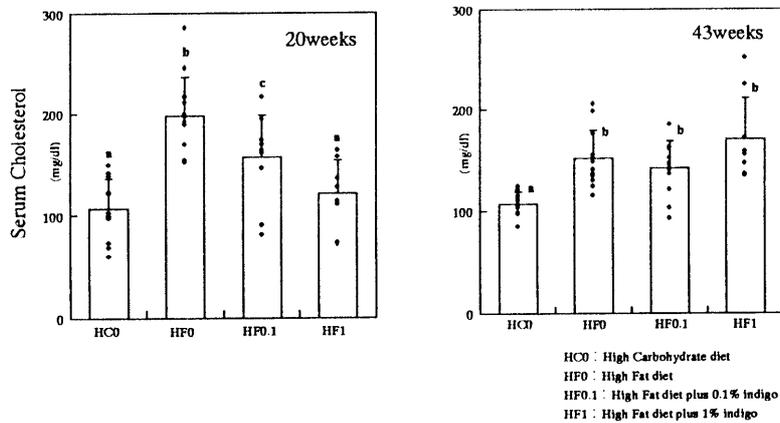


Fig. 3
Effects of *P. tinctorium* on Serum Cholesterol Levels in High Fat Diet-Induced Hyperlipidemia
 Data represents means \pm SD.
 abc Values in the same diet group without a common superscript letter are significantly different at $p < 0.05$. (by Bonferroni/Dunn)

期間中の平均摂餌量に関しては各群間で差が見られなかった。

2. 血清中の脂質濃度に及ぼす影響

Fig.2に血清中のトリグリセリド濃度 (mg/dl) の測定結果を示した。飼育開始20週経過の時点では、藍無添加高炭水化物食群の値、即ち 103 ± 19 と比較して藍無添加高脂肪食群の値は 145 ± 25 となり、有意な濃度の上昇が観察された。その一方で、藍無添加高脂肪食群と比較して、藍0.1%添加高脂肪食群 (125 ± 23) および藍1%添加高脂肪食群 (120 ± 17) の両群で有意な低下作用が認められ、その作用は藍の用量依存的であった。飼育開始43週経過時には、トリグリセリド濃度は

餌の種類および藍の添加の有無に係らず全ての群において通常値に戻り、そのため藍の効果も確認できなかった。

Fig.3にコレステロール濃度 (mg/dl) の測定結果を示した。トリグリセリドの結果と同様に飼育開始20週経過の時点において、藍無添加高炭水化物食群の値、 106 ± 29 と比較して藍無添加高脂肪食群では 198 ± 39 となり、有意な上昇が認められた。また、藍0.1%添加高脂肪食群 (146 ± 42) および藍1%添加高脂肪食群 (121 ± 33) の両群において、藍無添加高脂肪食群と比較して有意な低下作用が認められた。その作用は、トリグリセリドの結果と同様に藍の用量依存的な効果を示す結果となった。飼育開始43週経過の時点においては、

各高脂肪食群で有意に高いものの、その上昇の程度は20週経過時点と比較して弱く、藍の効果は確認できなかった。

考察

本実験においては、通常のC57BL/6Jマウスを用いた高脂肪食誘導性による高脂血症のため、体重に関しては高脂肪食群で有意な体重の増加が認められ、また血清コレステロールおよびトリグリセリドの変化より、肥満を伴う食餌誘導性の高脂血症が誘導することができたと考えられた。血清中の脂質パラメーターに関しては、20週経過時点において藍無添加高脂肪食群と比較して藍0.1%添加高脂肪食群および藍1%添加高脂肪食群の両群においてトリグリセリドおよびコレステロール濃度の有意な低下が観察され、藍が高脂血症に対し有効であることが示された。しかし43週経過時点においては、藍の有効作用は認められなかった。今回行った高脂肪食誘導性の高脂血症モデルは、遺伝的異常によるモデルではなく、食餌誘導性であるという背景から、高脂血症が一時的に誘導される⁷⁾ことが多くの動物モデルにおいて知られている。この要因として、生体において内因性のコレステロールおよびトリグリセリドの合成能およびリポ蛋白代謝を変化させることで血中の脂質濃度を一定に保持する作用が働くためと考えられる。従って本実験でも、43週の時点で、高脂肪食によるトリグリセリドの上昇が認められなくなり、それに伴い藍の有効性も認められなかったものと思われる。また、コレステロールに関しては高脂肪食群で有意な上昇が見られるものの、43週経過の時点において正常値に回帰している傾向が観察され、誘導した高脂血症からの回復期にあり、次第にトリグリセリドと同様の結果になると思われる。一方、この様に43週経過時に高脂肪食群においてコレステロールの上昇がみられた背景には、20週経過時点と43週経過時点の間において、食餌脂肪中の飽和脂肪酸などによって血液中のリポ蛋白組成、即ちVLDL、LDLおよびHDLの比が変化した可能性も推測され、そのことがトリグリセリドに差が見られないのに対し、コレステロールの上昇を

示し、また藍の効果を示されなかった原因のひとつとして考えられるが、詳しい機構は不明である。

さて、藍の高脂血症に対する有効成分として考えられるものの一つとしてflavonoid類がある。flavonoid類の生理活性としては血清コレステロールの低下作用⁸⁾ およびトリグリセリド濃度の低下作用⁹⁾ が報告されている。またこれらと異なった作用の相乗作用で抗動脈硬化作用を示すという報告⁹⁾ もある。藍中に、これらのflavonoid類が含まれること⁴⁾ から、flavonoid類が藍の高脂血症に対する有効性の一端を担うことが考えられる。また、藍中に存在する生理活性成分には前述したtryptanthrinやkaempferolの他にもindirubin¹⁰⁾ 等が報告されていることから、flavonoid類の他に高脂血症の改善効果を示す成分が存在することが予想され、その成分に関しても現在研究を行っているところである。

参考文献

- 1) Ikemoto S. et al., *Metabolism* 45 (1996) 1539-46
- 2) Kimoto T. et al., *Natural Medicines* 53 (1999) 72-9
- 3) Tatefuji T. et al., *Natural Medicines* 53 (1999) 297-301
- 4) Hashimoto T. et al., *Natural Medicines* 53 (1999) 27-31
- 5) Ikeda I. et al., *J. Lipid Res.* 29 (1988) 1573-82
- 6) Kaku S. et al., *Biosci. Biotech. Biochem.* 63 (1999) 575-6
- 7) 川俣順一、松下宏編, “疾患モデル動物ハンドブックNo.2”, 医歯薬出版株式会社, 1982, 29-30
- 8) Fromica JV and Regelson W., *Food. Chem. Toxicol.* 33 (1995) 1061-80
- 9) Kritz H and Sinzinger H., *Wien. Klin. Wochenschr.* 109 (1997) 944-8
- 10) Hoessel R. et al., *Nat. Cell. Biol.* 1 (1999) 60-7