

## ショウガの抗肥満作用について

韓 立坤,<sup>\*,a</sup> Xiao-Jie Gong,<sup>b</sup> 河野志穂,<sup>a</sup> 齋藤雅人,<sup>c</sup> 木村善行,<sup>d</sup> 奥田拓道<sup>a</sup>Antiobesity Actions of *Zingiber officinale* RoscoeLi-Kun HAN,<sup>\*,a</sup> Xiao-Jie GONG,<sup>b</sup> Shiho KAWANO,<sup>a</sup> Masato SAITO,<sup>c</sup>  
Yoshiyuki KIMURA,<sup>d</sup> and Hiromichi OKUDA<sup>a</sup>

Department of Environmental and Symbiotic Sciences, Prefectural University of Kumamoto,<sup>a</sup> 3-1-100 Tsukide,  
Kumamoto City 862-8502, Japan, Key Laboratory of Bioorganic chemistry, Dalian University,<sup>b</sup> Dalian  
116023, china, Kanebo, Ltd., Beauty Care Laboratory,<sup>c</sup> 134 Goudo-cho, Hodogaya-ku, Yokohama  
City 240-0005, Japan, and Second Department of Medical Biochemistry, School of Medicine,  
Ehime University,<sup>d</sup> Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 791-0295, Japan

(Received September 22, 2004; Accepted November 29, 2004)

*Zingiber officinale* Roscoe has been used as a folk medicine in China. An aqueous extract of *Z. officinale* Roscoe inhibited the hydrolysis of triolein emulsified with phosphatidylcholine by pancreatic lipase *in vitro* and it reduced the elevation of rat plasma triacylglycerol levels 1 and 2 h after oral administration of a lipid emulsion containing corn oil. These results suggest that the aqueous extract of *Z. officinale* Roscoe might inhibit the intestinal absorption of dietary fat by inhibiting its hydrolysis. Therefore we investigated the antiobesity effects of the aqueous extract of *Z. officinale* Roscoe by feeding a high-fat diet to mice for 8 weeks. Body weights at 2–8 weeks and final parametrial adipose tissue weights were significantly lower in mice fed the high-fat diet containing 3% aqueous extract of *Z. officinale* Roscoe than in the controls fed the high-fat diet. Feeding a high-fat diet containing 1% aqueous extract of *Z. officinale* Roscoe also significantly reduced final parametrial adipose tissue weights that were elevated in mice fed the high-fat diet alone. Our data suggest that the antiobesity effect of aqueous extract of *Z. officinale* Roscoe in mice fed a high-fat diet may be due in part to the inhibition of intestinal absorption of dietary fat by the active compounds of *Z. officinale* Roscoe.

**Key words**—*Zingiber officinale* Roscoe; pancreatic lipase; high-fat diet; mice

## はじめに

肥満は、摂取エネルギーと消費エネルギーのアンバランスを特徴とするエネルギー代謝異常であり、結果として脂肪細胞に中性脂肪が過剰に蓄積した状態と定義され、様々な肥満合併症を引き起こし、その対策が急務とされている。近年、食生活の欧米化に伴い、特に脂肪摂取量の増加によって肥満を始めとする生活習慣病患者が急増していることが指摘されている。肥満治療の原則が食事、運動であることは明白である。しかし、近年食欲抑制剤、熱産生促進剤、吸収抑制剤の開発が進んだ結果、抗肥満薬の有用性が注目されている。現在、日本ではカテコー

ルアミン作動薬であるマジンドールのみが抗肥満薬として承認されている。最近、米国など多くの国で腓リパーゼ阻害薬としてオリルスタット<sup>1)</sup>が臨床的に使われている。しかし、オリルスタット服用の早期にみられる放屁、突然の便意、脂肪便等副作用<sup>2)</sup>が指摘されている。腓リパーゼ阻害薬の副作用を減らすため、筆者らは日常よく使われている天然有機化合物の腓リパーゼ阻害作用をスクリーニングした。<sup>3)</sup> これまでに筆者らは動物実験でキトサン、<sup>4)</sup> コンドロイチン硫酸、<sup>5)</sup> お茶<sup>6)</sup> など多くの腓リパーゼ阻害作用のある天然有機化合物の抗肥満作用を報告した。今回、われわれは香辛料として家庭料理のなかで広く使われているショウガの腓リパーゼ阻害作用及びその抗肥満作用について検討することにした。

ショウガ (*Zingiber officinale* Roscoe)<sup>7)</sup> はインド又は東南アジア原産の宿根草で、漢方では「生姜」「乾姜」の名で非常に多くの処方に配合されている

<sup>a</sup>熊本県立大学環境共生学部, <sup>b</sup>大連大学生物有機化学重点実験室, <sup>c</sup>カネボウ株式会社ビューティーケア研究所, <sup>d</sup>愛媛大学医学部医化学第二  
e-mail: hanlikun@hotmail.com

要薬の1つである。生姜は鎮嘔，去痰，鎮咳，解熱，解毒，消化器系の機能亢進などの目的で用いられ，乾姜は胃痛，腹痛，消化内における食物や水分の停滞などの治療に用いられている。古来漢方で用いられた「生姜」は，新鮮な生のヒネショウガであり，現在日本で用いられている「生姜」は厳密には「乾生姜」にあたる。

### 実験材料及び実験方法

**1. 実験材料** 新鮮なショウガ（市販品）は10倍量（w/v）の純水で室温にて抽出し，濃縮後凍結乾燥し，その乾燥物をショウガの水抽出エキスとして実験に供した。エキスの収率は5.67%である。

**2. 膵リパーゼ活性に及ぼすショウガ水抽出エキスの影響** 前方<sup>4)</sup>の方法に準じて，膵リパーゼ活性はトリオレインからのオレイン酸遊離量を測定することによって算出した。トリオレイン（SIGMA Chemical Co., USA）80 mg，レシチン10 mg（和光純薬工業株式会社，大阪），胆汁酸（SIGMA Chemical Co., USA）5 mgを9 mlの0.1 M TES緩衝液（pH 7.0）中で10分間超音波処理を行うことで均一な懸濁液とし，これを基質液として用いた。基質液0.1 mlにブタ由来の膵リパーゼ液（SIGMA Chemical Co., USA）0.05 ml（最終濃度1 µg/ml）及び検体液0.1 mlを加え，37°C，30分間反応させ，遊離した脂肪酸を銅試薬法<sup>8)</sup>で定量した。活性値は検体無添加の値を100%として各検体の活性値を算出した。

**3. 実験動物** 6週齢のKud: Wistar系雄性ラット（九動株，熊本）をプラスチック製のケージを用いて動物飼育室内で飼育した。飼育室の環境は温度を23±1°C，湿度を55±5%の一定とし，明暗は12時間周期（明期7:00—19:00）とした。市販の固形飼料（CE-2，日本クレア製）で7日間予備飼育したのち，健康な動物を実験に使用した。本動物実験は「熊本県立大学動物実験指針」並びに「実験動物の飼育及び保管などに関する基準」（昭和55年3月総理府告示第6号）に則って実施した。

**4. コーンオイルのエマルジョンの調製** コーンオイル（ナカライテスク株式会社，京都）3 mlをコール酸（SIGMA Chemical Co., USA）50 mg及び純水3 mlとともに10分間超音波処理し，この超音波処理した溶液をコーンオイルのエマルジョンと

した。

**5. コーンオイルのエマルジョン負荷後ラット血漿中の中性脂肪の変動にショウガ水抽出エキスの影響** 動物を1群5匹としてコントロール群，ショウガ水抽出エキス投与群の3群に分け，一晚絶食し脂質負荷実験を行った。コントロール群ではコーンオイルのエマルジョン1 ml及び純水1 mlの混合液（2 ml）を非麻酔下でラットに経口投与した。ショウガ水抽出エキス投与群ではコーンオイルのエマルジョン1 mlとショウガ水抽出エキス溶液（ショウガ水抽出エキス0.25, 1 g/kg体重）を投与した。

コーンオイル投与前，投与後30，60，120，180，240，300分まで非麻酔下でラットの尾静脈より採血した。血漿中の中性脂肪含量の測定は和光純薬のトリグリセライド-E-テストキットを用いて測定した。

**6. 高脂肪食誘発肥満マウスに及ぼすショウガ水抽出エキスの影響** 実験動物としては，3週齢のICR系雌性マウスを日本クレアより購入し，室温23±1°C，12時間の明暗サイクル下で1週間予備飼育を行ったのち，健康なマウスを実験に供した。予備飼育期間中は一般飼育用飼料CE-2（日本クレア製）を与えた。マウスの平均体重が等しくなるように普通食群（CE-2食，n=15），高脂肪食群（n=15），高脂肪食+ショウガ水抽出エキス1%群（n=15），高脂肪食+ショウガ水抽出エキス3%群（n=15）の4群に分け，Table 1に準じて実験食を与えた。飼育期間は9週間とし，体重は週1回測定した。実験最終日に，マウスをエーテルで麻酔し，開腹して，腹部下大静脈より採血した。肝臓及び子宮

Table 1. Composition of the Experimental Diets

|  | HF        | HF-1 | HF-3 |
|--|-----------|------|------|
|  | (g/100 g) |      |      |
| Beef tallow                            | 39        | 39   | 39   |
| Safflower oil                          | 1         | 1    | 1    |
| Sugar                                  | 9         | 9    | 9    |
| Corn starch                            | 10        | 10   | 10   |
| Vitamin mixture                        | 1         | 1    | 1    |
| Mineral mixture                        | 4         | 4    | 4    |
| Casein                                 | 36        | 35   | 33   |
| Extract of <i>Z. officinale</i> Roscoe | 0         | 1    | 3    |

Beef tallow, corn starch, vitamin mixture, mineral mixture, casein were purchased from Oriental Yeast Co. (Tokyo, Japan). HF: high-fat diet, HF-1: high-fat diet plus 1% extract of *Z. officinale* Roscoe, HF-3: high-fat diet plus 3% extract of *Z. officinale* Roscoe.

傍脂肪組織を採取して各々の重量を測定した。肝臓を $-30^{\circ}\text{C}$ で保存し、後日の脂質分析に供した。

7. 統計処理 各測定値は平均値 $\pm$ 標準誤差で表示し、各群間の有意差検定は Super ANOVA ソフト (Abacus Concepts, Berkeley, CA) を用い、Fisher's Protected LSD test による多重検定を行った。統計学的有意水準は 5% とした。

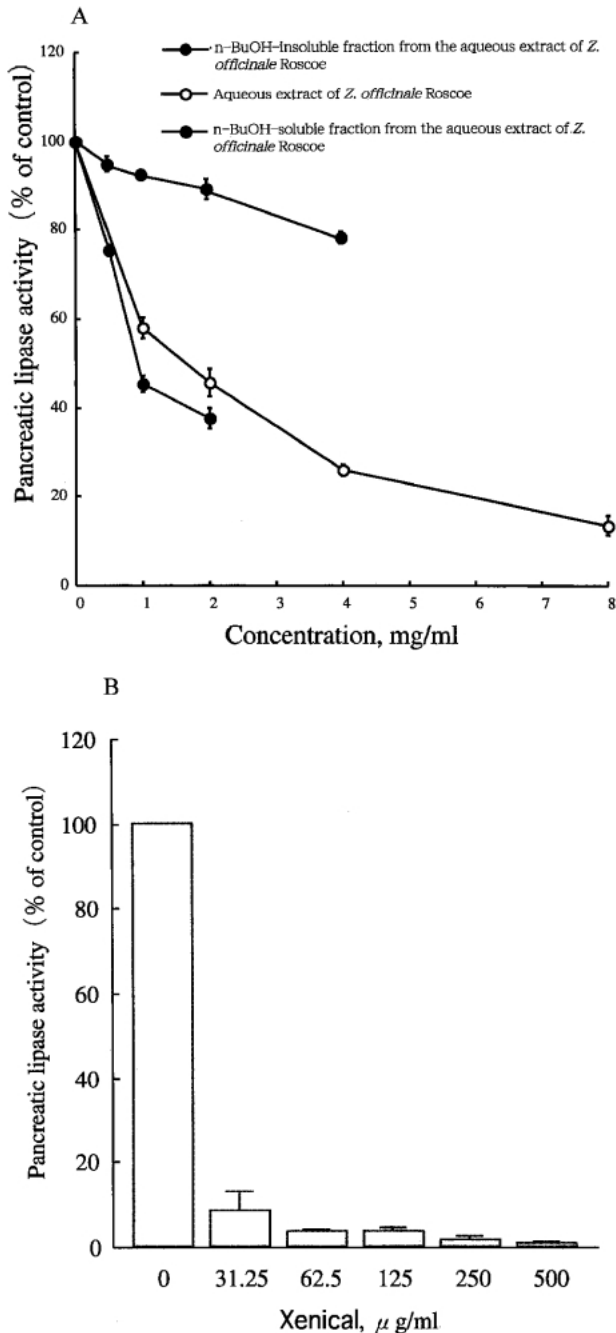


Fig. 1. Effects of Aqueous Extract of *Z. officinale* Roscoe and Xenical (Orlistat) on Pancreatic Lipase Activity

## 結 果

1. 膵リパーゼ活性に及ぼす影響 Figure 1 に示すように、ショウガ水抽出エキスは濃度依存的に膵リパーゼ活性を阻害した。さらに、ショウガ水抽出エキスを水飽和した *n*-ブタノールで分配して水相と *n*-ブタノール相に分けて、膵リパーゼ活性に及ぼす影響を検討したところ、*n*-ブタノール相の方がより強い阻害作用を示した。水相は弱い阻害作用を示したが、活性成分は大部分 *n*-ブタノール相に移行した。また、この測定系にポジティブコントロールとして市販されているゼニカル (主成分、Orlistat<sup>1)</sup>) を用いた。ゼニカルは強い膵リパーゼ阻害作用を示した。

2. コーンオイル負荷後ラットの血漿中性脂肪の上昇に及ぼす影響 Figure 2 に示すように、コーンオイルのエマルジョン単独投与に比べてショウガ水抽出エキス 0.25, 1 g/kg を含有するコーンオイルのエマルジョン投与では脂質エマルジョン負荷後 60, 120 分に有意な低値を示した。ゼニカル 30 mg/kg を含有するコーンオイルのエマルジョン投与では血中中性脂肪の上昇はほとんどみられなかった。

3. 3日間高脂肪食摂取マウスの糞排泄量及び糞中の脂肪排泄量に及ぼす影響 飼育期間中、3日

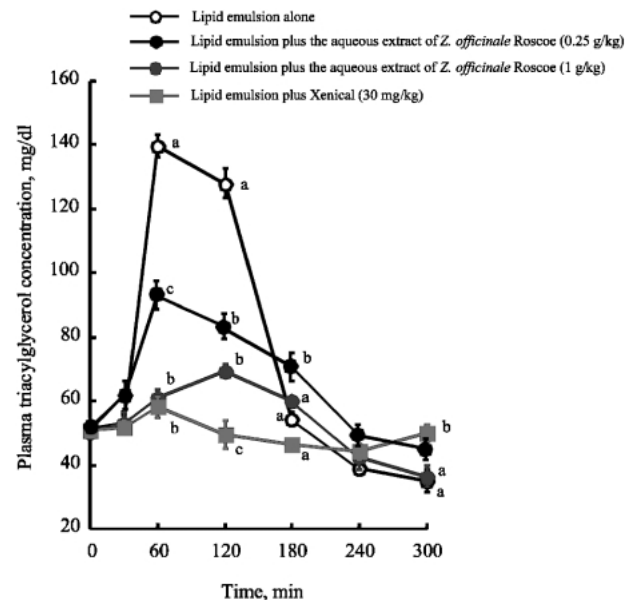


Fig. 2. Effects of Aqueous Extract of *Z. officinale* Roscoe and Xenical (Orlistat) on Rat Plasma Triacylglycerol Levels after Oral Administration of Lipid Emulsion Those not sharing a letter differ,  $p < 0.05$ .

間のマウスの糞の排泄量及び糞中の中性脂肪含量についても測定した。糞量について、高脂肪食単独投与に比べてショウガ水抽出エキス添加群では低い値を示したが、有意な差は認められなかった。糞中の中性脂肪含量については、ショウガ水抽出エキス添加食では有意な高値を示した (Table 2)。

**4. 高脂肪食摂取マウスの体重及び子宮傍脂肪組織重量に及ぼす影響** 飼育期間中、マウスの平均摂取エネルギーについては、普通食飼育マウスの平均摂取エネルギー量に比べて高脂肪食群では有意な高値を示した。高脂肪食単独投与に比べ、ショウガ水抽出エキス1%、3%を含有する高脂肪食群では有意な変化は認められなかった (Table 2)。体重及び子宮傍脂肪組織重量については、普通食投与に比べて高脂肪食単独投与は高値を示し、肥満になっている。高脂肪食単独投与に比べてショウガ水抽出エキス1%添加食群では有意な体重低下が認められなかったが、ショウガ水抽出エキス3%添加食群では有意な体重低下が認められた。また、ショウガ水抽出エキス1%及びショウガ水抽出エキス3%添加の両投与群では有意な子宮傍脂肪組織重量低下が認められた (Figs. 3, 4)。

### 考 察

肥満は脂肪の合成が分解を上回ることによって発症する。したがって肥満の予防には食事に含まれる脂肪の吸収を遅らせなければならない。食事の脂肪は膵リパーゼによって分解され、 $\beta$ -モノグリセライドと脂肪酸となって吸収される。そこで、膵リパーゼによる脂肪の分解を阻害することによって、カイロミクロンを低下させ、肥満を予防できると期待されるのである。近年、脂質吸収阻害薬としてはオルリスタット<sup>®</sup>が欧米で実用化されている。日本でも治験が開始されているが、オルリスタット服用開始早期にみられる放屁、突然の便意、脂肪便等副

作用<sup>2)</sup>が指摘されている。天然素材から副作用の少ない膵リパーゼ阻害剤を探るところでショウガが取り上げられた。今回、家庭料理中で香辛料としてよく使われているショウガの膵リパーゼ阻害作用と脂肪吸収抑制作用を検討することにした。ショウガ水抽出エキスが膵リパーゼ活性を強く阻害し、食後の中性脂肪の上昇をも有意に抑制した。この結果に基づいて、マウスにショウガ水抽出エキスを含有する高脂肪食を長期間与え、その投与効果を検討した。ショウガ水抽出エキスは高脂肪食摂取マウスの子宮傍脂肪組織重量の増加を有意に抑制し、高脂肪食によって誘発された肥満を改善した。またショウガ水抽出エキス添加食では高脂肪食摂取マウスの糞

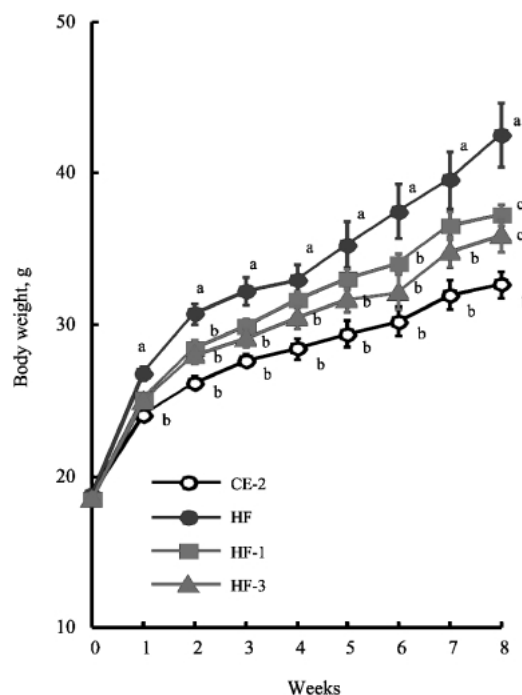


Fig. 3. Effects of Aqueous Extract of *Z. officinale* Roscoe on Body Weight in Mice Fed a High-Fat Diet for 8 Weeks

HF: high-fat diet-treated, HF-1: high-fat diet plus 1% aqueous extract of *Z. officinale* Roscoe, HF-3: high-fat diet plus 3% aqueous extract of *Z. officinale* Roscoe. Those not sharing a letter differ,  $p < 0.05$ .

Table 2. Effects of Aqueous Extract of *Z. officinale* Roscoe on Energy Intake and Fat Excretion into Faeces of Mice Fed the High-Fat Diet for Three Days

|                              | CE-2        | HF           | HF-1        | HF-3         |
|------------------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| Energy intake (kJ/mouse/day) | 62.2 ± 1.8* | 83.6 ± 2.6   | 80.3 ± 3.3  | 81.1 ± 5.6   |
| Faeces (g/mouse/day)         | 1.15 ± 0.12 | 0.34 ± 0.06  | 0.30 ± 0.03 | 0.26 ± 0.11  |
| Excretion TG (mg/mouse/day)  | 45.1 ± 2.2* | 221.6 ± 11.3 | 238.3 ± 7.6 | 260.1 ± 8.1* |

HF: high-fat diet, HF-1: high-fat diet plus 1% extract of *Z. officinale* Roscoe, HF-3: high-fat diet plus 3% extract of *Z. officinale* Roscoe. TG: triacylglycerol. \* $p < 0.05$ , vs HF.

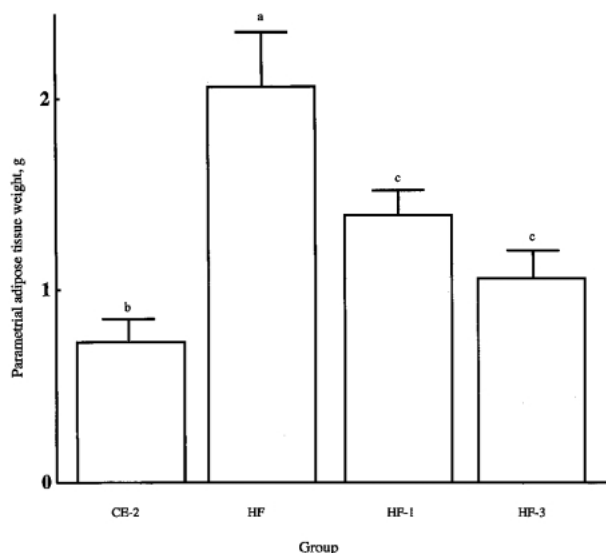


Fig. 4. Effects of Aqueous Extract of *Z. officinale* Roscoe on Parametrial Adipose Tissue Weight in Mice Fed a High-Fat Diet for 8 Weeks

HF: high-fat diet-treated, HF-1: high-fat diet plus 1% aqueous extract of *Z. officinale* Roscoe, HF-3: high-fat diet plus 3% aqueous extract of *Z. officinale* Roscoe. Those not sharing a letter differ,  $p < 0.05$ .

中への脂質排泄を有意に促進するが、本実験においては脂肪便などがみられなかった。ショウガ水抽出エキス添加食では副作用が観察されなかったのは、恐らくショウガエキスの腸リパーゼの阻害作用が酵素側ではなく、基質側に作用しているものと考えられる。また、ショウガ水抽出エキスは $\alpha$ -アミラーゼ活性を阻害したことが明らかになった（データ未発表）が、 $\alpha$ -グルコシダーゼ活性（マルターゼ及びスクラーゼ活性）を阻害しなかった（データ未発表）。このことからショウガ水抽出エキスは脂肪の腸管吸収阻害のみではなく、食事の糖質の腸管吸収も阻害する可能性が示唆された。今後の検討が期待される。一方、現在健康茶の素材としてよく使われている植物エキスの腸リパーゼ阻害作用を検討したところ、ルイボスティー、ウーロン茶、ショウガ、ハイビスカス、バナバなどが腸リパーゼ活性を強く阻害したことは判った（Table 3）。これら素材は生活習慣病である肥満の予防に役立つ可能性が示

Table 3. Effects of the Aqueous Extract of Various Plants on Pancreatic Lipase Activity

|                                       | Pancreatic lipase activity (% of control) |
|---------------------------------------|---|
| Non addition                          | 100                                       |
| <i>Asparathus linearis</i>            | 50.2 $\pm$ 4.3                            |
| <i>Psidium guajava</i>                | 83.8 $\pm$ 0.6                            |
| <i>Momordica grosvenorii</i> Swingle  | 101.6 $\pm$ 2.6                           |
| <i>Hibiscus sabdariffa</i>            | 17.6 $\pm$ 2.5                            |
| <i>Carthamus tinctorius</i> Carthamus | 97.3 $\pm$ 1.5                            |
| Oolong tea                            | 48.2 $\pm$ 1.5                            |
| Citrus unshin Mare.                   | 113.3 $\pm$ 2.1                           |
| <i>Pyracantha coccinea</i>            | 86.3 $\pm$ 5.4                            |
| <i>Lagerstroemia speciosa</i> Pars.   | 29.8 $\pm$ 1.6                            |
| <i>Zingiber officinale</i> Roscoe     | 32.6 $\pm$ 4.1                            |

唆された。今後、詳細な検討が必要と思われる。

## REFERENCES

- 1) Heck A. M., Yanovski J. A., Calis K. A., *Pharmacotherapy*, **20**(3), 270–279 (2000).
- 2) Roche Laboratories: Xenical (orlistat) product information. Nutley (NJ) (1999).
- 3) Okuda H., Han L.-K., Kimura Y., Saito M., Murata T., *Constitutional Med.*, **63**(1), 60–65 (2001).
- 4) Han L.-K., Kimura Y., Okuda H., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **23**(2), 174–179 (1999).
- 5) Han L.-K., Sumiyoshi M., Takeda T., Chihara H., Nishikiori T., Tsujita T., Kimura Y., Okuda H., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **24**(9), 1131–1138 (2000).
- 6) Han L.-K., Takaku T., Li J., Kimura Y., Okuda H., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **23**(1), 98–105 (1999).
- 7) Aburada M., *J. Trad. Sino-Jpn. Med.*, **8**, 45–50 (1987).
- 8) Tsujita T., Okuda H., *Eur. J. Biochem.*, **133**(1), 215–220 (1983).