

〔原著論文〕

3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) 投与ラットにおける酸化ストレス ならびに心機能低下に対するタマネギとイチョウ葉エキスの効果

井澤 弘美¹⁾ 細谷 順子²⁾ 井関 恭子²⁾ 鈴木 明³⁾
菅沼 大行⁴⁾ 稲熊 隆博⁴⁾ 嵯峨井 勝¹⁾

The effect of onion and *Ginkgo biloba* extract for oxidative stress and cardiac dysfunction on 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) administered rats.

Hiromi Izawa¹⁾ Junko Hosoya²⁾ Kyoko Iseki²⁾ Akira Suzuki³⁾
Hiroyuki Suganuma⁴⁾ Takahiro Inakuma⁴⁾ and Masaru Sagai¹⁾

Abstract

While 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) is being used as a therapeutic agent for AIDS, it induces oxidative stress in the heart and reduces cardiac function. The present study thus examined whether reduced cardiac function associated with AZT administration can be ameliorated by ingesting antioxidant foods such as onion and *Ginkgo biloba* extract. In order to facilitate induction of oxidative stress, male Fischer-F344 rats were given a high fat (12%) diet (HF) from 2- to 12-months-old. A HF including either 0.5% lyophilized onion powder (HF+O) or 0.2% *Ginkgo biloba* extract (HF+G) was then given to the rats. Furthermore, from 17.5-months-old, AZT 40 mg/kg/day was administered for 2 weeks. Electrocardiography (ECG) was performed 3 days after the final administration. The rats were euthanized and levels of cardiac lipid peroxide (LPO) and glutathione were measured. Serum lipid components, which are closely related to cardiac function, were measured at the same time. The results were as follows: 1) ECG showed no significant difference between diet groups, although cardiac function tended to be lower for rats with AZT than for rats without. 2) Levels of cardiac LPO and glutathione for the HF group were unchanged by AZT administration. However, glutathione levels were significantly higher for the HF+O group with AZT than for the HF+O group without AZT, suggesting that onion suppresses oxidative stress. 3) Levels of plasma total cholesterol (T-Ch), HDL-cholesterol (HDL-Ch), LDL-cholesterol (LDL-Ch) and lipid peroxide (LPO) were significantly higher for the HF group with AZT than for the HF group without AZT. However, compared to the HF group with AZT, T-Ch, LDL-Ch and Atherogenic Index (AI) were lower for the HF+G group with AZT. These findings suggest that onion is effective against cardiac oxidative stress, and *Ginkgo biloba* extract is effective in preventing changes to serum lipid components associated with AZT.

(J.Aomori Univ.Health Welf.6(2): 109-118, 2004)

1) 青森県立保健大学健康科学部

Division of Human Sciences, Faculty of Health Sciences, Aomori University of Health and Welfare

2) 筑波大学大学院環境科学研究科

Graduate School of Environmental Sciences, University of Tsukuba

3) 独立行政法人国立環境研究所毒性影響評価研究チーム

Research Team for Health Effects of Air Pollutants, National Institute of Environmental Studies

4) カゴメ株式会社総合研究所バイオジェニック研究部

Research Institute, Kagome Co., Ltd.

キーワード：3'-azido-3'-deoxythymidine, AZT, 心臓, 酸化ストレス, タマネギ, イチョウ葉エキス
Key words: 3'-azido-3'-deoxythymidine, AZT, onion, *Ginkgo Biloba* Extract, oxidative stress, cardiac dysfunction

要旨

3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) は、エイズの治療薬として用いられているが、心臓等に酸化ストレスを引き起こして心機能を低下させる。そこで、AZTの副作用である心機能の低下を抗酸化食品であるタマネギやイチョウ葉エキスを摂取することで抑制することが可能かどうかを調べた。

酸化ストレスを引き起こしやすくするために Fischer-F344 系雄性ラットに脂肪分12%の高脂肪食 (High fat diet: HF) を2ヶ月齢から与え12ヶ月齢まで飼育した。その後 HF に、0.5% タマネギ凍結乾燥粉末 (HF+Onion: HF+O) または 0.2% イチョウ葉エキス (HF+*Ginkgo biloba* extract: HF+G) を含む各飼料を摂取させた。そして17.5ヶ月齢から1日1回2週にわたって AZT を投与 (40mg/kg) した。最終投与3日後に心電図検査を行い、その後屠殺、解剖して心臓の過酸化脂質 (Lipid Peroxide: LPO) 及びグルタチオン濃度を調べた。同時に心機能と関連が深い血中脂質成分も調べた。

その結果、①心電図では各群とも AZT 投与群は非投与群と比べて心機能の低下が見られたが、各食餌間に有意な差は見られなかった。②心臓の LPO やグルタチオンの濃度は HF 群では AZT 投与をしても変化は見られなかった。しかしながら、AZT を投与した HF+O 群では、非投与 HF+O 群と比べてグルタチオン濃度が有意に増加し、酸化ストレスを低下させていることが示唆された。③AZT を投与した HF 群は、非投与 HF 群より血中総コレステロール (T-Ch), HDL-コレステロール (HDL-Ch), LDL-コレステロール (LDL-Ch) および過酸化脂質 (LPO) 濃度が増加した。しかしながら AZT を投与した HF+G 群は AZT を投与した HF 群と比べて、T-Ch, LDL-Ch および動脈硬化指数が改善していた。

以上の結果から、AZT 投与による心臓の酸化ストレスに対してはタマネギが、血中脂質成分の変化に対してはイチョウ葉エキスがそれぞれ有効であることが示唆された。

はじめに

3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) は広くエイズの治療薬として用いられている薬物で、エイズウイルスの逆転写を阻害する作用を持っている^{1,2)}。しかし、長期の AZT 治療では副作用の一つとして心筋症が起こり心機能を低下させる³⁾。そのメカニズムは必ずしも明らかではないが、ヒトにおいては、AZT 投与により増加

する酸化ストレスが心機能を低下させる因子の一つと考えられている³⁾。AZT はエイズウイルスの逆転写酵素の阻害だけでなく、ミトコンドリア DNA の転写も阻害し⁴⁾、電子伝達系の複合体 I、III の合成をも阻害する⁵⁾。電子伝達系の複合体 I、III の合成阻害により、細胞内で活性酸素種が増加し、酸化ストレスが増加する⁵⁾。活性酸素種の発生が増加すると、脂質の過酸化反応により膜の損傷が進み、ミトコンドリアが損傷を受け^{4,6-8)}、エネルギー供給低下を引き起こす⁶⁾ことがマウスやラットを用いた研究で明らかになった。このような反応が心臓で起これば、心臓内の酸化ストレスが増加し、ミトコンドリアからのエネルギー供給が低下し、心筋症等による心機能の低下が生じるのではないかと考えられている。AZT 投与による心臓内での酸化ストレスの増加は、過酸化脂質やカルボニルタンパク質の増加、還元型グルタチオン量の低下、酸化型グルタチオン量の増加等として報告されている^{6,7)}。さらに、電子顕微鏡観察による心筋細胞のミトコンドリアの形態異常^{4,6,8)}や心電図異常⁶⁾が確認されており、AZT 投与による酸化ストレスの増加は AZT 治療を受けている患者にとって深刻な問題である。

この AZT 投与により増加する酸化ストレスを抗酸化物質であるビタミン C、E が低下させるというマウスを用いた研究はすでに行われている⁷⁾。しかし、食品の長期摂取により AZT の酸化ストレスを抑制するかどうかを調べた研究はほとんど行われていない。筆者らの先の研究⁹⁾では、高脂肪長期摂取によって酸化ストレスを付加したラットにおいて、タマネギとイチョウ葉エキス (*Ginkgo biloba* Extract: GBE) およびフラボノイド類であるケルセチンの効果を検討したところ、血中脂質成分の変化や心電図の変化に対してタマネギが最も効果的であった。

そこで本研究では、高脂肪食を長期間摂取させたモデル動物に、AZT を投与した場合に、タマネギや GBE の長期摂取が心機能低下や血中脂質成分の変化を改善する効果があるかどうかを検討した。

実験材料および方法

1. 動物

日本クレア株式会社 (東京) より4週齢の Fischer-F344 雄性ラットを48匹購入した。3週間馴化飼育してからランダムに1群8匹ずつ6群に分けた。飼育環境は先の研究⁹⁾と同様に行った。なお、本研究は「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」(昭和55年3月総理府告

示第6号)を遵守して行った。

2. 飼料の調製

普通脂肪食 (Basal fat diet: BF) には日本クレア株式会社製 CE-2 型固形飼料を用いた。本飼料には 4 % の脂肪分が含まれている。高脂肪食 (High Fat diet: HF) は BF に大豆油を 8 % 添加して最終的に 12% 脂肪に調製した。HF にタマネギ粉末を 0.5% 添加して調製した高脂肪 + タマネギ食 (High Fat diet+Onion: HF+O) および HF に GBE を 0.2% 添加して調製した高脂肪 + GBE 食 (High Fat diet+GBE: HF+G) は日本クレア株式会社にて作成した。タマネギと GBE の飼料への配合割合は、先の研究⁹⁾を参考にした。なお、高脂肪食を採用した理由は、最近の日本人の脂肪エネルギー摂取率に近づけること、生体内の酸化ストレスを高め、高コレステロール血症などを起こしやすいモデルとすることなどのためである。

3. 試薬

AZT は Sigma 社より購入した。タマネギ粉末は市販

黄色タマネギを粉碎後、凍結乾燥したもの (カゴメ食品株式会社中央研究所にて作成) を用いた。GBE は日本グリーンウェブ社 (東京) より購入した。

4. 各飼料の投与と飼育期間および AZT 投与

群分けと実験スキームを Fig.1 に示した。動物は各群とも 8 匹とした。各群とも、2 ヶ月 (2 M) 齢まで CE-2 を与えた。その後 HF 群は、2 M 齢から HF 食を与えた。HF+O 群と HF+G 群は、2 M 齢から 12 M 齢まで HF 食を与え、その後それぞれに HF+O 食、HF+G 食を与えた。各群をさらに 2 群に分け、AZT 投与群と非投与群とした。AZT 投与は Szabados ら⁶⁾に従い、17.5 M 齢時に 40 mg/kg 体重を 1 日 1 回 2 週間続けて腹腔内投与した。非投与群には生理食塩水のみを投与した。

解剖は AZT 投与最終日から 3 日後に行った。24 時間絶食後にジエチルエーテル麻酔下で頸動脈より採血して屠殺した。採血はヘパリン存在下で行い、血漿を分離し、測定時まで -20℃ に保存した。心臓の摘出は、開胸して右心室からリン酸緩衝生理食塩水 (PBS、pH7.4) にて

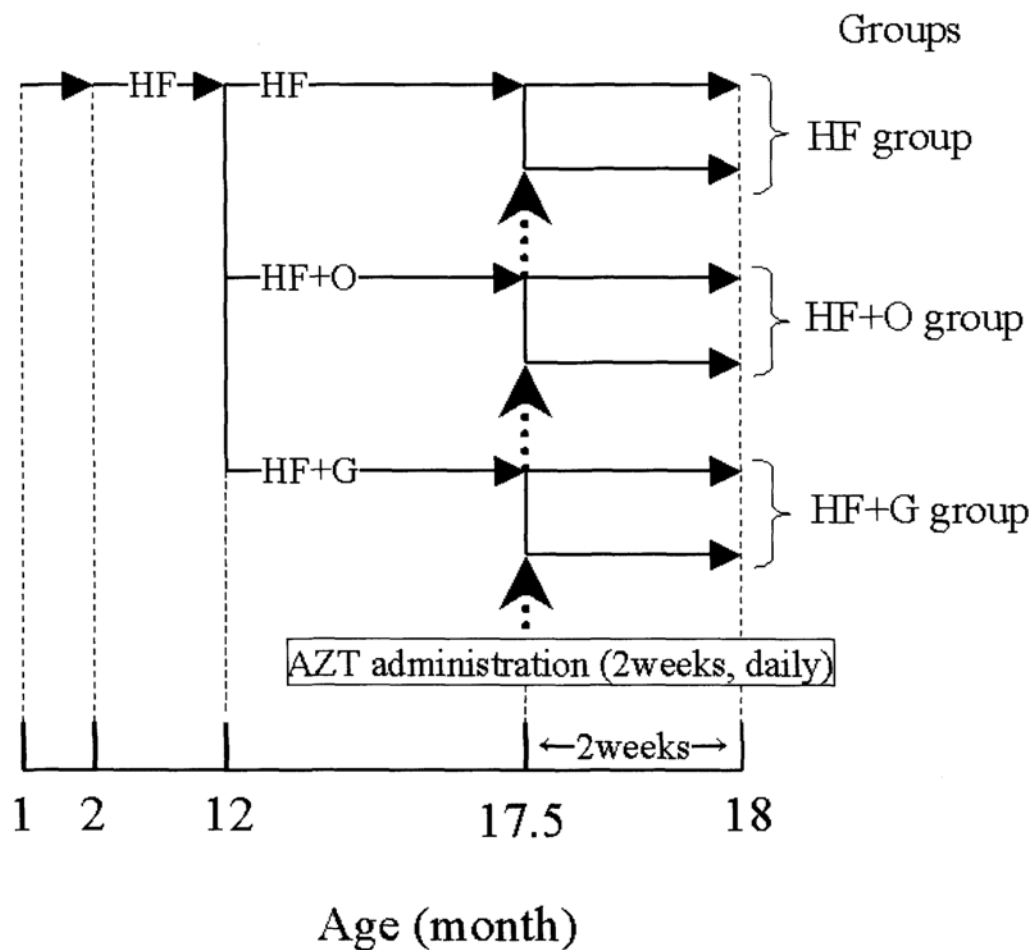


Fig.1. Groups of the diet.

High Fat diet (HF) group was given a HF (12% fat) from 2 month age (2M). HF+Onion (HF+O) and HF+GBE (HF+G) were given a HF from 2M to 12M, and given HF+0.5% onion powder and HF+0.2% GBE from 12M respectively. AZT (40mg/kg i.p.) was administered to HF, HF+O and HF+G groups once a day for last 2 weeks.

還流を行った後に行った。摘出した心臓は、重量を計測して分析まで-80℃で保存した。

5. 血漿脂質成分、心臓の過酸化脂質と還元型グルタチオンおよび心電図の測定

血漿中の総コレステロール (T-Ch)、HDL-コレステロール (HDL-Ch) および過酸化脂質 (LPO) の測定は和光純薬工業 (株) 製のトリグリセライド G-テストワコー、コレステロール C-テストワコー、HDL-コレステロール-テストワコー、過酸化脂質-テストワコーを用いて行った。また、血漿中 LDL-コレステロール (LDL-Ch) 値は Friedewald の関係式¹⁰⁾ ①より算出した。動脈硬化指数 (Atherogenic Index; AI) 値は関係式¹¹⁾ ②より算出した。

LDL-Ch (mg/dl) =

$T-Ch (mg/dl) - HDL-Ch (mg/dl) - 1/5 TG (mg/dl)$
 ... ①

AI =

$(T-Ch (mg/dl) - HDL-Ch (mg/dl)) / HDL-Ch (mg/dl)$
 ... ②

心臓の酸化ストレス指標として過酸化脂質 (LPO)、還元型グルタチオン (GSH) およびタンパク質の定量は、

それぞれ Ohkawa らの方法¹²⁾、Tietze らの方法¹³⁾ および Bradford の方法¹⁴⁾ に従って行った。

心電図測定は AZT 投与群にのみ行い、AZT 投与直前、連続投与 1 週間目および 2 週間目に先の研究⁹⁾ と同様に測定した。

6. 統計処理

2 群間の有意差検定は t 検定で、3 群以上の有意差検定は一因子分散分析 (ANOVA) で行った。解析には統計解析プログラム Excel (マイクロソフト社) および Excel 統計 Ver.5.0 (エスミ社) を用いた。

結果

1. AZT 投与による血漿中の脂質関連指標の変化に対する抗酸化性食品摂取の効果

17.5M 齢ラットに AZT を 2 週間連続投与した後に測定した血漿中 T-Ch、HDL-Ch、LDL-Ch、AI および LPO 値を Fig.2 に示した。

T-Ch (Fig.2A) は、対照群内の HF 群、HF+O 群および HF+G 群間に変化は見られなかった。一方 AZT 投与群では、HF 群、HF+O 群および HF+G 群の各対照群に比べて HF 群と HF+O 群が有意に高い値を示した。AZT

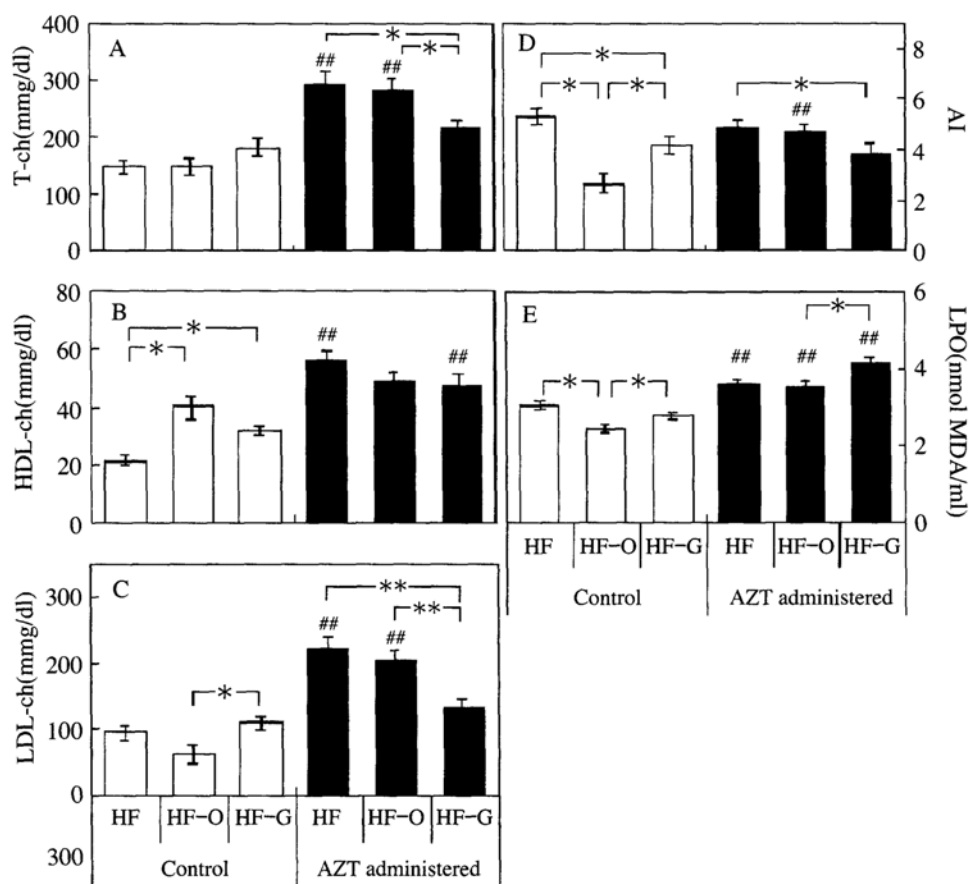


Fig.2. Effect of onion and GBE on 18M rat blood plasmas by the AZT administration.

Values are means ± S.E. n=5 to 8. * p<0.05. ** p<0.01. ## p<0.01 vs control group fed same diet.

投与群内ではHF+G群がほかの群と比べて有意に低く、対照群に近い値を示し、GBEに総コレステロール低下作用が認められた。

HDL-Ch (Fig.2B)は、対照群内では、HF+O群とHF+G群がHF群より有意に高い値を示した。AZT投与群では、これら各々の対照群と比べてHF群とHF+G群で有意に高い値を示し、HF+O群も高い傾向を示したが有意差は認められなかった。また、AZT投与群内でも有意差は認められなかった。

LDL-Ch (Fig.2C)は、対照群内ではHF+O群で低下傾向を示し、HF+G群との間には有意差が認められた。しかし、HF群との間には有意差は認められなかった。AZT投与群では、これら各々の対照群と比べてHF群とHF+O群が有意に高い値を示した。AZT投与群内ではHF+G群が他の群と比べて有意に低く、対照群に近い値を示した。

動脈硬化指数 (AI, Fig.2D)は、対照群内HF+O群で顕著に低下し、HF+G群でも有意に低下していた。AZT

投与群では、各々の対照群と比べてHF+O群が有意に高い値になったが、対照群のHF群、HF+O群とほぼ同じレベルであった。AZT投与群内ではHF+G群がHF群と比べて有意に低く、対照群の値に近い値を示した。

LPO (Fig. 2E)は、対照群内ではHF+O群が他の2群より有意に低い値を示した。AZT投与群では、対照群と比べてすべての群で有意に高い値を示した。AZT投与群内ではHF+G群がHF+O群と比べて有意に高い値を示した。

2. AZT投与による心臓中LPOおよびGSH濃度に及ぼすタマネギとGBEの効果

AZTの2週間連続投与後、18M齢のHF群、HF+O群およびHF+G群のラットの心臓中LPOおよびGSHの結果をFig.3に示した。

心臓中のLPO (Fig.3A)は対照群のHF+O群が他の2群より低下傾向を示していたが有意差はなく、これら各々の対照群とAZT投与群の間、ならびにAZT投与群内でも有意差は認められなかった。

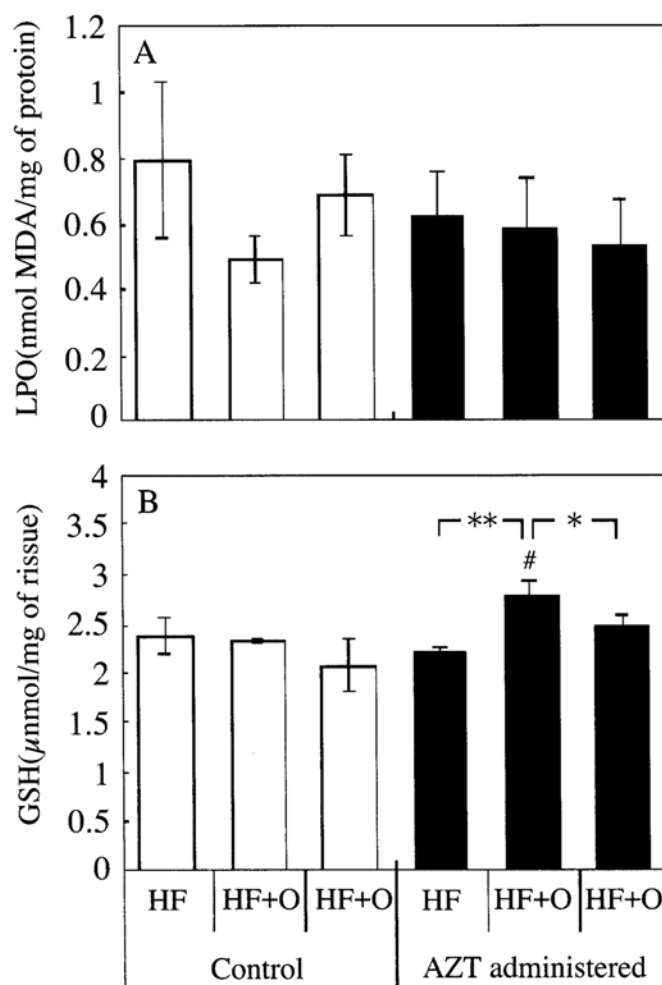


Fig.3. Effect of onion and GBE on lipid peroxide (A) and GSH (B) in 18M rat hearts by the AZT administration. Values are means \pm S.E. n=6 to 8. * $p<0.05$. ** $p<0.01$. # $p<0.01$ vs control group fed same diet.

心臓中のG S H (Fig.3B) は対照群内ではまったく有意な違いは認められなかった。一方、A Z T投与群ではこれら各々の対照群とHF+O群が有意に高い値を示した。また、A Z T投与群内でも、HF+O群が他の2群より有意に高い値を示した。

3. A Z T投与による心電図の変化に対するタマネギとG B Eの改善効果

A Z T連続投与1週間目および2週間目のHF群、HF+O群およびHF+G群のラットの心電図の結果をFig.4に示した。

心拍数 (Fig.4A) は、A Z T投与直前にはHF群に比べてHF + O群とHF+G群で有意に高い値を示していた。しかし、A Z T投与1週間目、2週間目とも3群間ではほとんど同じ値でやや増加する傾向を示した。

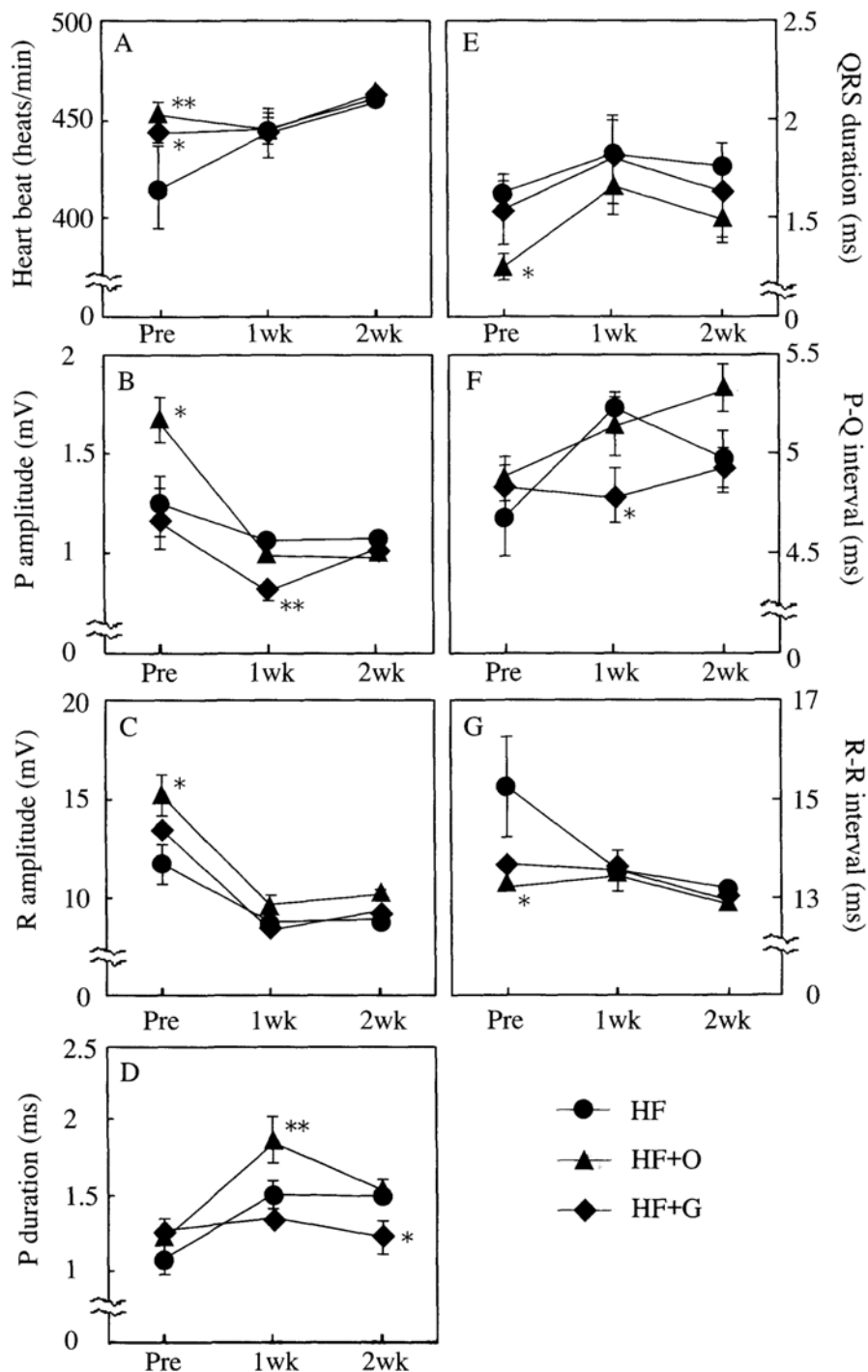


Fig.4. Effect of onion and GBE on electrocardiograms of 18M rats by AZT administration.

Values are means ± S.E. n=6 to 8. * p<0.05 and ** p<0.01 vs HF group.

Pre; AZT pre-administered. 1wk ; AZT administrated for 1 week. 2wk ; AZT administrated for 2weeks.

電位P (Fig.4B) は、A Z T投与直前にはHF+O群が他の2群よりも有意に高い値を示していた。その後、A Z T投与1週間目では3群ともA Z T投与前と比べて低下し、HF+O群とHF+G群では有意差が認められた。更に3群間ではHF+G群がHF群と比べて有意に低い値を示した。2週間目ではほとんど変化がなくなり、3群ともほぼ同じ値を示した。

電位R (Fig.4C) は、A Z T投与直前にはHF+O群が他の2群よりも有意に高い値を示していた。その後、A Z T投与1週間目では3群ともA Z T投与前の各群と比べて有意に低下したがほぼ同じ値を示した。2週間目では1週間目とほとんど変化がなかった。

持続時間P (Fig.4D) は、A Z T投与直前には3群ともほぼ同じ長さであった。A Z T投与1週間目ではHF群とHF+O群でA Z T投与直前と比べて有意に長くなり、更に3群間ではHF+O群が他の2群と比べて有意に延長した。しかし、2週間目にはHF+O群の値が短縮してHF群とほぼ同じ長さを示し、HF+G群が他の群と比べて有意に短縮してA Z T投与前に近い値を示した。

持続時間QRS (Fig.4E) は、A Z T投与開始直前にはHF+O群が他の2群よりも有意に短い値を示していた。A Z T投与1週間目ではHF+G群がA Z T投与直前と比べて有意に延長し、3群ともほぼ同じ長さを示した。2週間目でも3群ともほぼ同じ長さとなり、3群間に有意差は認められなかった。

P-Q間隔 (Fig.4F) は、A Z T投与直前には3群間に有意差は認められなかった。A Z T投与1週間目ではHF群がA Z T投与直前に比べて有意に延長していた。2週間目ではHF群とHF+G群がほぼ同じ間隔になったのに対し、HF+O群は他の2群と比べてA Z T投与後の時間に依存して延長傾向を示した。

R-R間隔 (Fig.4G) は、A Z T投与直前にはHF+O群がHF群と比べて有意に短い値を示した。A Z T投与1週間目ではHF群が短縮し3群ともほぼ同じ間隔となり、2週間目でも3群ともほぼ同じ間隔を示した。

考察

本研究は、近年の生活習慣病のリスク因子としての高脂肪食摂取による血漿脂質成分の増加、ならびに酸化ストレスを受けた場合の脂質成分の変化と心機能の低下を予防しうる食事性抗酸化成分の検討を目的とした。そのため、生体に酸化ストレスを起こす薬剤としてA Z Tを選んで実験を行った。その結果、A Z T投与によるHF群でのT-Ch、HDL-ChおよびLDL-ChがA Z Tを投与していない対照群に比べて有意に高い値を示していた。これはA Z Tが肝毒性を引き起こし¹⁵⁾、肝機能のひとつであるコレステロール代謝能の異常を引き起こしたためで

はないかと考えられる。A Z Tによる肝毒性とそれによるT-Ch、HDL-ChおよびLDL-Chの上昇についての解明には、更なる研究が必要である。血漿中のコレステロール値が増加すると血液の粘性が増すので¹⁶⁾、心臓への負荷が増大する。よって、A Z T投与による血漿中コレステロール増加も心機能低下要因の一つと考えられる。

このようなコレステロール増加を食事性因子で抑制することができれば生活習慣病の一次予防として非常に有益である。こうした意味から、抗酸化性食事成分の効果を検討した。その結果、対照群内のHF+O群はHF群と比べて有意なHDL-Chの増加、A Iの低下およびL P Oの減少が認められた。また、HF+G群でもHF群と比べてHDL-Chの有意な増加、A Iの減少が認められたがHF+O群ほどではなかった。これらのことから、GBEよりもタマネギの方が、高脂肪食による血漿脂質成分の変化に対して有効であることが示された。

次に、A Z Tを用いて酸化ストレス下での食事成分の酸化ストレス予防効果を検討した。その結果、A Z Tを投与したHF+O群では同じくA Z Tを投与したHF群に比べて、T-Ch、HDL-Ch、LDL-Ch、A Iの改善効果は見られなかった。このことから、A Z T投与のような強い酸化ストレス下ではタマネギによるコレステロール代謝改善効果は期待できないことが示された。A Z Tを投与したHF+G群では、A Z T投与HF群に比べてT-Ch、LDL-ChおよびA Iに有意な減少が認められた。タマネギとGBEに共通の成分の一つにフラボノイド類があるが、GBEにはギンゴライドやピロバライドといった特有のテルペン類も含まれており、それらが血流を良くして血栓を予防する効果があることが知られている¹⁷⁾。本実験の結果から、GBE特有の物質がA Z Tによる急激な肝細胞の障害を防御するように働いて、コレステロール代謝が改善されてLDL-Chが減少し、T-ChやA Iが改善したと考えられた。しかし、どの物質が効果を発揮したのかを言及することはできなかった。

血漿中のL P Oは対照群内ではタマネギ摂取により有意に低下した。このことから、タマネギは抗酸化効果があったことが示された。また、A Z T投与によりL P Oが各々の対照群と比べて3群とも有意に高い値を示した。このことから、血漿中ではA Z T投与により酸化ストレスが増加していたことが示された。A Z T投与群内ではHF+O群がHF群とほとんど同じ値を示していた。更にHF+G群でHF+O群と比べて有意にL P Oの増加が示された。この事はA Z Tによる酸化ストレスに対して、タマネギは抗酸化効果を示さなかったことと、GBEは負の影響を示したことが考えられた。これらの原因については本研究では明らかにされなかった。

次に、A Z T投与による心臓中L P OおよびG S Hの

変化と抗酸化性食品摂取による改善効果について見てみる。A Z T投与により増加する酸化ストレスをビタミンC、Eの摂取により低下させることが知られている⁷⁾。一方、本実験の17.5M齢ラットへのA Z Tの投与では、心臓におけるL P Oの有意な増加は見られなかった。しかし、A Z Tを投与したHF+O群においてG S Hが、A Z Tを投与していない群や投与した他の2群と比べて有意に高い値を示していた。タマネギには、多くの含硫化合物が含まれている¹⁸⁾ので、A Z Tによる強い酸化ストレスに対して、この含硫化合物がG S H合成に利用されているのかも知れない。

次に、A Z T投与時の心電図変化と抗酸化性食品摂取によるその改善効果について見てみる。A Z T投与により、すべての群で電位Rと電位Pの有意な低下が認められた。P波とR波はそれぞれ心房と心室の活動電位を表し、その振幅と持続時間はそれぞれの心筋繊維の状態を反映する。HF+O群およびHF+G群は、HF群に類似した心電図であったことから、タマネギやG B Eの摂取では心電図学的に有効な結果は認められなかった。したがって、心筋において何らかの原因で障害がおり、エネルギー供給が低下したために起こった現象ではないかと考えられた。しかし、心臓のL P OはA Z T投与群内では有意な差はなく、心臓のG S HでもHF+O群が他の2群と比べて有意に増加したので、心筋の障害の原因は心臓中の酸化ストレスの増加である可能性は極めて低いことが考えられた。

本研究では10ヶ月間高脂肪食を摂取させて生活習慣病のリスクを高めさせ、その後にタマネギやイチヨウ葉エキスを併用させてこれらの食品の効果を検討し、更にA Z Tによる心機能の低下に対しても検討した。これは、ヒトにおいては幼年～青年期に高脂肪食を摂取して生活習慣病のリスクが十分に高まった状態になった後で、中年期からこれまでの高脂肪食を変えることなく、タマネギやイチヨウ葉エキスを摂取した場合に相当する。更に心臓に酸化ストレスが惹起して心機能が低下したときも加えて想定した。その結果、高脂肪食が原因で引き起こされる血中脂質成分変化や心機能の低下に対してはタマネギが有効であり、A Z Tによる酸化ストレスでの血中脂質成分変化に対してはイチヨウ葉エキ스가有効であった。よって幼年期からの乱れた食生活による生活習慣病に対して、薬剤ではなく食品であるタマネギやイチヨウ葉エキ스가有効である可能性が示唆された。しかしながら、幼年期から食生活に注意して生活習慣病のリスクを高めない努力をしなければならないのは当然のことである。

まとめ

高脂肪食を長期摂取させたモデル動物に、酸化ストレスを加える試薬として3'-azido-3'-deoxythymidine (A Z T)を投与した場合に、タマネギやイチヨウ葉エキス(G B E)の長期摂取が血中脂質成分の変化や酸化ストレスの抑制に効果があるかどうかを検討した。

その結果、高脂肪食摂取による血漿脂質成分の変化に対して、タマネギがH D L-C h、動脈硬化指数(Atherogenic Index; AI)およびL P Oを改善する効果を示した。一方A Z T投与による血漿脂質成分の変化に対して、G B EがT-Ch、LDL-ChおよびA Iの改善を示した。また、A Z T投与による酸化ストレスに対して、タマネギが心臓のG S H量を増加させた。心電図測定においては、A Z T投与による電位Rと電位Pの低下に対してタマネギやG B Eの効果は認められなかった。

以上の結果から、高脂肪食が原因で引き起こされる血中脂質成分変化や心機能低下に対してはタマネギが有効であり、A Z Tによる酸化ストレスでの血中脂質成分変化に対してはG B Eが有効であった。

(受理日：平成17年1月21日)

参考文献

- 1) Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK, Balfour HHJr, Reichman RC, Bartlett JA, Hirsch MS: Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD 4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. N Engl J Med, 322, 941-9, 1990
- 2) Reardon JE: Human immunodeficiency virus reverse transcriptase. A kinetic analysis of RNA-dependent and DNA-dependent DNA polymerization. J Biol Chem, 268, 8743-51, 1993
- 3) Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL: Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. N Engl J Med, 322, 1098-105, 1990
- 4) Lewis W, Gonzalez B, Chomyn A, Papoian T: Zidovudine induces molecular, biochemical, and ultrastructural changes in rat skeletal muscle mitochondria. J Clin Invest, 89, 1354-60, 1992
- 5) Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA: Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with

- zidovudine-induced myopathy. *Lancet*, 337, 508-10, 1991
- 6) Szabados E, Fischer GM, Toth K, Csete B, Nemeti B, Trombitas K, Habon T, Endrei D, Sumegi B : Role of reactive oxygen species and poly-ADP-ribose polymerase in the development of AZT-induced cardiomyopathy in rat. *Free Radic Biol Med*, 26, 309-17, 1999
 - 7) de la Asuncion JG, del Olmo ML, Sastre J, Millan A, Pellin A, Pallardo FV, Vina J : AZT treatment induces molecular and ultrastructural oxidative damage to muscle mitochondria. Prevention by antioxidant vitamins. *J Clin Invest*, 102, 4-9, 1998
 - 8) Lewis W, Papoian T, Gonzalez B, Louie H, Kelly DP, Payne RM, Grody WW : Mitochondrial ultrastructural and molecular changes induced by zidovudine in rat hearts. *Lab Invest*, 65, 228-36, 1991
 - 9) 井澤弘美, 細谷順子, 井関恭子, 鈴木明, 菅沼大行, 稲熊隆博, 嵯峨井勝 : 高脂肪食摂取ラットにおける動脈硬化関連因子ならびに心機能低下に対するタマネギ, イチョウ葉エキス及びケルセチンの効果. *日本健康科学学会誌*, 21, 77-87, 2005
 - 10) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS : Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18, 499-502, 1972
 - 11) Hostmark AT, Berg JE, Osland A, Simonsen S, Vatne K : Lipoprotein-related coronary risk factors in patients with angiographically defined coronary artery disease and controls : improved group separation by indexes reflecting the balance between low- and high-density lipoproteins. *Coron Artery Dis*, 2, 679-84, 1991
 - 12) Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K : Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, 95, 351-8, 1979
 - 13) Tietze F : Disulfide reduction in rat liver. II. Chromatographic separation of nucleotide-dependent disulfide reductase and GSH-disulfide transhydrogenase activities of the high-speed supernatant fraction. *Biochim Biophys Acta*, 220, 449-62, 1970
 - 14) Bradford MM : A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*, 72, 248-54, 1976
 - 15) Puoti M, Torti C, Ripamonti D, Castelli F, Zaltron S, Zanini B, Spinetti A, Putzolu V, Casari S, Tomasoni L, Quiros-Roldan E, Favret M, Berchich L, Grigolato P, Callea F, Carosi G : Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment : incidence, liver histology, and outcome. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 32, 259-67, 2003
 - 16) Fawcett JP, Menkes DB : Does cholesterol depletion have adverse effects on blood rheology ? *Angiology*, 45, 199-206, 1994
 - 17) Kleijnen J, Knipschild P : Ginkgo biloba. *Lancet*, 340, 1136-9, 1992
 - 18) Milner, J. A. (Bendichi, A.) : Nonnutritive components in foods as modifiers of the cancer process. 135-152, Human Press, 1997