

原著論文

脂質異常症の家庭犬に対する樟芝の有効性の検討 Examination of efficacy of *Antrodia Camphorata* on the hyperlipidemic domestic dogs

加藤 明久¹⁾ 飯塚 晃²⁾ 小松 靖弘³⁾

1) D & C 獣医科クリニック、2) 日本薬科大学 臨床薬学教育センター

3) 北里大学 生命科学研究所 感染症研究室

Kato Akihisa¹⁾, Iizuka Akira²⁾, Komatsu Yasuhiro³⁾

1) D&C Veterinary Clinic, 2) Clinical Pharmacy Education Center, Nihon Pharmaceutical University

3) Laboratory of Infectious Diseases, Kitasato Institute for life science, Kitasato University

要 旨

動物病院を受診した家庭で飼育されているイヌ 58 匹について、血清生化学的に脂質代謝異常のある 7 例を抽出した。その 7 例に対し健康補助食品である樟芝粉末製剤を 5 日間与え、脂質代謝への影響を血清生化学的な面より検討したが、投与前後における検査値に変化は得られなかった。更に、その中の 1 例について 25 日間の追跡調査を行った結果、中性脂肪の値が投与終了後に 42% 減少していたことから、樟芝は中性脂質代謝に影響を与える可能性が推察された。今後、投与期間や投与量などの研究が必要と考えられた。

Abstract

We examined the blood biochemical test on 58 out-patient dogs which visited D&C Veterinary Clinic (Ushiku City, Ibaraki) for consultation. The seven cases were selected based on the reason that those dogs were suspected of disorder of lipid metabolism. Those seven dogs were treated with Sho-shi (*Antrodia Camphorata*) prescribed as health food supplement for investigating the efficacy of it on the lipid metabolism. As the result, we did not find any special changes in the laboratory test data in the seven dogs which were treated with the Sho-shi for consecutive five days. In one case, however, the serum triglyceride levels decreased about 42% after the follow-up survey for 2 weeks treatment of it. This suggested that Sho-shi might affect triglyceride metabolism potentially. It follows from these interesting results that further researches are requested in order to elucidate the dose and the administration period of it in the future.

* * *

Key words : dietary supplement, *Antrodia camphorata*, dogs, lipid metabolism, Triglyceride, hyperlipidemia

はじめに；

近年我が国において、家庭で飼育されているイヌやネコの脂質異常症や肥満が問題視されてきている。脂質異常症は動脈硬化、糖尿病などの生活習慣病の主因と考えられている。脂質異常症の臨床治療にはスタチンなど多くの薬物が使用されている。一般にキノコの脂質に対する報告は少ないが、数種のキノコには抗高脂血症作用が認められている¹⁾⁻⁷⁾。

樟芝はクスノキ科の学名 *Antrodia camphorata* (日本名ベニクスノキタケ) で台湾にのみ自生している多年生植物である。樟芝の薬理作用には、抗炎症⁸⁾、抗酸化^{11), 12)}、抗腫瘍活性^{13), 14)}、肝障害抑制作用^{15), 16)}などが報告されているが、脂質代謝に関する報告はない。そこで今回我々は、イヌの高脂血症治療において健康補助食品である樟芝の有効性を血清生化学的に検証することにした。

材料および方法：

樟芝培養菌糸体乾燥粉末（商品名：Hepakept 樟芝菌糸体加工食品）は株式会社代替医療研究機構（東京都中央区）より提供された。

最初に、日常的に動物病院を受診した家庭で飼育されているイヌ 58 例を無作為に選択し、脂質代謝異常を疑う症例を抽出するために常法により採血したヘパリン血を日立生化学自動分析装置（7020）を用いて血清生化学的検討を行った。

次に、上記血清生化学的検査結果から、58 例のうち血液生化学的に脂質代謝異常を疑う症例 7 例を抽出し、樟芝の脂質代謝に与える影響を検討した。樟芝は、300 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間内服し、樟芝投与前と投与後 5 日目に採血し、総コレステロール、中性脂肪、リン脂質の値を比較検討した。更に、脂

質代謝異常を疑う症例 7 例のうち、追跡調査が可能であった 1 例につき、上記 5 日間の投与試験とは別に、改めて樟芝末を 300 mg/kg で 1 日 1 回 7 日間内服させ、投与後 20 日までの総コレステロール、中性脂肪、リン脂質の経時的変化を検討した。

結果：

1) 血液生化学検査結果

試験に供した症例は、動物病院を受診したうち、無作為に抽出した家庭で飼育されているイヌ 58 例であった。Fig.1 に示す通り、犬種別ではミニチュア・ダックスフンドが 8 頭で最も多く、次いで雑種、シーズー各 7 頭であった。年齢別で見ると、平均 7.5 ± 3.84 歳であった。性別では、非不妊のオス・メスが全体の約 90% を占めていた。

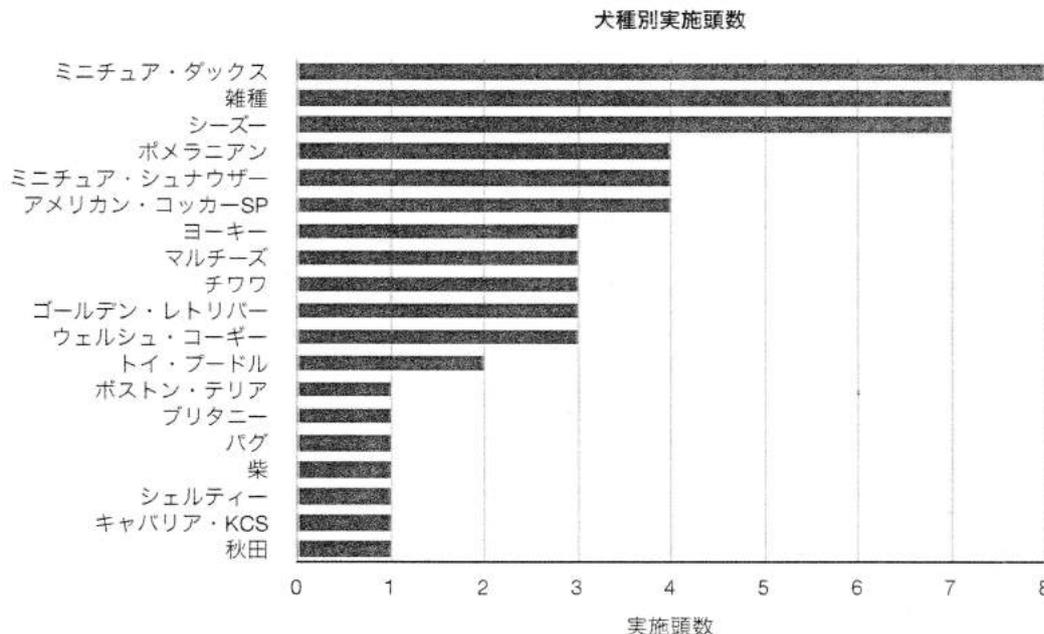


Fig.1 The number according to the kind of dogs offered for an examination.

58 症例をスクリーニングにかけ、その生化学検査値から脂質代謝異常を疑う症例を絞り込んだ。生化学試験結果を Table 1 に示した。

肝臓疾患を反映する ALT, AST, GGT などには特に高値を示す症例は見当たらなかった。一方、TG では 200 mg/dL を超える例が 58 例中 9 例 (15.5%)、PL では 300 mg/dL を超える例が 58 例中 50 例 (86.2%) であった。また、T-CHO においては、250 mg/dL を超えた例は 58 例中 29 例 (50.0%) であった。

2) 脂質異常症例における樟芝の投与試験結果

上記の結果から、TG 値、PL 値、T-CHO 値のいずれも正常範囲を逸脱した 10 例を脂質代謝異常の疑いありと判断した。そのうち、健康補助食品の投与試験に積極的であった 7 例を樟芝の投与試験の対象例として選択した。Table 2 にその一覧を示した。

樟芝の投与試験は上記 1) のスクリーニング調査とは別の日程で実施された。樟芝末は、300 mg/kg で 1 日 1 回、5 日間連続投与した。いずれの症例でも、樟芝投与開始日 (day 1) および投与最終日 (day 5)

Table 1 Results of Laboratory analysis on domestic dogs.

| 項目/血液生化学 | 結果 (n = 58) | |
|------------------------------------|-------------|--------|
| | 平均 | ±SD |
| 血糖値 (Glu mg/dL) | 104.79 | 157.81 |
| 総蛋白 (TP g/dL) | 6.35 | 0.75 |
| アルブミン (Ab g/dL) | 3.20 | 0.41 |
| グロブリン (Glb g/dL) | 3.15 | 0.34 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ALT/GPT IU/L) | 59.10 | 37.34 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ (AST/GOT IU/L) | 35.45 | 12.70 |
| アルカリフォスファターゼ (ALP IU/L) | 1.72 | 6.66 |
| ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (GGT IU/L) | 7.10 | 11.11 |
| 総ビリルビン (T-Bil mg/dL) | 0.01 | 0.06 |
| 総コレステロール (T-Cho mg/dL) | 277.26 | 128.27 |
| 中性脂肪 (TG mg/dL) | 127.21 | 117.12 |
| ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP IU/L) | 0.00 | 1.69 |
| リン脂質 (PL mg/dL) | 492.71 | 153.48 |
| 尿素窒素 (BUN mg/dL) | 18.81 | 0.65 |
| クレアチニン (Cre mg/dL) | 0.81 | 0.36 |
| 尿酸 (UA mg/dL) | 0.58 | 0.65 |
| クレアチニンキナーゼ (CPK IU/L) | 122.95 | 93.63 |
| 乳酸脱水素酵素 (LDH IU/L) | 87.47 | 78.58 |
| C反応性蛋白 (CRP mg/dL) | 0.02 | 0.04 |
| カリウム (K mEq/L) | 5.79 | 4.99 |
| ナトリウム (Na mEq/L) | 147.61 | 9.92 |
| クロール (Cl mEq/L) | 95.83 | 25.30 |

Table 2 The profiles of Sho-shi administered dogs.

| | sex | age | BCS | PL (mg/dL) | TCH (mg/dL) | TG (mg/dL) | Medical history |
|------------|-----|-----|-----|---------------|----------------|---------------|--------------------|
| TP-03045-1 | ♀ | 5 | 3 | 452 | 218 | 82 | NO |
| TP-03045-2 | ♀ | 4 | 3 | 460 | 272 | 104 | NO |
| TP-03045-3 | ♀ | 5 | 3 | 519 | 306 | 146 | NO |
| TP-03045-4 | ♀ | 5 | 3 | 583 | 319 | 331 | NO |
| DC-05541 | (♀) | 8 | 5 | 664 | 486 | 563 | Uterus empyema |
| DC-05950 | ♀ | 12 | 4 | 874 | 408 | 195 | NO |
| DC-00610 | ♀ | 4 | 3 | 763 | 520 | 268 | NO |
| Mean | | 6.1 | 3.4 | 587.0 | 361.6 | 241.3 | |
| SD | | 2.9 | 0.7 | 118.6 | 113.1 | 157.2 | |

(BCS:Body Condition Score)

DC-05541 dog: antifertility operation

Table 3 Effect of Sho-shi extracts on the serum lipid levels in dogs.

| | Day 0 | Day 5 |
|---------------|--------------|--------------|
| T-CHO (mg/dL) | 562.6 ± 37.1 | 583.4 ± 45.4 |
| TG (mg/dL) | 287.4 ± 42.2 | 313.3 ± 52.0 |
| PL (mg/dL) | 186.0 ± 72.6 | 246.7 ± 58.2 |

Sho-shi extracts were administered orally once a day for consecutive 5 days.
Each values represent the mean ± S.E. (N=7)

で常法により採血し、PL 値、T-Cho 値、TG 値をもって比較検討した。結果を Table 3 に示した。

樟芝 5 日間連続投与前後における血清脂質値に影響は見られなかった。

また、今回我々は、更なる追跡調査が可能だった症例 # DC-05541 について、前述の 5 日間投与とは別の日程で 7 日間の樟芝投与試験を行った。樟芝は 300 mg/kg で 1 日 1 回 7 日間内服した。投与前 5 日

目、投与開始日、投与後 7 日目、14 日目、20 日目における TG 値、PL 値、T-CHO 値の経時的変化を検討した。

結果を Fig. 2 に示した。PL 値および T-CHO 値に関しては樟芝投与後 7 日前前後及び経過観察中で顕著な変化はなかった。一方、TG 値は 7 日間の投与終了 2 週間後では投与終了時よりも約 42% 減少した。

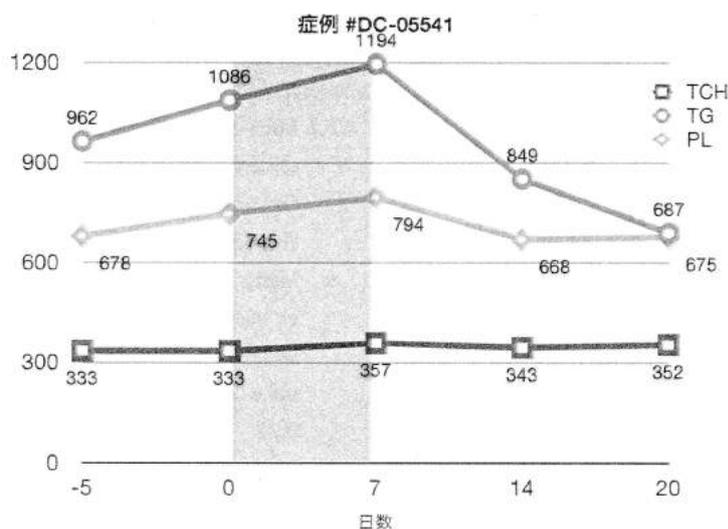


Fig.2 Effect on plasma lipid levels of the .sho-shi extract in No.DC00541 dog. Sho-shi extracts (300mg/kg) were administered orally once a day for consecutive 7 days.

考察；

ヒトにおける高脂血症は、コレステロール、中性脂肪などの血清濃度の上昇という問題以外に、動脈硬化症、脳血管障害、心血管などの血管病変の主要な因子と考えられている。また、高脂血症を呈す症例では肥満を伴う場合もあり、肝臓、腎臓における物質代謝機能に著しい障害を与えている可能性がある。更には、感染症を伴う場合などでは、免疫力が低下し生命全体に悪影響を与えることもある。^{17), 18)} 今回我々は、イヌの高脂血症治療における健康補助食品の樟芝の有効性に関する研究を最終目的とし、先ず、日常的に動物病院を受診したイヌを対象に、血液生化学検査により脂質代謝異常の症例を抽出した。試験に供されたイヌのうち、脂質に関する検査項目が高値を示した症例はそれぞれ中性脂肪 (TG) 値 200mg/dL 以上が 15.5%、リン脂質 (PL) 値 300mg/dL 以上が 86.2%、総コレステロール (T-CHO)

値 250mg/dL 以上が 50.0% であった。また、Table 2 の結果から、脂質代謝異常を疑い抽出した 7 例については、臨床的に太り過ぎ (BCS=4) あるいは肥満 (BCS=5) と判断できた例は 2 例であり、改めて太り過ぎあるいは肥満がそのまま脂質代謝異常の指標になるとは限らない事を示唆していた。

一方、我々が脂質代謝改善機能を期待して用いた健康補助食品である樟芝は台湾原産のキノコの 1 種で、様々な薬理作用が報告されている。Lin WC ら¹⁹⁾ は、2006 年にラットにおける四塩化炭素による肝障害に対する樟芝の有効性を報告している。それによれば、効果判定の指標として用いたプロトロンビン時間の短縮や、血漿中アルブミンの濃度の上昇などは、体重 1 kg 当たり、樟芝 1 g 投与群で有意な差があったとしている。また、Hsiao G ら²⁰⁾ は、HepG2 細胞を使った in vitro 試験およびラットにおける四塩化炭素による肝障害モデルを使って樟芝の

効果を検討しており、樟芝 250mg/kg から 1250mg/kg 投与群で濃度依存的に肝機能障害を抑制したとしている。

Song TY らは²¹⁾、樟芝により脂質の酸化が抑制される事を報告している、また、Yang HL ら²²⁾により、human low-density lipoproteins (LDL) の抗酸化作用も確認されている。今回我々は、肝機能改善作用を有する樟芝の脂質代謝への影響を期待して、その効果の検証を家庭で飼育されているイヌで試みたが、5日間の投与前後では有意な脂質代謝への影響は認められなかった。しかし、7日間の投与が可能であった症例の結果、投与終了2週間後の中性脂質の値が42%減少していたことから、樟芝は中静脂質代謝に影響を与える可能性が示唆された。生化学値は、採血時の環境、前回食事からの時間、品種、その個体の状態や持っている疾病など多くの要因により影響があると考えられる。今回我々は、このような環境因子は全く考慮せず試験に供される検体について、サンプリングを行った。樟芝投与後の中性脂質の変化は、生理的現象であるか否かも含め、投与量、投与回数、投与期間など考慮して、更なる研究を実施する事で、脂質代謝の改善効果が明らかにされるものと考えている。

謝辞

本研究は、日本伝統獣医学会研究助成金により、研究課題：イヌの高脂血症治療における漢方薬、健康補助食品の有効性に関する研究の一環として行われた。主旨をご理解頂き、快く試験に協力して頂いた多くのペットおよびそのオーナーに心より感謝申し上げます。

参考文献

1. Yoon KN, Lee JS, Kim HY, Lee KR, Shin PG, Cheong JC, Yoo YB, Alam N, Ha TM and Lee TS : Appraisal of antihyperlipidemic activities of *Lentinus lepideus* in hypercholesterolemic rats. *Micobiology* 39, 283-289, 2011.
2. Yoon KN, Alam N, Lee JS, Cho HJ, Kim HY, Shim MJ, Lee MW, Lee TS : Antihyperlipidemic effect of dietary *Lentinus edodes* on plasma, faces and hepatic tissues in hypercholesterolemic rats. *Micobiology* 39, 96-102, 2011.
3. Alam N, Yoon KN, Lee TS : Antihyperlipidemic activities of *Pleurotus ferulae* on biochemical and histological function in hypercholesterolemic rats. *J Res Med Sci* 16, 776-786, 2011.
4. Alam N, Yoo KN, Lee TS, Lee UY : Hyperlipidemic activities of dietary *Pleurotus ostreatus* in hypercholesterolemic rats. *Mycobiology* 39, 45-51, 2011.
5. Li H, Zhang M, Ma G : Hyperlipidemic effects of the polysaccharide from *Pholiota nameko*. *Nutrition* 26, 556-562, 2010.
6. Percario S, Odorizzi VF, Souza DR, Pinhel MA, Gennari JL, Gennari MS, Godoy MF : Edible mushroom *Agaricus sylvaticus* can prevent the onset of atheroma plaques in hypercholesterolemic rabbits. *Cell Mol Biol* 54, OL1055-1061, 2008.
7. Mori K, Kobayashi C, Tomita T, Inatomi, Ikeda M : Antiatherosclerotic effect of the edible mushrooms *Oleurtus eryngi* (Eringi), *Grifola frondosa* (Maitake), and *Hypsizygus marmoratus*. *Nutr Res* 28, 335-342, 2008.
8. Meng LM, Pai MH, Liu JJ, Yeh SL : Polysaccharides from extracts of *Antrodia camphorata* mycelia and fruiting bodies modulate inflammatory mediator expression in mice with polymicrobial sepsis. *Nutrition* 28, 942-949, 2012.
9. Lu ZM, Xu ZH : Action A contributes to anti-inflammatory effect of *Niuchangchih* (*Antrodia camphorata*). *Acta Pharmacol Sin* 32, 981-982, 2011.
10. Chien SC, Chen ML, Kuo HT, Tsai YC, Lin BF, Kuo YH : Anti-inflammatory activities of new succinic and maleic derivatives from the fruiting body of *Antrodia camphorata*. *J Agric Food Chem* 56, 7017-7022, 2008.
11. Hsiao G, Shen MY, Lin KH, Lan MH, Wu LY, Chuo DS, Lin CH, Su CH, Sheu JR : Antioxidative and hepatoprotective effects of *Antrodia camphorata* extract. *J Agric Food Chem* 51, 3302-3308, 2003.
12. Li SL, Huang ZN, Hsieh HH, Yu WC, Tzeng WY, Lee GY, Chen YP, Chang CY, Chuu JJ : The augmented anti-tumor effects of *Antrodia camphorata* co-fermented with Chinese medicinal herb in human hepatoma cells. *Am J Chin Med* 37, 771-783, 2009.
13. Lee YP, Tsai WC, Ko CJ, Rao YK, Yang CR, Chen DR, Yang MH, Yang MR, Yang CC, Tzeng YM : Anticancer effects of eleven triterpenoids from *Antrodia camphorata*. *Anticancer Res* 32, 2727-2734, 2012.
14. Hsueh YC, Chen SC, Chen HC, Liao JW, Yang HL : *Antrodia camphorata* inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Food Chem Toxicol* 46, 2680-2688, 2008.
15. Wu MT, Tzang BS, Chang YY, Chiu CH, Kang WY, Huang CH, Chen YC : Effects of *Antrodia camphorata* on alcohol clearance and antifibrosis in livers of rats

- continuously fed alcohol. *J Agric Food Chem*, 59, 4248-4254, 2011.
16. Lu M, Tao WY, Ao ZH, Zhang XM, Xu ZH : Further studies on the hepatoprotective effect on *Antrodia camphorata* in submerged culture on ethanol-induced acute liver injury in rats. *Nat Prod Res* 25, 684-695, 2011.
 17. Kim E, CFebrario M, Bao Y, Tolhust AT, Epstein JM, Cho S : CD36 in the periphery and brain synergizes in stroke injury in hyperlipidemia. *Ann Neurol* 71, 753-765, 2012.
 18. Sigel S, Bunk S, Meergans T, Doninger B, Stich K, Stulnig T, Derfler K, Hoffmann J, Deininger S, von Aulock S, Knapp S : Apolipoprotein B100 is a suppressor of *Staphylococcus aureus*-induced innate immune responses in humans and mice. *Eur J Immunol* 42, 2983-2989, 2012.
 19. Wen-Chuan Lin WC, Kuo SC, Lin WL, Fang HL, Wang BC : Filtrate of fermented mycelia from *Antrodia camphorata* reduces liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *World J Gastroenterol* 12, 2369-2374, 2006.
 20. Hsiao G, Shen MY, Lin KH, Lan MH, Wu LY, Chou DS, Lin CH, Su CH, Sheu JR : Antioxidative and hepatoprotective effects of *Antrodia camphorata* extract. *J Agric Food Chem* 51, 3302-3308, 2003.
 21. Song TY, Yen GC : Protective effects of fermented filtrate from *Antrodia camphorata* in submerged culture against CCl₄-induced hepatic toxicity in rats. *J Agric Food Chem* 51, 1571-1577, 2003.
 22. Yang HL, Hseu YC, Chen JY, Yech YJ, Lu FJ, Wang HH, Lin PS, Wang BC : *Antrodia camphorata* in submerged culture protects low density lipoproteins against oxidative modification. *Am J Chin Med* 34, 217-231, 2006.