

原著論文

遺伝的糖尿病発症マウスならびに高スクロース-コレステロール配合飼料誘発高脂血症ラットに対する純米黒酢と薤白の影響

中山貞男¹⁾、能瀬真奈美¹⁾、和田久美子¹⁾、山浦計介²⁾、
山浦 卓²⁾、稲垣昌博³⁾、真鍋厚史⁴⁾

¹⁾ 昭和大学保健医療学部

²⁾ 食創科学

³⁾ 昭和大学富士吉田教育部

⁴⁾ 昭和大学歯学部

要 旨

目 的：本研究では生活習慣病の危険因子である高血糖と高脂血症に対する純米黒酢 (RV) ならびに薤白 (KA) の作用を検索した。

方 法：遺伝的糖尿病発症マウス (KK-Ay マウス) と63.5%スクロース、0.5%コレステロール配合飼料 (SCD) 飼育により誘発した高脂血症ラットを用いて、RV、KA ならびに RV+KA の影響を検討した。

結 果：RV と KA は KK-Ay マウスの血糖、総コレステロール (TC) とトリグリセリド (TG) の増加を抑制し、RV+KA の投与でこの抑制作用は強められた。肝臓の β -oxidation 活性は KA と RV+KA で上昇を示した。SCD 飼育による血清 TC、TG、遊離コレステロールと肝臓 TC、TG の増加は RV、KA、RV+KA の投与で抑制された。RV 投与で肝臓の β -oxidation 活性は上昇を示した。SCD 飼育による血液中乳酸の増加は RV、KA、RV+KA の投与で抑制された。RV と RV+KA では肝臓の乳酸も減少した。

結 論：RV と KA は KK-Ay マウスならびに SCD 飼育ラットの血糖、TC、TG の増加を抑制することが明らかとなった。RV による血清と肝臓の TG 増加の抑制には β -oxidation 活性の関与が示唆された。また、RV と KA の疲労回復効果は疲労物質の乳酸を除去する作用であることが明らかとなった。以上のことから、RV と KA の継続した摂取は生活習慣病の一次予防に役立つことが示唆された。

Key Words : 純米黒酢、薤白、遺伝的糖尿病マウス、高脂血症ラット

緒 言

生活習慣病やメタボリックシンドロームの危険因子を予防するための食のあり方が見直されるなかで、伝統的醸造法であるつぼ仕込み静置発酵 (平行複式

発酵) 法で醸造した純米黒酢は、高脂血症¹⁾、高血圧²⁾、高血糖³⁾などの危険因子を改善することも報告されていることから、いわゆる健康飲料として飲用者が増加している。

一方、薤白 (ラッキョウ) は漢方生薬として胸痺、

心痛や金瘡の膿んだものを治すなど多くの効能を有することが知られている⁴⁾。我々は薤白の抗酸化作用を検討し、薤白はアドリアマイシン誘導による肝、腎、心、脾、脳の過酸化脂質増加を抑制し、純米黒酢を加えるとこの抑制作用が増強されることを報告した⁵⁾。しかし、生活習慣病の危険因子に対する薤白の影響についての研究報告は少なく、純米黒酢についての研究も不足している。

そこで今回、生活習慣病の最大の危険因子である高血糖、高脂血症に対する純米黒酢と薤白の作用を明らかにするために、遺伝的糖尿病発症モデルマウスである KK-Ay マウスと高スクロース-コレステロール配合飼料で誘発した食餌性高脂血症ラットを用いて、純米黒酢と薤白の影響を検討した。

方 法

1) 実験材料

高血糖に対する実験には6週齢の KK 系 (KK/Ta Jcl) ならびに KK-Ay 系 (KK-Ay/Ta Jcl) 雄性マウス (SLC) を購入し、8週齢まで予備飼育後血糖値の上昇したものを1群6匹として用いた。食餌性高脂血症に対する実験には6週齢 SD 系雄性ラット (SLC) を用いた。

純米黒酢 (RV) は日本農林規格で黒酢の表示が認められているつぼ仕込み静置発酵法で醸造された食酢 (鹿児島 坂元醸造) を用いた。薤白 (KA) は鳥取県岩美郡福部村 (鳥取砂丘) で生産された塩漬の鱗茎部を用いた。

食餌性高脂血症誘発のためのラット飼育飼料は63.5%スクロース、0.5%コレステロール、1.0%コール酸配合飼料 (SCD、日本クレア) を用いた。

2) 遺伝的糖尿病発症マウス (KK-Ay) に対する影響

6週齢の KK 系マウス (対照) と KK-Ay 系マウスを用い、KK-Ay に RV 2.0 ml/Kg、KA 0.2、1.0 g/Kg、KA 0.2 g/Kg + RV 2.0 ml/Kg、KA 1.0 g/Kg + RV 2.0 ml/Kg を1日1回、6週間経口投与した。血糖値は1週ごとに尾部静脈よりガラスキャピラリーを用いて採血し、血清グルコースを測定した。また、6週間後の実験終了時にペントバルビタール

(30mg/Kg) 腹腔内投与麻酔下に血液と肝臓を採取した。

3) SCD 誘発高脂血症ラットに対する影響

6週齢、SD 系雄性ラットを SCD 飼料飼育下に、RV 0.5、1.0 ml/Kg KA 0.2、1.0 g/Kg、KA 0.2 g/Kg + RV 0.5 ml/Kg、KA 1.0 g/Kg + RV 0.5 ml/Kg、KA 0.2 g/Kg + RV 1.0 ml/Kg、KA 1.0 g/Kg + RV 1.0 ml/Kg を1日1回、2週間経口投与した。ラットは被検物質の最終投与後に16時間の絶食を行い、ペントバルビタール (30mg/Kg) 腹腔内投与麻酔下に血液と肝臓を採取した。

4) 血清と肝臓の生化学的検査

血液は2,500回転、15分間の遠心分離を行い血清を分取した。血清のグルコースはグルコーステスト、総コレステロール (TC) はコレステロール C-II、遊離コレステロール (FC) は遊離コレステロール C、トリグリセリド (TG) はトリグリセリド G (いずれも和光純薬のキット) を用いて測定した。血清インスリンは Mause Insulin assay kits (Shibayagi) を用いて測定した。肝臓の脂質は Bragdon⁶⁾の方法で抽出し血清と同様に測定した。

肝臓の解糖系酵素活性、脂肪酸代謝系酵素活性とクエン酸回路系酵素活性は常法によりミクロソームとミトコンドリア画分を調製し、phosphoglucumutase (PGmutase), phosphohexose isomerase (PHiso-merase), glucose 6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH), malic enzyme (ME), L- α -glycerophosphate dehydrogenase (L- α -GPDH), glyceraldehydes 3-phosphate dehydrogenase (GA-3-PDH), glucose 6-phosphatase (G-6-Ptase), phosphorylase, lactate dehydrogenase (LDH), isocitrate dehydrogenase (Isocitrate DH), malate dehydrogenase (MDH), β -oxidation の各酵素活性を測定した^{7,8)}。

血液と肝臓のピルビン酸ならびに乳酸は LDH を用いた酵素法、肝臓ミトコンドリア中のクエン酸ならびにイソクエン酸はアコニターゼと Isocitrate DH を用いた酵素法に準じて測定した。

5) 統計処理

実験結果は平均値±標準偏差で示した。有意差検

定は Student's の t-test で行い、危険率 5%未満を有意差ありと判定して表示した。

結 果

1) 遺伝的糖尿病発症マウス (KK-Ay) に対する影響

血糖値の変化は表 1 に示した。8週齢 KK-Ay は KK に比べて高い血糖値を示し、その後14週齢まで著明な増加を認めた。RV 2.0 ml/Kg 投与で2、6週後 (10、14週齢) の血糖値の増加は抑制された。KA 0.2、1.0 g/Kg 投与でも血糖値の増加は抑制され、KA+RV では抑制作用が強められる傾向を示した。

KK-Ay でみられた血清 TC の増加は RV と KA の投与で抑制された。KA+RV では KA 1.0 g/Kg 投与と同程度の抑制であった (図 1)。血清 TG の増加は RV ならびに KA の投与で抑制され、KA1.0+RV 投与では抑制作用の増強を認めた (図 2)。血清インスリン活性は KK マウスに比べて KK-Ay で約4倍に増加したが、RV、KA、KA+RV 投与による影響はみられなかった (表 2)。

肝臓の G-6-PDH 活性は KK-Ay で上昇傾向を示したが、KA0.2+RV 投与で抑制された。ME 活性は KK と KK-Ay で差を認めなかったが KA 1.0 g/Kg と KA-0.2+RV 投与で抑制された。β-oxidation 活性は KA 1.0 g/Kg と KA0.2 g/Kg+RV 投与で増加し、RV と KA1.0+RV 投与では増加傾向を認めた (表 2)。

2) SCD 誘発高脂血症ラットに対する影響

SCD 飼育で血清の TC、FC、TG は増加を示した。TC 増加は RV 1.0 ml/Kg と KA、KA+RV 投与で抑制された (図 3)。FC と TG の増加は RV、KA、KA+RV 投与で抑制されたが、KA+RV で抑制作用は増強されなかった (図 4、5)。血糖値は SCD 飼育で増加し、RV0.5、KA0.2、KA0.2+RV0.5 で抑制を認めたがその他では影響を示さなかった (図 6)。肝臓の TC は SCD 飼育で増加し、この増加は KA0.2+RV0.5 以外のすべての投与群で抑制された (図 7)。TG の増加は RV1.0、KA と KA0.2+RV-0.5 で抑制されたが、KA+RV による増強作用はみられな

った (図 8)。

肝臓の解糖系、クエン酸回路、脂肪酸代謝に関与する酵素活性の変化は表 3～5 に示した。PGmutase と PGisomerase は SCD 飼育で変化を認めないが RV、KA、KA+RV の投与で抑制された。SCD 飼育で低下した G-6-PDH 活性は KA1.0+RV 1.0 で抑制を示し、ME 活性の低下は RV-1.0、KA、KA+RV の投与で改善された (表 3)。L-α-GPDH と SCD 飼育による GA-3-PDH 活性の増加は RV、KA、KA+RV の投与で抑制された。G-6-Ptase と phosphorylase に対する影響はみられなかった (表 4)。LDH、Isocitrate DH、MDH 活性は SCD 飼育で変化を認めなかったが RV、KA、KA+RV の投与で抑制された。β-oxidation 活性は RV 投与で増加を示したが、KA+RV の投与で抑制傾向がみられた (表 5)。

肝臓のピルビン酸は RV-0.5、KA、KA1.0+RV0.5、KA1.0+RV1.0 投与で減少し、乳酸は RV1.0、KA+RV 投与で減少した (図 9、10)。血液中のピルビン酸は RV、KA、KA+RV で増加したのに対して、乳酸は減少を示し、KA+RV では減少作用が強められた (図 11、12)。肝臓ミトコンドリア中のクエン酸とイソクエン酸含量の結果は示さないが、RV、KA、KA+RV 投与の影響は認められなかった。

考 察

自然発症糖尿病動物としての KK 系マウスの特性は早い発育、軽度肥満、遅鈍な行動、多飲、多尿、尿糖、低耐糖能、高血糖、高脂血症、高インスリン血症がみられることである。血中インスリンの増加は膵臓ラ島β細胞におけるインスリン合成と分泌の促進によるものであり、糖尿病症状は雄マウスに著明に発現する。KK-Ay 系マウスでは糖尿病病態全般にわたって重症化しており、糖尿病発症率は 100%で雌雄ともに顕著な糖尿病症状が認められる。高血糖、高インスリン血症はインスリン抵抗性の耐糖能異常状態であり、KK-Ay はヒトの II 型糖尿病モデルマウスとして血糖低下作用の検討に有用である⁹⁾。

表1 Effects of rice vinegar and Kaihaku on serum glucose levels in KK-Ay mice.

Groups	Serum glucose (mg/dl)			
	0 (8)	2 (10)	4 (12)	6 weeks of treatment (14) (weeks of age)
KK	84.4± 21.9**	127.2± 53.6**	247.8±109.3***	234.4± 23.7***
KK·Ay	270.2±154.5	508.1±147.7	599.2± 84.5	687.9± 58.7
RV- 2.0	254.8±132.0	200.6± 59.8**	519.0± 51.0	430.4± 75.7***
KA- 0.2	253.8±124.6	217.1± 66.3**	405.8±123.2*	384.8± 47.7***
KA- 1.0	239.8± 93.1	247.5±105.2*	270.1± 65.0***	382.0± 82.3***
RV- 2.0 + KA-0.2	241.6± 91.6	237.3± 87.8**	331.9± 66.5***	354.5±108.7***
RV -2.0 + KA-1.0	241.3± 88.3	262.7± 66.0**	293.1± 68.9***	301.2± 88.2***

Each value represents the mean ±S.D. of 6 mice. KK : KK mice control, KK·Ay : KK·Ay mice control, RV-2.0 : rice vinegar 2.0 ml/kg,p.o., KA·0.2 : Kaihaku 0.2g/kg,p.o., KA·1.0 : Kaihaku 1.0 g/kg,p.o., *p<0.05, **p<0.01 and ***p<0.001 : significant difference from KK·Ay control group.

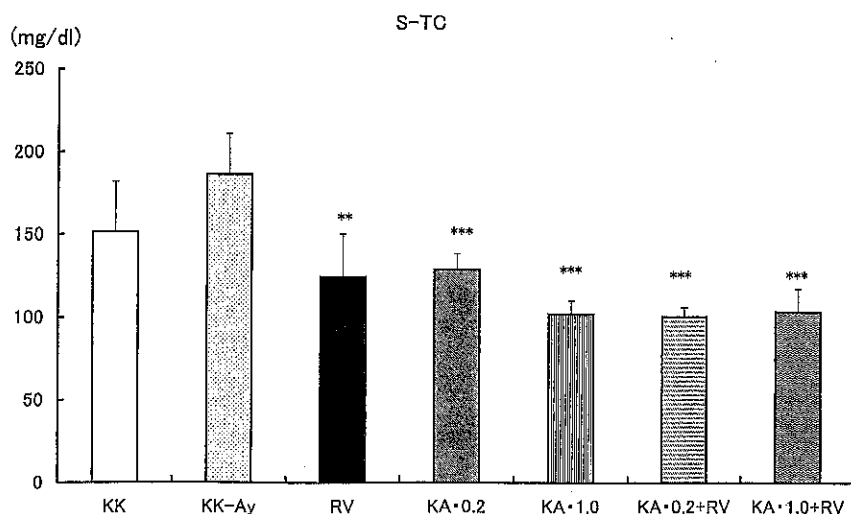


図1 Effects of rice vinegar (RV) and Kaihaku (KA) on serum total cholesterol (TC) in KK-Ay mice. Each value represents the mean ± S.D. of 6 male mice. RV: rice vinegar, KA: Kaihaku, S-TC: serum total cholesterol. *p<0.05, **p<0.01 and ***p<0.001: compared to KK-Ay mice.

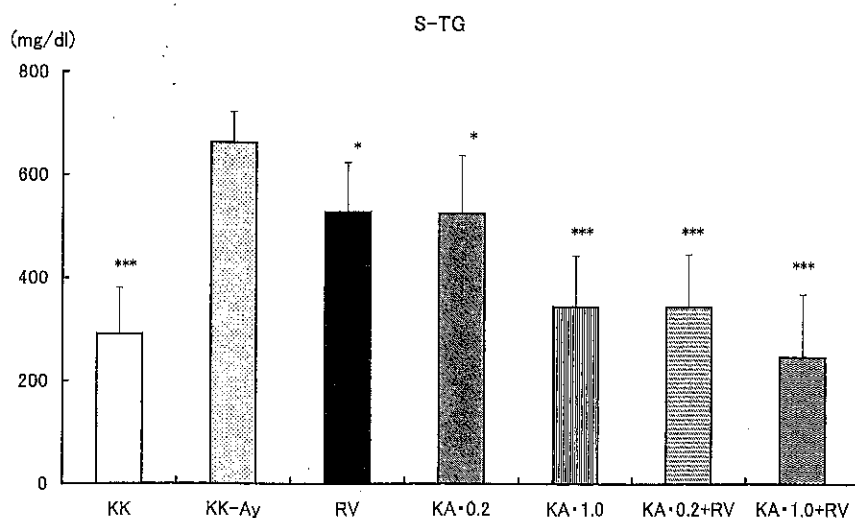


図2 Effects of RV and KA on serum triglyceride (TG) in KK-Ay mice. S-TG : serum triglyceride. See the explanation in Fig.1.

表2 Effects of rice vinegar and Kaihaku on hepatic enzyme activities and serum insulin levels in KK-Ay mice.

Groups	G-6-PDH (mU/mg protein)	ME (mU/mg protein)	β -Oxidation (μ mol/mg protein)	Serum insulin (ng/ml)
KK	37.77 \pm 4.89	15.11 \pm 1.77	32.42 \pm 5.30	3.61 \pm 2.14***
KK-Ay	42.81 \pm 2.56	14.50 \pm 0.92	34.77 \pm 1.93	15.12 \pm 0.64
RV-2.0	42.35 \pm 4.30	14.71 \pm 1.47	37.94 \pm 7.09	14.08 \pm 1.40
KA-0.2	38.55 \pm 3.28	13.25 \pm 1.32	37.31 \pm 4.83	13.50 \pm 2.44
KA-1.0	40.80 \pm 3.16	12.57 \pm 0.97**	48.73 \pm 8.34*	13.55 \pm 2.51
RV-2.0 +KA-0.2	37.98 \pm 2.21**	12.87 \pm 0.94*	45.35 \pm 2.62***	14.70 \pm 0.80
RV-2.0 +KA-1.0	43.34 \pm 3.80	14.11 \pm 1.26	40.25 \pm 6.73	12.14 \pm 4.56

G-6-PDH : glucose 6-phosphate dehydrogenase, ME : malic enzyme. See the explanation in Table 1.

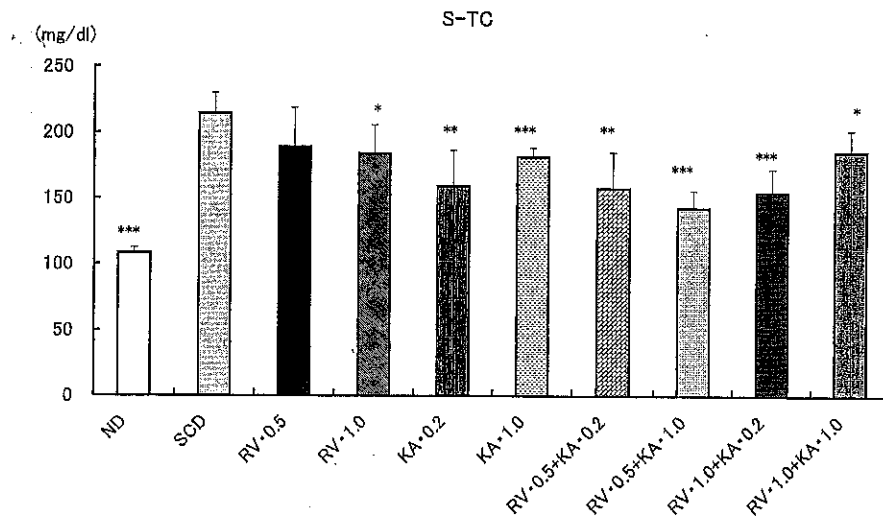


図3 Effects of RV and KA on S-TC in high sucrose-cholesterol diet (SCD)-fed rats. ND: normal diet, SCD: 63.5 % sucrose + 0.5 % cholesterol diet. See the explanation in Fig.1.

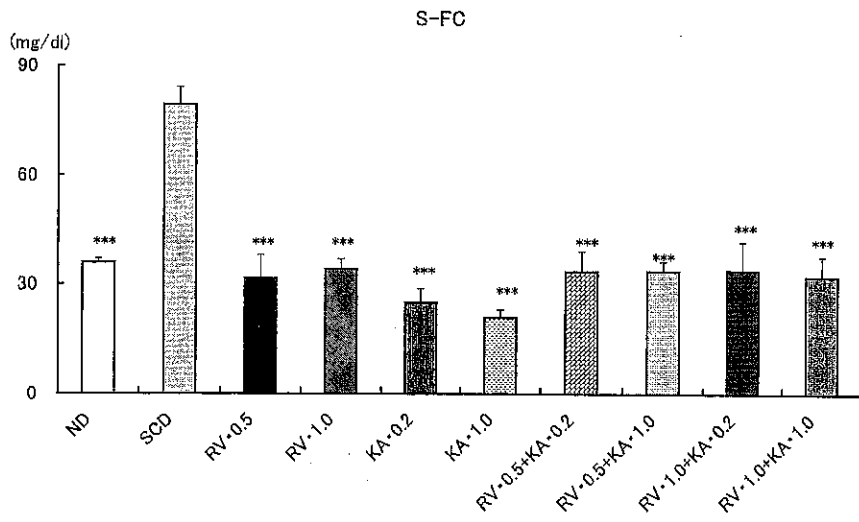


図4 Effects of RV and KA on serum free cholesterol (FC) in SCD-fed rats. S-FC: serum free cholesterol. See the explanation in Figs. 1 and 3.

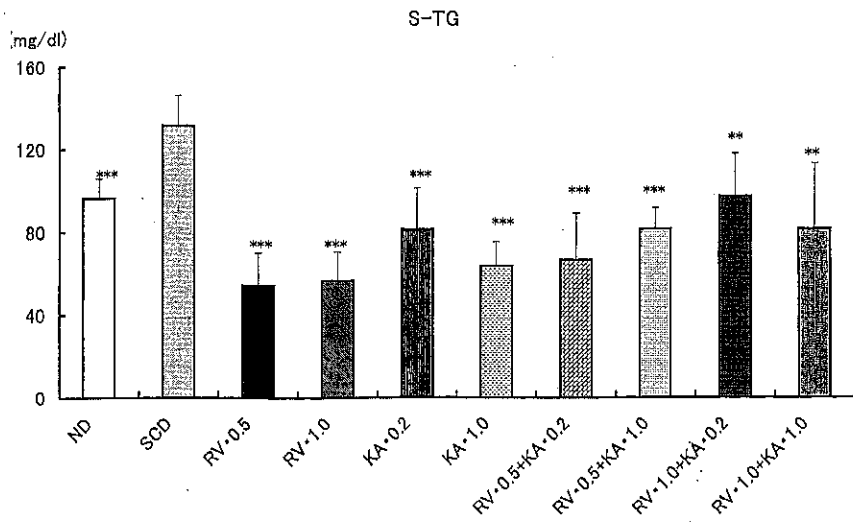


図5 Effects of RV and KA on S-TG in SCD-fed rats. See the explanation in Figs. 1 and 3.

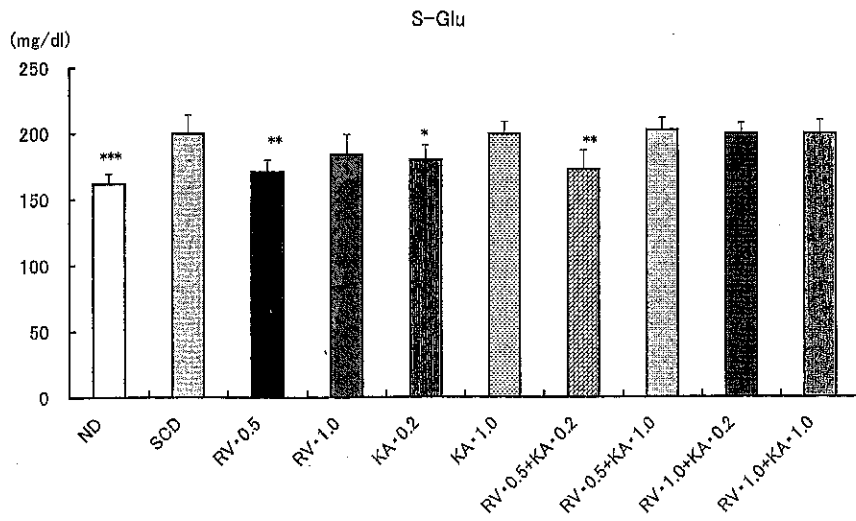


図6 Effects of RV and KA on serum glucose in SCD-fed rats. S-Glu: serum glucose. See the explanation in Figs. 1 and 3.

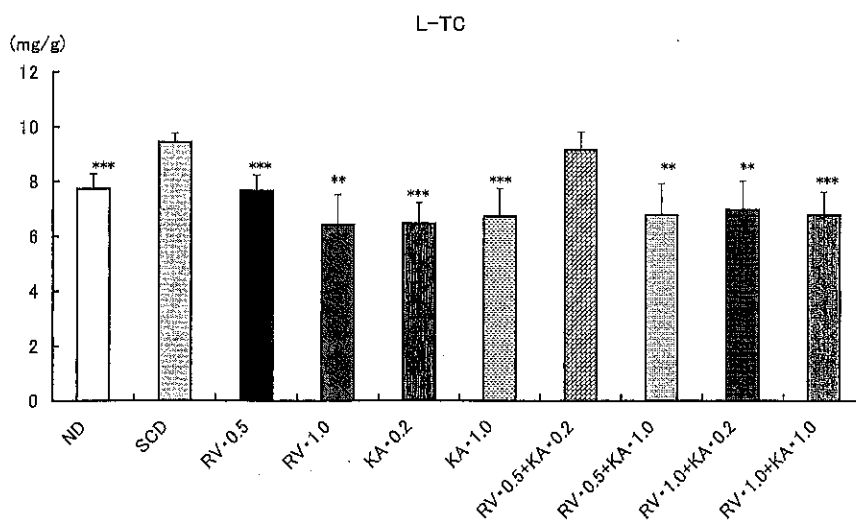


図7 Effects of RV and KA on liver TC in SCD-fed rats. L-TC: liver total cholesterol. See the explanation in Figs. 1 and 3.

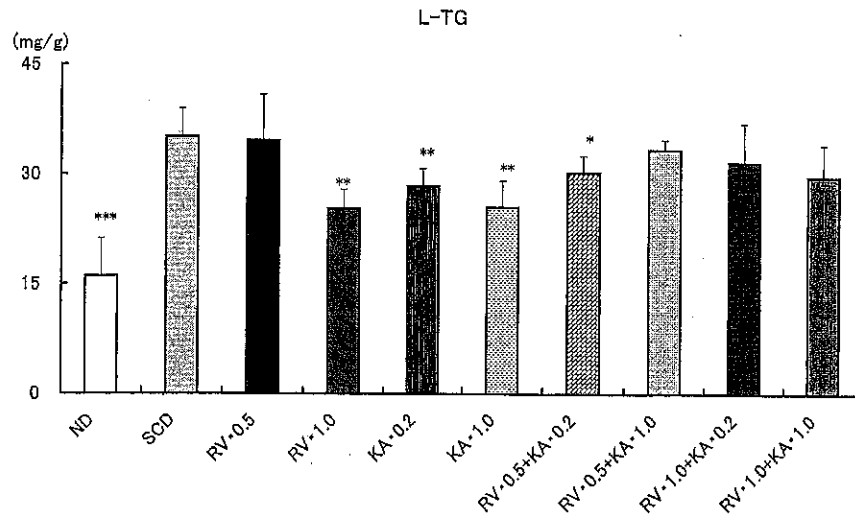


図8 Effects of RV and KA on liver TG in SCD-fed rats. L-TG: liver triglyceride. See the explanation in Figs. 1 and 3.

表3 Effects of rice vinegar and Kaihaku on hepatic enzymes in high sucrose-cholesterol diet induced hyperlipidemic rats

Groups	PGmutase (μ mol NADPH)	PHisomerase (μ mol NADPH)	G-6-PDH (mmol NADPH)	ME (mmol NADPH)
ND	3.852 \pm 1.108	3.734 \pm 1.039	1152.8 \pm 66.7	278.0 \pm 57.3
SCD	3.654 \pm 0.216	3.536 \pm 0.173	555.9 \pm 53.9	181.1 \pm 15.2
RV-0.5	2.641 \pm 0.229**	2.523 \pm 0.222***	585.1 \pm 193.0	260.0 \pm 80.5
RV-1.0	2.918 \pm 0.179***	2.806 \pm 0.159***	559.9 \pm 67.1	252.5 \pm 15.3***
KA-0.2	2.795 \pm 0.155***	2.640 \pm 0.144***	538.7 \pm 94.0	242.1 \pm 22.9**
KA-1.0	2.887 \pm 0.083***	2.776 \pm 0.022***	494.6 \pm 41.0	254.0 \pm 35.1**
RV-0.5 + KA-0.2	3.079 \pm 0.413*	2.926 \pm 0.372***	582.4 \pm 101.2	267.7 \pm 39.7**
RV-0.5 + KA-1.0	3.033 \pm 0.133***	2.887 \pm 0.163***	575.6 \pm 125.1	258.5 \pm 39.0**
RV-1.0 + KA-0.2	2.944 \pm 0.235***	2.814 \pm 0.256***	541.3 \pm 69.5	258.8 \pm 35.8**
RV-1.0 + KA-1.0	2.776 \pm 0.145***	2.726 \pm 0.107***	689.3 \pm 85.0*	351.0 \pm 27.9***

Each value represents the mean \pm S.D. of 6 rats. PGmutase : phosphoglucomutase, PHisomerase : phosphohexose isomerase, G-6-PDH : glucose 6-phosphate dehydrogenase, ME : malic enzyme, ND : normal diet, SCD : high sucrose-cholesterol diet. Activities of enzymes shows μ mol and mmol equivalent of NADH and NADPH per mg protein. See the explanation in Table 1.

表4 Effects of rice vinegar and Kaihaku on hepatic enzymes in high sucrose-cholesterol diet induced hyperlipidemic rats

Groups	L- α -GPDH (mmol NADH)	GA-3-PDH (mmol NADPH)	G-6-Ptase (P mg/mg protein)	Phosphorylase (P mg/mg protein)
ND	279.3 \pm 18.9	43.32 \pm 15.29***	19.28 \pm 2.69	7.510 \pm 1.179
SCD	286.3 \pm 24.9	144.21 \pm 34.02	18.57 \pm 1.93	6.040 \pm 1.006
RV-0.5	231.0 \pm 22.7**	90.64 \pm 12.59**	21.45 \pm 3.79	5.467 \pm 0.980
RV-1.0	234.9 \pm 12.1**	53.95 \pm 28.86**	22.24 \pm 3.24	6.242 \pm 1.149
KA-0.2	227.5 \pm 24.0**	71.83 \pm 13.91**	20.70 \pm 1.70	7.069 \pm 0.741
KA-1.0	236.5 \pm 17.6**	71.92 \pm 5.35***	23.26 \pm 2.72*	7.930 \pm 2.098
RV-0.5 + KA-0.2	255.5 \pm 35.6	71.40 \pm 11.36**	22.80 \pm 4.25	6.198 \pm 1.351
RV-0.5 + KA-1.0	250.8 \pm 15.6*	70.34 \pm 7.08***	24.71 \pm 4.10*	6.163 \pm 0.934
RV-1.0 + KA-0.2	239.5 \pm 20.7**	85.78 \pm 11.24**	19.77 \pm 1.64	6.161 \pm 0.985
RV-1.0 + KA-1.0	222.8 \pm 10.1**	88.04 \pm 7.08**	19.11 \pm 1.94	6.106 \pm 0.797

L- α -GPDH : L- α -glycerolphosphate dehydrogenase, GA-3-PDH : glyceraldehydes 3-phosphate dehydrogenase, G-6-Ptase : glucose 6-phosphatase. See the explanation in Table 1 and 3.

表5 Effects of rice vinegar and Kaihaku on hepatic enzymes in high sucrose-cholesterol diet induced hyperlipidemic rats

Groups	LDH (mmol NADH)	Isocitrate DH (mmol NADPH)	MDH (mmol NADH)	β -Oxidation (mmol AA)
ND	575.1±40.0	965.4±105.7	571.5±36.3	36.00± 1.72
SCD	588.2±56.9	1008.4± 62.9	572.5±50.2	39.92± 4.86
RV-0.5	475.1±48.1**	912.2±110.4	470.8±46.1**	54.60± 6.74**
RV-1.0	497.4±22.3**	874.0± 61.0**	494.6±19.1**	55.97±11.20*
KA-0.2	470.0±49.8**	914.0± 83.4	468.5±46.6**	40.38± 4.20
KA-1.0	491.7±24.6**	872.4± 45.0**	493.5±24.6**	38.37± 4.80
RV-0.5 + KA-0.2	502.6±53.4*	904.9±123.2	520.3±75.6	32.25± 9.86
RV-0.5 + KA-1.0	514.8±32.4*	972.9± 51.4	502.3±31.6*	35.39± 3.16
RV-1.0 + KA-0.2	490.9±44.8**	961.8± 95.9	488.8±47.4*	34.69± 2.31*
RV-1.0 + KA-1.0	460.6±18.7**	912.5± 26.5**	454.9±18.8**	35.19± 3.32

LDH : lactate dehydrogenase, Isocitrate DH : isocitrate dehydrogenase, MDH : malate dehydrogenase. Activity of β -oxidation show mmol equivalent of acetoacetic acid per mg protein.
See the explanation in Table 1 and 3.

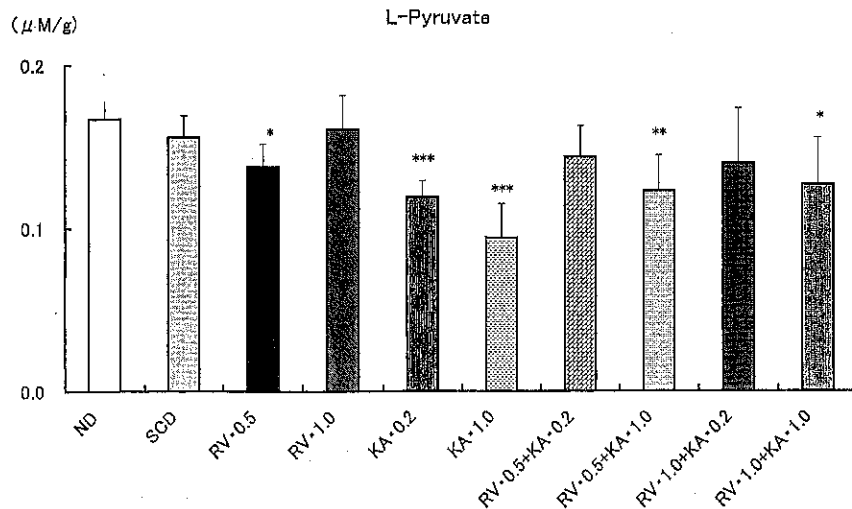


図9 Effects of RV and KA on liver pyruvate in SCD-fed rats. See the explanation in Figs. 1 and 3.

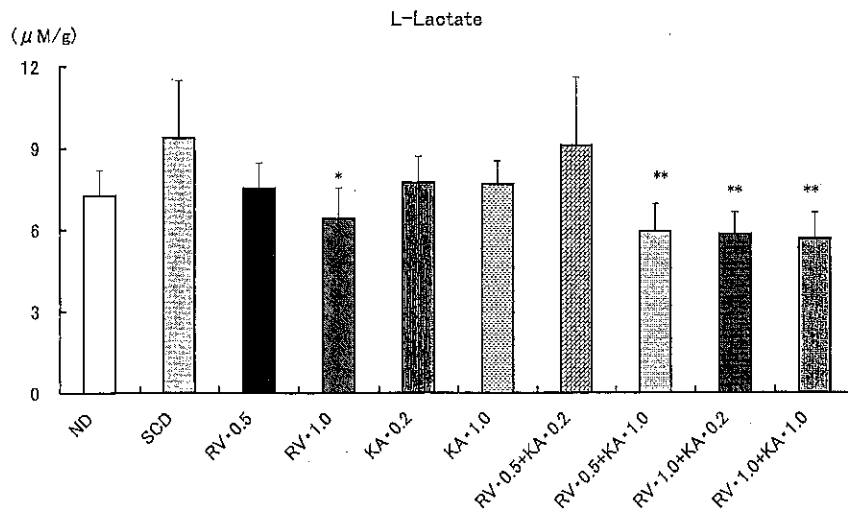


図10 Effects of RV and KA on liver pyruvate in SCD-fed rats. See the explanation in Figs. 1 and 3. See the explanation in Figs. 1 and 3.

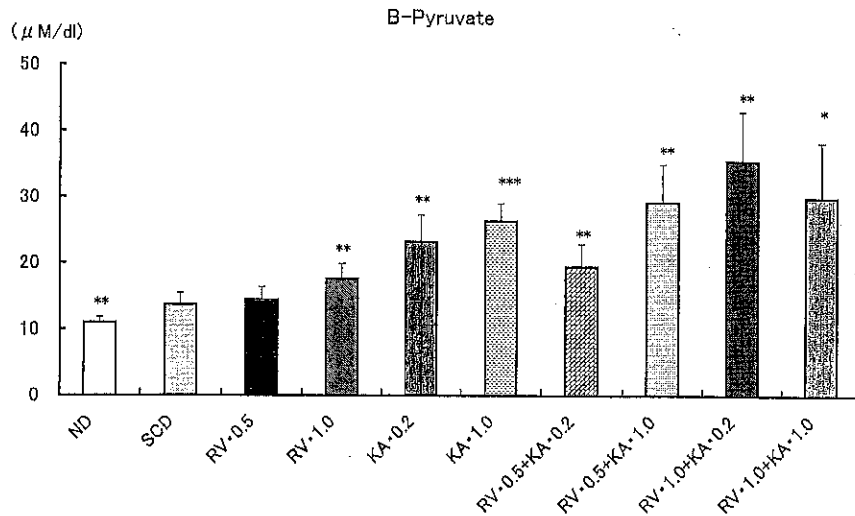


図11 Effects of RV and KA on blood pyruvate in SCD-fed rats. See the explanation in Figs 1 and 3.

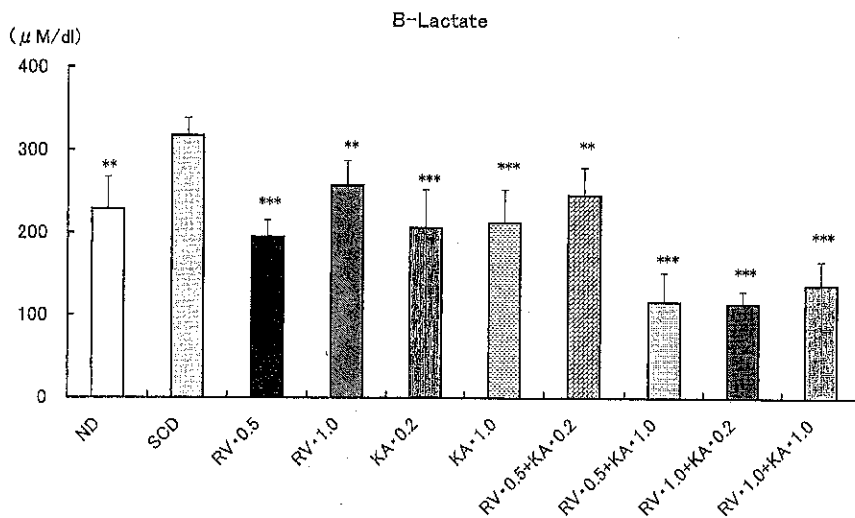


図12 Effects of RV and KA on blood lactate in SCD-fed rats. See the explanation in Figs. 1 and 3.

RV と KA は KK-Ay 系マウスの血糖値上昇を抑制したが、インスリンの増加は抑制されなかった。高血糖に併発してみられる TC、TG の増加は RV、KA、KA+RV の投与で抑制された。

KK-Ay における TC、TG の増加は糖代謝異常による脂肪酸生成の促進でみられる。RV、KA、KA+RV で肝臓の β -oxidation 活性の上昇がみられたことから、RV と KA による TC、TG 増加の抑制には脂肪酸代謝の促進が関与していると思われる。RV と KA の血糖上昇抑制作用はインスリン抵抗性の改善ではなく、耐糖能異常を増悪させる要因である TC、TG の増加抑制による糖代謝異常の改善であることが明らかとなった。

Okumura ら¹⁰⁾は KK-Ay の血糖値上昇は漢方薬の大柴胡湯、白虎加人参湯、八味地黄湯などで抑制さ

れるが、インスリン増加を抑制せず、TG 増加の抑制、脂肪酸合成酵素の抑制と β -酸化系酵素の活性上昇が認められたことから、漢方薬の血糖低下作用は糖尿病関連症候の改善に起因するものとしている。今回の KK-Ay に対する RV、KA ならびに KA+RV の血糖低下作用も糖尿病関連症候の改善であり、漢方薬の作用機序と類似したものであることが示唆された。

SCD 飼育によるラット高脂血症はスクロース、コレステロール、コール酸を配合することで血清と肝臓の TC、TG 増加と血糖値の上昇がみられ、食餌性脂質代謝異常と糖代謝異常に対する影響を同時に検討できる動物モデルである¹¹⁾。

SCD 飼育による血清の TC 増加は RV 1.0 ml/Kg と KA、KA+RV で抑制された。FC と TG の増加は

RV、KA、KA+RVの投与で著明な抑制を認めたが、KA+RVで抑制作用の増強はみられなかった。つぼづくりの黒酢はラットの正常脂質代謝において、HDL-コレステロールの増加とFCの減少を示す¹⁾ことから、今回の結果で、FCは正常レベルかそれ以下に抑制してもTC増加の抑制が弱いのはHDL-コレステロールの増加が一因であり、RVとKAによる血清と肝臓のTC増加抑制には肝臓におけるHDL-コレステロールの異化排泄の促進が関与しているものと思われる。SCD飼育ラットでみられた血清と肝臓のTG増加に対するRVとKAの抑制作用には β -酸化系酵素活性上昇による脂肪酸代謝の促進が関与していることが明らかとなった。RVはラットの正常脂質代謝においてHDL-コレステロールの増加とFCの減少を示し、実験的ネフローゼ症候群に併発する二次性高脂血症を改善することが明らかにされている²⁾。さらに、今回のKK-Ayマウスの糖尿病に併発したTC、TG増加とSCD飼育によるTC、TG増加を抑制したことから、RVは種々の原因で発症する脂質代謝異常を改善することが示唆された。RVから抽出した酢酸のみでは脂質代謝異常の改善作用が減弱するか認められないことや、粉末醸造酢では血清TGの低下がみられないことから^{2, 12)}、RVの血糖低下作用、血清と肝臓のTC、TG増加に対する抑制作用は酢酸のみによるものではなく、酢酸を含めた有機酸、アミノ酸、ミネラル、ビタミンなどのRV含有成分の総合的な働きであり、特に17種類のアミノ酸が重要であることが示唆された。

SCD飼育によるスクロース過剰摂取で血清と肝臓のTG増加、血液中のピルビン酸と乳酸の増加、肝臓中の乳酸の増加などの糖質代謝異常がみられたが、RVとKAはこの糖質代謝異常を改善した。スクロースの吸収と代謝に対するRVとKAの影響は検討していないが血糖低下はスクロースの吸収と代謝を抑制している結果であることが推定される。これに加えて、RVとKAでL- α -GPDH、GA-3-PDH、LDHなどの解糖系酵素の活性抑制を認めたことから、RVとKAは解糖系反応をゆるやかに調節し、乳酸や脂肪酸の原料となるピルビン酸の過剰生成を抑えていると考えられる。

また、食酢やクエン酸の疲労回復効果の機序として、摂取した食酢の酢酸は活性酢酸(アセチルCoA)、クエン酸はクエン酸回路のクエン酸としてクエン酸回路を活性化することによるエネルギー生成促進作用が提唱されてきた。しかし、今回の実験結果ではRVとKAの投与でラット肝細胞中のミトコンドリアに含まれるクエン酸とイソクエン酸含量に増減の変化はみられず、クエン酸回路の酸化還元反応を触媒するIsocitrate DHとMDH活性は抑制された。これらのことから、酢酸を摂取してもそれがミトコンドリア中の活性酢酸、クエン酸やイソクエン酸になるものではなく、クエン酸回路に対する関与も少ないことが明らかになった。疲労回復効果について、食酢と同様のことが言い伝えられているクエン酸の摂取においてもミトコンドリア中のクエン酸の増加やクエン酸回路の活性化はみられないと考えられる。RVとKAで血液と肝臓中の乳酸は減少し、血液中のピルビン酸増加とLDHの抑制を認めたことから、RVとKAの疲労回復効果はクエン酸回路の活性化によるものではなく、生体内疲労物質とされる乳酸の生成抑制とピルビン酸への代謝促進による乳酸の除去作用であることが示された。

以上のことから、RVとKAを継続して摂取すれば易疲労性を改善し、高血糖や高脂血症を改善することで生活習慣病の一次予防に役立つことが示唆された。

文 献

- 1) 中山貞男：酢と健康—健康増進のための酢とその利用法，治療，74，1316—1317，1992.
- 2) 中山貞男，高木智史，奥村昌恵，他：ドキシソルビン誘発ネフローゼ症候群ラットの高脂血症に対する純玄米酢と純大麦酢の影響，薬理と臨床，7，1419—1425，1997.
- 3) 中山貞男，斎川真聰，山浦 卓，他：自然発症高血圧ラット(SHR)に対する新黒酢の影響，薬理と臨床，11，567—573，2001.
- 4) 小学館編，中薬大辞典第一巻，pp226—227，小学館，東京，1985.
- 5) 中山貞男，高木智史，古屋 実，他：アドリアマイシン誘導過酸化脂質形成に対する薤白の影

- 響, 薬理と臨床, 6, 1241-1246, 1996.
- 6) Bragdon, J.H.: Method for determination of total serum lipids. In Lipids and the Steroid Hormones in Clinical Medicine. Ed. By Sunderman, F.W., pp9-14, Lippincott, Philadelphia, Montreal, 1960.
- 7) Freedland, R.A.: Effect of progressive starvation on rat liver enzyme activities. J. Nutr., 91, 489-495, 1967.
- 8) Lee, L.P.K. and Friz, I.B.: Hepatic ketogenesis during development. Can. J. Biochem., 49, 599-605, 1971.
- 9) 西村正彦: 遺伝性糖尿病モデル動物/ 肥満, KK 系および KK-Ay マウス 日本臨床, 56, 708-713, 1998.
- 10) M. Okumura, K. Suzuki, K. Yamaura, et al.: Antidiabetic effects of Kampo medicines in a non-insulin dependent diabetes mellitus model using KK-Ay mice. J. Traditional Med., 18, 81-88, 2001.
- 11) 中山貞男, 能瀬真奈美, 和田久美子, 他: 遺伝的糖尿病マウスならびにスクロース誘発高脂血症ラットに対する玄米黒酢の影響. 昭和大学富士吉田教育部紀要, 2, 1-10, 2007.
- 12) 米本千春, 香田祐美子, 上中居和男, 他: 大豆オリゴ糖を発酵原料とした食酢のラット脂質代謝に及ぼす影響. 栄食誌, 48, 441-449, 1995.

Effects of rice vinegar and Kaihaku on hyperglycemia in KK-Ay mice and sucrose-cholesterol diet-induced hyperlipidemia rats.

Sadao NAKAYAMA¹⁾, Manami NOSE¹⁾, Kumiko WADA¹⁾,
Keisuke YAMAURA²⁾, Taku YAMAURA²⁾,
Masahiro INAGAKI³⁾ and Atsufumi MANABE⁴⁾

- 1) School of Nursing and Rehabilitation Sciences, Showa University
- 2) Shokusou Kagaku
- 3) Faculty of Arts and Sciences at Fujiyoshida, Showa University
- 4) School of Dentistry, Showa University

Abstract

The effects of rice vinegar (RV) and Kaihaku (KA) on serum glucose in KK-Ay mice and lipid metabolism in sucrose-cholesterol diet (SCD) -induced hyperlipidemia rats were investigated. RV and KA inhibited the increases of glucose, total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in serum of KK-Ay mice. RV at 0.5 ml/Kg and KA at 0.2 g/Kg inhibited the increases of serum glucose in SCD-fed rats. The increases of TC, free cholesterol and TG in serum and liver of SCD-fed rats were inhibited by the administration of RV, KA and RV+KA. The β -oxidation activities in SCD-fed rat liver were increased by the administration of RV. The lactic acid levels in blood and liver of SCD-fed rats decreased by the administration of RV, KA and KA+RV, which are considered to be closely related to the restoration of fatigue. These results demonstrate that RV and KA prevented the risk factor of life style diseases, such as hyperglycemia, and hyperlipidemia. Therefore, it suggests that the consecutive intake of RV and KA are useful for primary prevention in life style diseases.

Key Words: rice vinegar, Kaihaku, KK-Ay mice, hyperglycemia, hyperlipidemia