

平成24年2月

# 王心慧 学位論文審査要旨

主 査 村 脇 義 和

副主査 渡 邊 達 生

同 長谷川 純 一

## 主論文

Effects of hesperidin on the progression of hypercholesterolemia and fatty liver induced by high-cholesterol diet in rats

(高コレステロール食によるラットの高脂血症および脂肪肝の進展に対するヘスペリジンの効果)

(著者：王心慧、長谷川純一、北村福之、王中志、松田明子、篠田和香、三浦典正、木村宏二)

平成23年 Journal of Pharmacological Sciences 117巻 129頁～138頁

# 学 位 論 文 要 旨

Effects of hesperidin on the progression of hypercholesterolemia and fatty liver induced by high-cholesterol diet in rats

(高コレステロール食によるラットの高脂血症および脂肪肝の進展に対するヘスペリジンの効果)

健胃作用を持つ漢方薬原料である陳皮の有効成分ヘスペリジンは、脂質代謝改善作用などが報告されている。本研究はラットに高コレステロール飼料を与えることにより発症する高脂血症ならびに脂肪肝に対し、ヘスペリジンが抑制効果を示すか否かを検討した。

## 方 法

実験には8週齢の雄性ラット60匹を用い、15匹ずつ4群に分けた：①コントロール群（標準食餌）、②ヘスペリジン群（標準食餌+0.08%ヘスペリジン）、③高コレステロール群（標準食餌+2%コレステロール）④高コレステロール+ヘスペリジン群（高コレステロール食+0.08%ヘスペリジン）。各群のラットには1から15までの番号をつけた。実験開始時から毎週体重、心拍数、血圧を計測した。各群の5匹ずつ番号順に4週、8週、12週飼育後麻酔下に採血し、肝、腎臓周囲脂肪組織を摘出した。また飼育終了直前に代謝ケージでの糞の採取も行った。肝、腎臓周囲脂肪組織の脂質代謝関連蛋白であるRBP（レチノール結合蛋白）、C-FABP（皮膚型脂肪酸結合蛋白質）、H-FABP（心臓由来脂肪酸結合蛋白）の各mRNAをリアルタイムPCRで計測した。血清脂質(triglyceride、cholesterol、HDL-C、LDL-C)はオートアナライザーで測定した。また糞のcholesterol濃度と血清中のcholesterol、lathosterol、campesterol、 $\beta$ -sitosterolはgas chromatographyで計測した。血清のレチノール結合蛋白4 (RBP4)はELISAで測定した。

## 結 果

コントロール群と比較して、高コレステロール群は体重、肝臓重量と血清cholesterol値が上昇しただけでなく、肝臓の脂肪変性（脂肪肝）も誘発した。高コレステロール群と比較して高コレステロール+ヘスペリジン群ではcholesterolとtriglyceride、LDL-CとRBP4濃度が減少し、脂肪組織と肝臓の重量増加の抑制がみられるとともに、脂肪肝の程度も減弱した。更に、ヘスペリジンは高コレステロール群で見られる肝臓と脂肪組織中の脂質代謝関連蛋白のmRNA発現の変動を減弱させた。

また、高コレステロール群と比較して高コレステロール+ヘスペリジン投与群において血清中 cholesterol とコレステロール合成マーカー (lathosterol) ならびに吸収のバイオマーカー (campesterol、 $\beta$ -sitosterol) は低く、糞便中の cholesterol 濃度は高かった。

## 考 察

血清ならびに糞便中のコレステロール吸収と排泄マーカーの結果より、ヘスペリジンの脂質代謝改善ならびに脂肪肝の進展抑制効果は、食餌中のコレステロール吸収抑制と肝での合成抑制によることが示唆された。今回の食餌中ヘスペリジン濃度はかなり高いものであり、サプリメントとして摂取した場合の臨床的効果については更なる検討が必要である。

## 結 論

ヘスペリジンはコレステロールの吸収ならびに合成抑制作用を有し、高コレステロール食による高脂血症ならびに脂肪肝への進展を抑制する可能性がある。