

内側美犬 (SOD活性を亢進させる抗酸化サプリメント) の犬への適用

村中志朗¹、川角 浩^{2*}、山本一郎³、新井敏郎³

1 広尾動物病院 〒106-0047 東京都港区南麻布 4-14-1

2 日本獣医生命科学大学動物医療センター特殊検査室 〒180-0022 東京都武蔵野市境2-27-5

3 日本獣医生命科学大学獣医化学教室 〒180-8602 東京都武蔵野市境南町1-7-1

*連絡先: kawasumi224@nvl.u.ac.jp 〒180-0022 東京都武蔵野市境2-27-5 TEL、FAX: 042-251-6157

要約

ヒト用に開発されたスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) 活性を亢進させる抗酸化サプリメントの犬への応用を試みた。嗜好性、食欲、毛艶への影響、効能および副反応について臨床獣医師への62頭のアンケート調査に基づいて検討した。体重10kg以下の犬で3g、10~20kgの犬で6g、30kg以上の犬で9gをそれぞれ1日2回、食事とともに与え、サプリメントの影響を調査した。その結果、62頭中、27頭 (43.5%) は良好な嗜好性を示し、8頭 (12.9%) は食欲の増加を認め、20頭 (32.3%) の毛艶が良くなり、28頭 (45.2%) は体調の改善を示した。また血糖値コントロールを行っている1頭の1型糖尿病犬において70日間の本サプリメントの投与により、450mg/dL以上を示していた血清総コレステロール (TC) 値が375mg/dLに改善した。62頭中6頭 (9.7%) にかゆみ、発疹、軟便、かゆみを伴う発疹、血小板数減少を伴う痒癩、下痢を伴う嘔吐の副反応が認められた。本サプリメント使用にあたっては、食物アレルギーを有する犬には十分な注意が必要である。

またボディコンディションスコア (BCS) 4 (過体重) の飼い犬6頭に本サプリメントを4週間食事とともに与え、投与前後における血液生化学性状を比較した。5頭 (83.3%) で脂質酸化マーカーである血漿マロンジアルデヒド (MDA) 値が低下し、そのうちの1頭 (16.7%) では高脂血症の改善を示唆するトリグリセライド (TG)、TC、乳酸脱水素酵素 (LDH) 値の有意な低下が認められた。3頭 (50%) において血漿SOD活性の上昇が認められた。血漿グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) 活性に大きな変化は認められなかった。今回の結果から、本抗酸化サプリメントはSOD活性を亢進させることにより過体重犬の過酸化脂質形成を予防する可能性が示唆された。

本サプリメントの給与は各種罹患犬に対する体調改善効果が期待されるが、より多くの症例での科学的検証も必要とされる。

丹羽らにより自然植物由来の低分子抗酸化サプリメントが開発された¹⁾。このサプリメントは胚芽、大豆、米ぬか、ハトムギ・小麦・ゴマなどの植物原料を波長領域4~14μmの遠赤外線焙煎後、麴により発酵させ油剤化したもので、種々の酸化ストレスで生じた活性酸素の高い除去能力を有する¹⁾。ヒトでは脳卒中、心臓発作、動脈硬化、糖尿病、肝炎、腎炎、膠原病、肺硬化症、胃潰瘍、皮膚潰瘍、ケロイド、アトピー性皮膚炎、パーキンソン病、ベーチェット病、川崎病、男性不妊症、癌、慢性肉芽腫症、紫外線・放射線障害などさまざまな疾病発症に活性酸素が関与することが明らかとなっており、本サプリメント給与によると考えられる活性酸素の除去により、前述のさまざまな疾病に対する治療効果が報告され²⁾、SOD様食品添加物として販売されている。

獣医療においてもヒト同様にステロイド療法によるアレルギー治療や抗癌剤による癌治療などにおいて、体内に過剰に産生される活性酸素の除去を目的としたサプリメント

の開発が期待される。今回、犬のさまざまな疾病に対する本サプリメントの有効性を検討するため、62頭の種々の疾病を発症した犬に対する治療効果を臨床獣医師の所見をアンケートにより調査し、また試験的に本サプリメントを給与した過体重犬の血液生化学値の変化についても検討した。

材料と方法

1. アンケートによる調査

- 動物：国内および台湾各地の9獣医科病院 (東京都5、神奈川県1、福岡県1、鹿児島県1、台湾1) に治療目的で来院した総計62頭の犬 (雌30頭、雄31頭、不詳1頭、体重2~40kg) について調査した。調査犬の犬種およびその頭数を表1に、また罹患別に表2に示した。
- 抗酸化サプリメント：本サプリメントは、胚芽、大豆、米ぬか、ハトムギ・小麦・ゴマ各植物原料を、波長領域4~14μmの遠赤外線焙煎後、麴により発酵させ油剤化して加工された¹⁾。このサプリメントを10kg未満犬に対しては1回3g、10~20kgの犬に対しては1回6g、30kg以上の犬に対しては1回9g、各々1日2回、1~480日間、通常の食事とともに与え、本サプリメントに対する嗜好性、食欲、毛艶、効能、副反応について臨床獣医師の所見および飼い主へのアンケート調査結果より検討を行った。
- アンケート項目：犬種、疾患名、性別、年齢、体重、BCS、給与量、給与回数、給与期間を調査した。嗜好性について、「良い」、「普通」、「悪い」の3段階で、食欲について、「増えた」、「変わらない」、「減った」の3段階で、毛艶の変化について、「良くなった」、「変わらない」、「悪くなった」の3段階で評価した。具体的症状の変化について、投与前、途中経過、投与後について担当獣医師が評価し、副反応が認められた場合にはその具体的症状を確認した。
- 血液検査：糖尿病犬1頭に対して、サプリメント給与前後の血中グルコース (GLU)、トリグリセライド (TG)、総コレステロール (TC)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 値を生化学自動分析装置 (富士ドライケム3000V、富士フィルムメディカル株式会社、東京) により測定し比較検討した。

2. 過体重犬へのサプリメントの試験的給与

- 動物：BCS4の過体重の飼い犬6頭 (雌2頭、雄4頭、3~11歳) に本サプリメントを体重10kg以下の小型犬には3g、10~20kgの中型犬には6gを1日2回普通の食事とともに4週間与え、給与前後における血液生化学値の変化を検討した。
- 血液検査：本サプリメント給与前後における血漿グル

表1 調査犬内訳

秋田犬	1
イタリアングレイハウンド	1
ウイペット	1
ウエスティ	2
ウエルシュコーギー	2
キャバリア	1
ケアンテリア	2
ゴールデンレトリバー	3
雑種	9
柴	1
シベリアンハスキー	2
スコッチテリア	2
チワワ	1
トイプードル	5
ノーファークテリア	1
バグ	3
フレンチブルドック	3
ペキニーズ	1
ボストンテリア	1
ボメラニアン	1
マルチーズ	4
ミニチュアダックス	6
ミニチュアピンシャー	2
ラブラドルレトリバー	7
計	62

表2 疾患別によるサプリメント給与による体調改善症例

	犬数	体調改善
アレルギー疾患		
アトピー性皮膚炎	6	5
アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚症	1	1
アトピー性皮膚炎、ノミアレルギー	1	1
アトピー性皮膚炎、変形性脊椎症、関節症	1	1
アレルギー性皮膚炎	7	4
アレルギー性皮膚炎、心肥大、肩部・頸部腫瘍	1	1
ノミアレルギー	1	1
慢性皮膚炎	1	0
毛根炎	1	1
重度のかゆみ (原因不明)	1	1
真菌症	1	0
外耳炎、脂漏性皮膚炎	1	0
外耳炎、変形性関節症	1	0
肝機能障害	3	1
胆泥症	1	0
慢性肝炎	1	0
糖尿病	2	2
血小板減少症	1	0
低タンパク血症 (原因不明)	1	1
タンパク漏出性腸症	1	0
口腔内メラノーマ	1	1
甲状腺機能低下症	1	0
後肢麻痺 (交通事故による)	1	0
肛門付近腫瘍	1	0
股関節不全	1	1
膝蓋骨脱臼	1	1
変形性関節症	3	1
腎機能障害	1	1
膀胱結石、排便障害	1	0
僧帽弁閉鎖不全症	1	不明
消化管間質腫瘍	1	0
肥満細胞腫	1	0
表皮向性リンパ腫	1	1
慢性リンパ性白血病	1	1
リンパ腫	1	0
疾患なし	11	1
計	62	28

キーワード

犬、SOD活性亢進サプリメント、抗酸化、マロンジアルデヒド

略語

BCS ボディコンディションスコア
 GPx グルタチオンペルオキシダーゼ
 LDH 乳酸脱水素酵素
 MDA マロンジアルデヒド
 SOD スーパーオキシドディスムターゼ
 TC 総コレステロール
 TG トリグリセライド

コース (GLU)、トリグリセライド (TG)、総コレステロール (TC)、総タンパク (TP)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE) 値、アスパラギン酸トランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性は自動分析装置 (JCA-BM2250、JEOL Ltd.、東京) により株式会社モノリス (東京、調布市深大寺) にて測定された。遊離脂肪酸値 (NEFA) は市販のキット (NEFA-C test、和光純薬株式会社、東京) により測定された。血漿マロンジアルデヒド (MDA) 値ならびにグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx)、スーパーオキシドディスムターゼ (SOD) 活性は市販の測定キット (NWLSS™ Malondialdehyde Assay、Northwest Life Science Specialties, LLC バンクーバー、NWLSS™ Glutathione Peroxidase Assay、Northwest Life Science Specialties, LLC バンクーバー、NWLSS™ Superoxide Dismutase Activity Assay、Northwest Life Science Specialties, LLC バンクーバー) により各々測定された。

結果

1. アンケート調査結果

獣医師へのアンケート調査の結果を表3に示した。62頭中、27頭 (43.5%) が良好な嗜好性を示し、8頭 (12.9%) に食欲の増加を認め、20頭 (32.3%) の毛艶が良くなった。28頭 (45.2%) の犬 (アレルギー性皮膚炎; アトピー性皮膚炎を含む) 14頭、肝機能障害1頭、原因不詳低タンパク血症1頭、口腔メラノーマ1頭、股関節不全1頭、原因不詳重度のかゆみ1頭、腎機能障害1頭、糖尿病2頭、膝蓋骨脱臼 (グレードII~III) 1頭、表皮向性リンパ腫1頭、変形性関節症1頭、慢性リンパ性白血病1頭、毛根炎1頭、および非疾患犬1頭に本サプリメントを14~480日投与することにより体調の改善が認められた (表2)。血糖値のコントロール治療を行っている1頭の糖尿病犬では、本サプリメントの70日間の給与の結果、450mg/dL以上であった血清総コレステロール値が375mg/dLに低下し改善が認められた (表4)。

一方、6頭 (9.7%) に副反応を認めた。免疫抑制剤とステロイドを中心として治療を行っていた血小板減少症の犬1頭は、サプリメント12日間給与後に痙攣発作を発生し、血小板数が減少したため、投与14日目でサプリメントの投与を中止した。肛門付近に腫瘤を形成した犬1頭は、投与

開始翌朝に全身の発疹、かゆみが酷く、1日でサプリメントの給与を中止した。真菌感染症が再発した犬1頭では給与期間中、かゆみ、発赤が酷くなり皮膚の状態が悪化したため、30日間の給与後中止した。肝機能障害の犬1頭は、食欲の低下が認められたことより、58日間で投与を中止した。アレルギー性皮膚炎の2頭はサプリメント給与後にかゆみおよび発疹が酷くなったため、各々、投与1日後、投与2日後に飼い主の申し出があり、担当獣医師の判断により給与を中止した。

2. 過体重犬への試験的給与

本サプリメントの4週間の給与により、実験に供試したBCS 4 (過体重) の飼い犬6頭中、5頭 (83.3%) において血漿MDA値が低下し、そのうちの1頭 (16.7%) ではTG値が395mg/dLから89mg/dL、TC値が302mg/dLから255mg/dL、LDH値が194IU/Lから147IU/Lに改善した。3頭 (50%) では血漿SOD値の上昇が認められた。血漿GPx値には大きな変化は認められなかった (表5)。

考察

本サプリメントは、ヒトにおける脳卒中、心臓発作、動脈硬化、糖尿病、肝炎、腎炎、膠原病、肺硬化症、胃潰瘍、皮膚潰瘍、ケロイド、アトピー性皮膚炎、パーキンソン病、ベーチェット病、川崎病、男性不妊症、癌、慢性肉芽腫症、紫外線・放射線障害など活性酸素が関与するさまざまな疾病²⁾において、過剰に産生された活性酸素を除去する目的で経口給与用として開発された¹⁾。その投与によりさまざまな疾病において治療成果が報告されている。胚芽、大豆、米ぬか、ハトムギ・小麦・ゴマなどの植物原料を、波長領域4~14μmの遠赤外線を焙煎後、麴により発酵させ低分子化されているため、アレルギー性は低いと考えられる³⁾。このため、ヒト医療においてステロイドに依存していた多くの難治アレルギー性皮膚炎患者の治療に用いられ、すぐれた治療効果を示している⁴⁾。今回、本サプリメントを給

表4 糖尿病犬へのSOD活性亢進サプリメント給与による血液生化学値の変化

	給与前	70日後
GLU (mg/dL)	337	442
TG (mg/dL)	103	126
TC (mg/dL)	>450	375
ALT (IU/L)	50	61
ALP (IU/L)	425	499

表3 SOD活性亢進サプリメントの犬への効果

嗜好性		食欲		毛艶		副作用	
実数	(%)	実数	(%)	実数	(%)	実数	(%)
良い	27 (43.5)	増加	8 (12.9)	良くなった	20 (32.3)	有	6 (9.7)
普通	29 (46.8)	変化なし	53 (85.5)	変化なし	42 (67.4)	無	56 (90.3)
悪い	2 (3.2)	減少	1 (1.6)	悪くなった	0 (0.0)	計	62 (100)
無回答	4 (6.5)	計	62 (100)	計	62 (100)		
計	62 (100)						

表5 過体重犬におけるSOD活性亢進サプリメント給与前後の血液生化学検査値の変化

検体	BW (kg)	TP (g dl ⁻¹)	AST (IU L ⁻¹)	TG (mg dL ⁻¹)	NEFA (mEq L ⁻¹)	TC (mg dL ⁻¹)	ALT (IU L ⁻¹)	ALP (IU L ⁻¹)	LDH (IU L ⁻¹)	BUN (mg dL ⁻¹)	CRE (mg dL ⁻¹)	GLU (mg dL ⁻¹)	MDA (μmol L ⁻¹)	SOD (unit mL ⁻¹)	GPx (mU mL ⁻¹)
1	6.0	7	39	395	0.87	302	35	59	194	22	0.7	<75	3.09	ND	ND
	5.8	6.2	29	89	0.96	255	27	61	147	16	0.9	108	2.97	88.24	ND
2	27.4	6	25	37	0.58	269	16	108	242	7	0.6	79	1.77	9.80	ND
	27.1	5.7	19	30	0.38	314	15	161	169	6	0.6	118	0.80	12.25	ND
3	6.8	5.6	32	36	0.30	135	71	44	353	14	0.4	90	5.21	ND	25.84
	6.9	6.1	26	100	0.49	170	101	98	66	15	0.3	99	4.88	ND	28.47
4	7.0	9	47	87	0.35	329	113	>350	>400	16	0.5	85	7.27	ND	57.37
	7.1	7	17	107	0.65	296	121	>350	63	16	0.5	100	2.09	ND	53.87
5	7.1	7	24	37	0.41	167	62	306	291	11	0.5	<75	2.24	ND	74.01
	7.1	7	20	41	0.49	209	53	185	59	13	0.6	122	1.52	5.00	53.43
6	4.2	6.5	30	44	0.97	173	26	124	44	12	0.3	96	1.21	56.68	47.74
	4.0	6.3	36	52	1.77	178	34	278	58	14	0.3	108	2.97	55.90	44.23

ND: 検出限界以下
上段が給与前、下段が給与後の測定値

与された犬62頭中、27頭 (43.5%) が良好な嗜好性を示し、8頭 (12.9%) に食欲の増加を認め、20頭 (32.3%) の毛艶が良くなり、28頭 (45.2%) に体調の改善を認めた。さらに血糖値コントロールを行っている糖尿病犬において70日間の給与の結果、450mg/dL以上を示した血清TC値が375mg/dLに改善が認められた。糖尿病発症の機序の1つとして、糖および脂質代謝異常の進行過程で産生された活性酸素と脂質との反応により生じる過酸化脂質が病態に影響することが報告されており^{5,6)}、糖尿病犬への本サプリメント給与による血中脂質濃度の低下はその1つの証左と考えられる。

今回我々は、試験的にBCS 4の過体重の犬6頭に4週間本サプリメントを給与し、5頭 (83.3%) の犬において脂質酸化マーカーであるMDAの低下を認めた。この試験結果より、本サプリメントの給与により誘起されたSODあるいはSOD類似の作用を有する他の自然植物由来の抗酸化酵素により、種々の酸化ストレスにより生じた過剰な活性酸素が除去され、脂質との反応による過酸化脂質の生成が減少しているものと推察される。本サプリメントは「育成光線」と呼ばれ生命の成長に必須な波長領域4~14μmの遠赤外線⁷⁾により焙煎加工しているため、本サプリメントに含まれる個々の成分の活性は一般の粉末乾燥品に比べ強力であることが予想され、SOD類似の作用を有する他の抗酸化酵素により、種々の酸化ストレスにより生じた過剰な活性酸素が除去される可能性は否定できない。本サプリメントを開発した丹羽は、本サプリメントをSOD様食品として説明し、SOD類似の作用を有する自然植物由来のSOD以外の抗酸化酵素の存在も示唆している。

本サプリメントの4週間の給与により、抗酸化酵素GPxの変動は認められなかったが、3頭 (50%) の犬において血中SOD活性の上昇を認めた。この酵素活性の上昇は、サプリメント中のSODによるものか、あるいは酸化脂質以外のストレスに対して産生されたSODによるものか、より詳細な検討が必要である。

アンケート調査による6つの副反応発症例には、担当し

た臨床獣医師によるサプリメントの給与と副反応との直接の因果関係が未確認のものも含まれている。しかしながら、我々はサプリメント使用における安全性の見地より食物アレルギーを有する犬への給与の場合、アレルゲンへの十分な配慮が必要であると考え。植物による食物アレルギーは注目されており⁸⁾、さらに本サプリメントの食物アレルギーを有する犬への給与は事前のアレルゲンチェックを行うなど慎重に検討する必要がある。

謝辞

本研究のアンケート調査に協力していただいた62頭の飼い主および9つの獣医科病院、実験に協力していただいた6頭の飼い主および4つの獣医科病院に深謝する。

引用文献

- Niwa, Y., Kanoh, T., Kasama, T., Negishi, M., 1988. Activation of antioxidant activity in natural medical products by heating, brewing and lipophilization. A new drug delivery system. *Drugs under experimental and clinical research* 14: 361-372
- Niwa, Y., 1997. Free radicals invite death. 1st ed. Personalcare Co.Ltd. Tokyo, pp.106-130
- Teshima, R., 2001. Hypersensitivity about environmental chemicals-mainly about food allergy. (in Japanese) *Kokuritsu Iyakuhin Shokkuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 119 : 27-39
- Niwa, Y., 1997. Free radicals invite death. 1st ed. Personalcare Co.Ltd. Tokyo, pp.134-159
- Nishigaki, I., Hagihara, M., Tsunekawa, H., Masaki, M., Yagi, K., 1981. Lipid peroxide levels of serum lipoprotein fractions of diabetic patients. *Biochemical medicine* 25: 373-378
- Sato, Y., Hotta, N., Sakamoto, N., Matsuoka, S., Ohishi, N., Yagi, K., 1979. Lipid peroxide level in plasma of diabetic patients. *Biochemical medicine* 21: 104-107
- Toyokawa, H., Matsui, Y., Uhara, J., Tsuchiya, H., Teshima, S., Nakanishi, H., Kwon, A.H., Azuma, Y., Nagaoka, T., Ogawa, T., Kamiyama, Y., 2003. Promotive effects of far-infrared ray on full-thickness skin wound healing in rats. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.) 228:724-729
- Shewry, P.R., Beaudoin, F., Jenkins, J., Griffiths-Jones, S., Mills, E.N.C., 2002. Plant protein families and their relationships to food allergy. *Biochemical Society Transactions* 30: 906-910