

# ラットの尿酸レベルにおよぼす霊芝 (*Ganoderma lucidum*)の影響

## Effect of *Ganoderma lucidum* (Reishi) on Uric Acid Level in Rat

伊藤浩子<sup>1), 4)</sup>, 柿沼誠<sup>1)</sup>, 中田福佳<sup>2)</sup>, 佐々木啓之<sup>3)</sup>, 直井幸雄<sup>4)</sup>, 伊藤均<sup>4)</sup>  
Hiroko Itoh<sup>1), 4)</sup>, Makoto Kakinuma<sup>1)</sup>, Fukuyoshi Nakata<sup>2)</sup>,  
Hiroyuki Sasaki<sup>3)</sup>, Yukio Naoi<sup>4)</sup>, Hitoshi Ito<sup>4)</sup>

キーワード：霊芝，尿酸レベル，ラット

### はじめに

霊芝はサルノコシカケ科のマンネンタケ (*Ganoderma lucidum*) の子実体から得られる生薬であり、中国最古の薬物書といわれる「神農本草経」の上品に収載されている。古来、人参と共に最も貴重な霊薬と考えられ、漢方では、強壮、補血、精神安定、利水、補肝作用があるとされ、咳嗽、気管支炎、関節炎などの多様な疾病に有効とされている<sup>1)</sup>。

1977 年、世界で初めて著者ら<sup>2)</sup>は、梅の古木で人工栽培された「古梅霊芝」から得られた多糖体や中国吉林省白山の山に自生している松杉霊芝<sup>3)</sup>や五岳霊芝<sup>4)</sup>が、マウスの Sarcoma 180 移植固型癌に対して抗癌作用を示すことを報告した。

近年、生活が豊かになり、プリン体（核蛋白）を多く含む肉類、レバー、いわし、干し椎茸、真あじ干物、真がき、するめいか、車海老、大豆など、またアルコール、特にビールなどの刺

激物を大量に長期間摂取するようになってきている。このような食物に由来する外因性の高プリン体や高カロリーの過剰摂取が、肥満予防、痛風予防の面から問題視されている。

今回は、ラットに食餌性高尿酸血症を起こすことに成功したので、霊芝の血中・尿中尿酸値におよぼす影響について検討した。

### 実験材料および実験方法

#### 1. 被検物質

「神農本草経」の分類は、その色の違いによって赤芝、黒芝、青芝、白芝、黄芝、紫芝などと区別されているが、これらは全て、原植物が異なるわけではなく、系統、生育条件などの相違によるものもある。直井幸雄<sup>5)</sup>により、1968 年から 1992 年にかけて五岳霊芝 GY（瑶輪）系に属する品種が分類固定されている。

本実験では、粉碎した直井三色霊芝（Lot No.

1) 三重大学生物資源学部海洋生物化学研究室 Laboratory of Marine Biochemistry, Faculty of Bioresources, Mie University, Tsu, Mie, 514-8507, Japan

2) パワフル健康食品株式会社 Powerful Healthy Food Corporation

3) 株式会社リンクス Rinks Corporation

4) 日本霊芝文化協会 Japan Reishi Culture Association

5) 菌類薬理研究所 Research Institute of Mycology and Pharmacology, Tsu, Mie, 514-0033, Japan

0008) 200g に 10 倍量の精製水を加え、100℃で 2 時間攪拌抽出し、12,000rpm、10 分間遠心分離して得られた濾液を真空凍結乾燥したものを被検物質 (*Ganoderma lucidum* preparation 以下、GLP と略す) とした。収率は 16.2%であった。この一定量を生理食塩液に溶解、懸濁させ、75 mg/kg×2 および最高投与量として、225mg/kg×2 (朝・夕) /日、1ml/100g(ラット体重)を 6 日間強制的に胃ゾンデにより経口投与を行った。

## 2. 実験動物および飼育条件

供試した Slc : Wistar 雄ラット (日本エスエルシー株式会社) は、4 週齢で購入し、約 7 日間の予備飼育の後、一般症状観察、及び尿検査で異常が認められなかったラットを試験に供した。試験開始時のラットの体重は約 100g であった。

ラットは温度 23±2℃、相対湿度 55±5%、12 時間暗照光、換気回数 20 回/hr、12 時間照明 (午前 7 時点灯、午後 7 時消灯) のバリアシステムの環境下の飼育条件下で 1 群 5 匹とし、プラスチックケージに 5 匹ずつ同居させた。

食餌性高尿酸ラットを作成するための飼料として、クレア固型飼料 (CE-7) 粉末に蛋白質 49.33%、核酸 (RNA) 2.33%、脂質 4.42%、糖質 2.17%、食物繊維 4.18%、その他、アミノ酸、ビタミン、ミネラルを含有する 100%ビール酵母粉末 (キリンヤクルトネクストステージ(株)製) を 25%および 50%配合し、蛋白質・核酸含量の異なった配合飼料とした。各群 5 匹ずつ 3 群に分け、6 日間飼育し、飼料と水は自由に摂取させた。

尿の採取は飼育日数 0 日目 (0-1 日)、2 日目 (1-2 日)、4 日目 (3-4 日)、6 日目 (5-6 日) の午前 9 時から翌日午前 9 時までの 24 時間おこなった。各々トルエンを含む容器に採取した尿を 50-100 倍に希釈し、その一定量につき尿中尿酸値の定量をした。実験終了日 (6 日目) にラットをエーテルで軽麻酔し、心臓より採血した血

液を遠心分離 (3,000rpm, 10 分間) した血清を用いて血中 (血漿) 尿酸値の定量を行った。

## 3. 尿酸値測定法

尿酸値の測定は、和光純薬工業製 尿酸 C-テスト ワコー (Lot DL 315) 血清尿酸測定用キットを用いて、希釈尿、分離した血清 1ml を予備加温 (37℃, 5 分間) した後に、次に示す分解・発色試薬を 3ml 加え、37℃で 5 分間加温し、分光光度計を用い、波長 555nm の吸光度によって尿酸値を求めた。分解・発色試薬にはウリカーゼ (*Arthrobacter* 属由来) 0.04 単位/ml、ペルオキシダーゼ (西洋ワサビ由来) 2.0 単位/ml、4-アミノアンチピリン 0.59mmol/l、リポプロテインリパーゼ (*Chromobacterium* 属由来) 3.9 単位/ml、*N*-エチル-*N* (2-ヒドロキシ-3-スルフォプロピル)-*m*-トルイジンナトリウム (T00S) 0.57mmol/l およびリン酸緩衝液 (pH 6.4) が含まれている。

測定値は平均値±標準偏差で示し、2 群間の比較は Student's *t*-test を用い\* $P<0.05$  を有意とした。

## 実験結果

### 1. 食餌性核酸・蛋白質含量比を変化させた場合の尿中尿酸値

予備実験として尿中に排泄される尿酸の経時の変化を見ると、飼育日数 0 日目 (0-1 日) における尿酸値の変動はほとんど認められないが、2 日目で既に 25%および 50%ビール酵母添加飼料群では、無添加飼料 (CE-7) 群と比較すると、それぞれ 211%、256%と尿酸値が上昇した。そのレベルは以後も持続し、6 日目では 25%ビール酵母添加飼料群で 285%、50%ビール酵母添加飼料群では 380%と高尿酸値を示した (図 1)。

### 2. 食餌性核酸・蛋白質含量比を変化させた場合の血中尿酸値

尿中に排泄された尿酸の動態より、本実験では 25%および 50%ビール酵母添加飼料食で 6 日

尿酸値  
(mg/日)

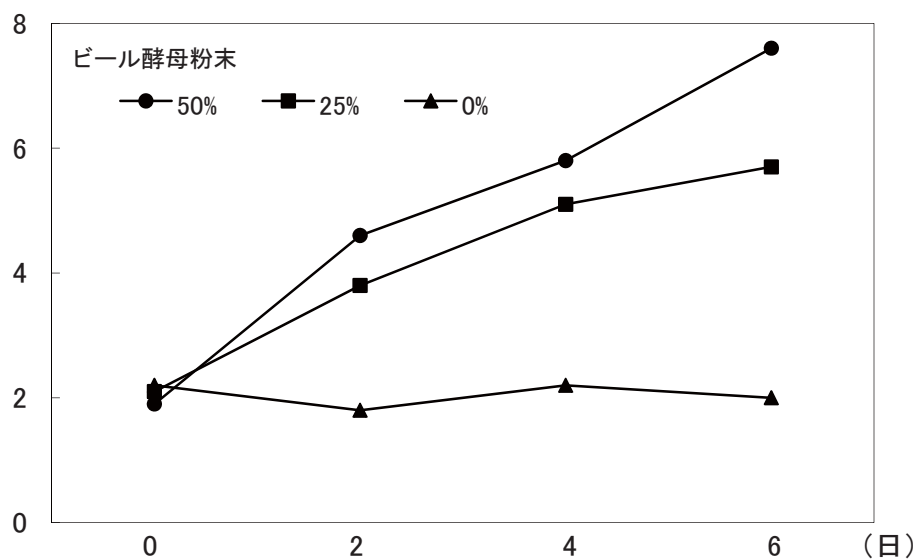


図1 粉末飼料(CE-7)にビール酵母粉末を配合し、経口投与した雄性ラットの尿中尿酸値の変動

尿酸値  
(mg/dl)

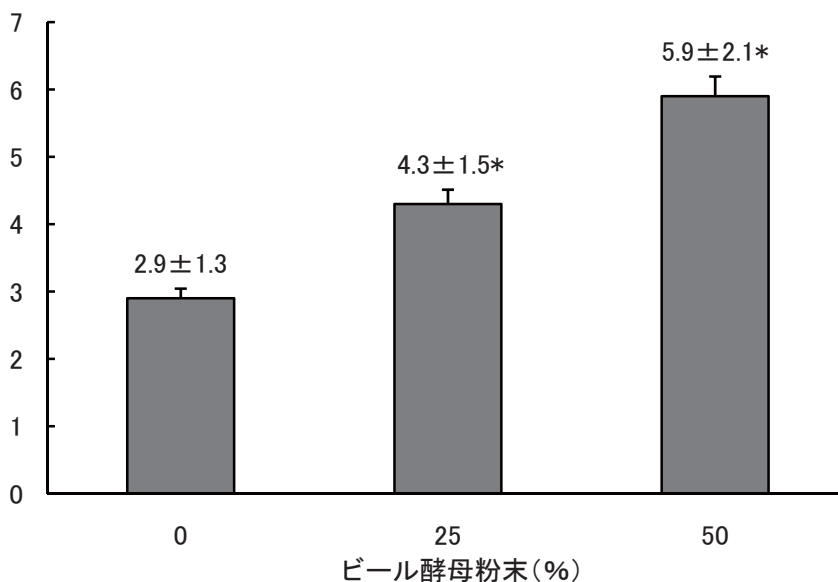


図2 粉末飼料(CE-7)にビール酵母粉末を配合し、6日間経口投与した雄性ラットの血中尿酸値

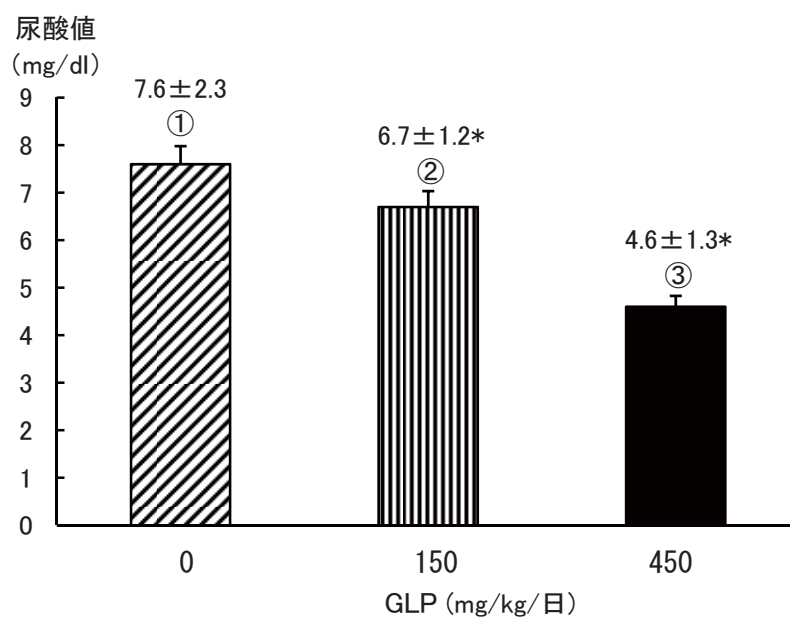


図3 粉末飼料（CE-7）にビール酵母粉末（50%）を配合し、GLPを6日間経口投与した雄性ラットの尿中尿酸値

- ①； 粉末飼料（CE-7）にビール酵母粉末50%添加配合飼料投与群  
 ②； ①+GLP 150 mg/kg/日 投与群  
 ③； ①+GLP 450 mg/kg/日 投与群

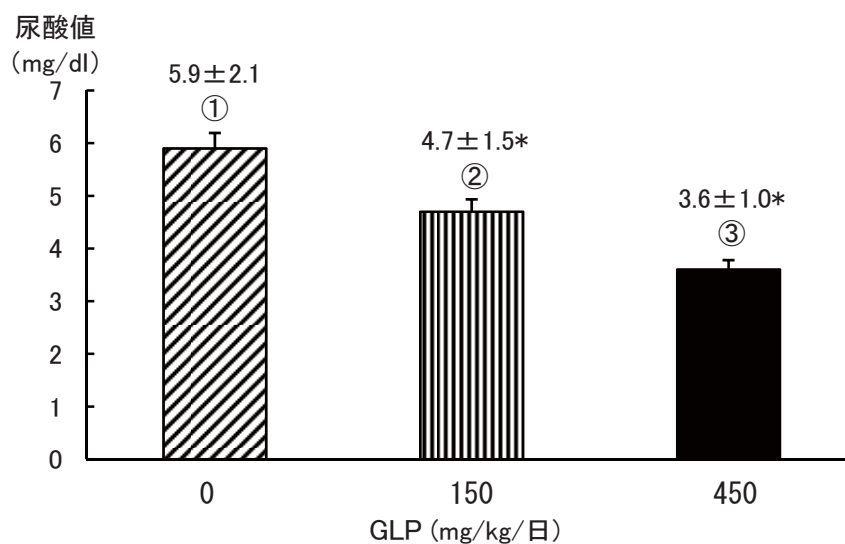


図4 粉末飼料（CE-7）にビール酵母粉末（50%）を配合し、GLPを6日間経口投与した雄性ラットの血中尿酸値

- ①； 粉末飼料（CE-7）にビール酵母粉末50%添加配合飼料投与群  
 ②； ①+GLP 150 mg/kg/日 投与群  
 ③； ①+GLP 450 mg/kg/日 投与群

表1 粉末飼料(CE-7)にビール酵母粉末(50%)を配合し、  
GLPを6日間経口投与した雄性ラットの尿検査成績

項目 \ 投与群	GLP (mg/kg/日)		
	0	150	450
色調			
淡黄色	3	5	4
黄褐色	2	0	1
濁度 (－)	5	5	5
pH			
5.0	0	0	0
5.5	0	0	0
6.0	1	2	3
6.5	3	3	2
7.0	1	0	0
7.5	0	0	0
潜血 (－)	5	5	5
ケトン体			
(－)	4	5	4
5mg/dl (±)	1	0	1
15mg/dl (1+)	0	0	0
ブドウ糖			
(－)	5	5	5
100mg/dl (1+)	0	0	0
蛋白質			
(－)	0	0	1
(±)	3	3	3
30mg/dl (+)	2	2	1
100mg/dl (2+)	0	0	0
300mg/dl (3+)	0	0	0
ビリルビン			
(－)	1	3	3
(1+)	4	2	2
ウロビリノーゲン (エーリッヒ単位/dl)			
0.1	3	4	4
1	2	2	1

間飼育後のラットの血中尿酸値を測定し、対照の無添加群と比較すると、25%ビール酵母添加飼料群で148%、50%ビール酵母添加飼料群では203%と血中尿酸値の上昇が認められた(図2)。

以上の結果から、50%ビール酵母添加飼料を6日間、経口投与により実験的・食餌性高尿酸ラットの作成が可能となった。

### 3. 食餌性高尿酸ラットにおける尿中・血中尿酸値に対する GLP の作用

CE-7 粉末飼料に 50%ビール酵母を配合し、飼育しているラットに GLP 150mg/kg/日および450mg/kg/日を6日間、強制的に胃ゾンデにより経口投与し、尿中尿酸値を測定すると、150mg/kg/日投与群では11.8%、450mg/kg/日投与群では39.5%の尿酸レベルの抑制が見られた(図3)。

血中尿酸値においても150mg/kg/日投与群では20.3%、450mg/kg/日投与群では39.0%と用量依存的に血中尿酸レベルの抑制が認められ、GLP の投与は明らかに尿酸値の低下に寄与することが食餌性高尿酸ラットによって明確にできた(図4)。

図4と同一条件下において、エームス尿検査試験紙による尿検査を行ったところ、GLP 450mg/kg/日投与群では蛋白質、ビリルビン、ウロビリノーゲンの上昇抑制傾向が認められた(表1)。

## 考察

最近、霊芝は栽培生産の成功によって大量供給が可能となり、漢方とは別のむしろ現代医学的な立場から、種々の疾病に適用された結果、高脂血症、狭心症、慢性気管支炎、肝炎、克山病、白血球減少症、神経衰弱、風湿性関節炎、硅肺、消化性潰瘍、腎炎、糖尿病、甲状腺機能亢進、脳發育不全症、網膜色素変性、不整脈、進行性筋栄養不良、萎縮性筋強直症など、多様な疾病に有効とされる<sup>6)</sup>。

近年、癌研究の分野ではアポトーシス、すな

わち細胞自滅に関する研究が盛んに行われている。

著者らは霊芝の活性ステロイドはエンドヌクレアーゼの働きを助ける役割を担い、アポトーシスのプログラムが組み込まれた遺伝子の働きを活性化し、アポトーシス誘導作用を持つことが認められている<sup>7)</sup>。

最近の食生活は核酸、蛋白質、果糖、アルコール、肉類などの過剰摂取により、体内の尿酸プールが拡大して、血液および尿中の尿酸濃度の高いヒトが増加している。

病的には痛風、リウマチ、白血病、腎障害時に高尿酸値を示すことが知られている。これらに関連する疾病の治療には、一般的に尿酸合成阻害剤や尿酸排泄促進剤が用いられるが、長期投与による副作用が問題となる。

このような現況の中で、食餌性高尿酸ラットを用いた本実験により、霊芝に含まれる天然成分 GLP に血中尿酸値、尿中尿酸値いずれにおいても用量依存的な抑制作用が認められたことは、高尿酸値を示す様々な疾病の治療の応用に有用であると考えられる。

著者らの直井三色霊芝より得られた尿酸上昇抑制作用物質は、これらの単一成分か複合成分、あるいは新規成分によるものか、今後の解明が望まれる。

## 結論

最近、霊芝の健康食品としての利用が高まっている。漢方では霊芝は強壯、補血、精神安定、利水、補肝作用があるとされ、咳嗽、気管支炎、関節炎、耳聾などの治療に用いられている。

今回、直井三色霊芝より得られた熱水抽出エキス・真空凍結乾燥粉末(GLP)は食餌性高尿酸ラットを用いた実験により、150mg/kg/日、450mg/kg/日投与群において、血中尿酸値、尿中尿酸値に対する用量依存的な抑制作用が認められたことは、高尿酸疾病治療における有用性が期待される。

## 文献

- 1) 中国科学院北京植物研究所北京医学院藥理教研組  
編著：靈芝 科学出版社 北京 1976
- 2) H. Ito, S. Naruse, K. Shimura : Antitumor effect of  
the polyccharides preparations from *Ganoderma*  
*lucidum* on mouse sarcoma 180. Mie Med. J. 26  
147-152 1977
- 3) G. Wang, J. Zang, T. Mizuno et al. : Antitumor  
active polyccharide from the Chinese mushroom  
*Songshan Lingzhi*, the fruiting body of  
*Ganoderma tsugae*. Biosci. Biotech. Biochem. 57  
894-900 1993
- 4) 佐々木啓之, 直井幸雄, 伊藤浩子, 伊藤均：五岳  
靈芝に属する GYN, GYK, GYG 由来多糖体の抗ガン作  
用 医学と生物学 137(1) 1-3 1998
- 5) 直井幸雄(芝僊)：如意靈芝癒法 p283-286 善文  
社 東京 1997
- 6) ヒキノヒロシ：靈芝の藥理 漢方医学 10 26-32 1986
- 7) 伊藤浩子, 幹渉, 柿沼誠, 中田福佳, 佐々木啓之,  
伊藤均：ヒト胃癌細胞(KATOⅢ)およびヒト肺癌細  
胞(LU99) に対する *Ganoderma lucidum* (靈芝)由  
来の活性ステロイドによるアポトーシス誘導作用  
三重大学社会連携研究センター研究報告 18 129-134  
2010