



〈短報〉

スイカエキス飲料水がイヌおよびネコのleptin濃度とTG濃度に及ぼす影響

宮井 紗弥香¹⁾、高柳 信子²⁾、橋詰 利治³⁾、岡崎 登志夫¹⁾

Effects of a watermelon-extract-beverage on serum leptin or TG concentration in canis and felis.

Sayaka Miyai¹⁾, Nobuko Takayanagi²⁾, Toshiharu Hashizume³⁾, Toshio Okazaki¹⁾

Summary This study examined the effects of a watermelon-extract (WM) beverage on serum leptin and triglyceride (TG) concentration in canis and felis, a WM beverage was administered to nine dogs and eight cats instead of water for 3 months. Intake of a WM beverage decreased TG concentration when TG concentration is beyond reference range in canis or felis before drinking the WM beverage, and the TG concentration before the intake of the WM beverage was negatively correlated with the change in TG concentration ($R^2 = 0.88$). Moreover, the change in TG concentration was negatively correlated with the change in leptin concentration before and after the intake of the WM beverage (Dogs: $R^2 = 0.73$, Cats: $R^2 = 0.42$). Therefore, the regulation of serum TG concentration upon the intake of WM beverage might be mediated by leptin.

Key words: Watermelon extract, Canis, Felis, Serum, Triglyceride, Leptin

I. 緒言

近年、ヒトやげっ歯類の腸内細菌において *Clostridium difficile* が肥満のリスクファクターとなり、leptin を介した炎症反応が誘導されること

や、*Clostridium* 属種の多様性の減少が、肥満や血中中性脂肪 (TG) 濃度の増加と関連することが報告されている^{1,4)}。私達はこれまでにスイカ果実抽出物 (WM) 飲料水の摂取が、イヌの腸内細菌叢を一定の割合に整えること、ネコの糞便

¹⁾ ヤマザキ動物看護大学 動物看護学部動物看護学科
〒192-0364 東京都八王子市南大沢4-7-2

²⁾ ヤマザキ動物看護専門職短期大学 動物トータルケア学科
〒150-0046 東京都渋谷区松濤2-16-5

³⁾ 株式会社萩原農場生産研究所
〒636-0222 奈良県磯城郡田原本町法貴寺984

¹⁾ Department of Animal Health Technology, Yamazaki University of Animal Health Technology, 4-7-2 Minami-osawa, Hachioji, Tokyo 192-0364, Japan

²⁾ Department of Animal Health Technology, Yamazaki Professional College of Animal Health Technology, Shoto 2-16-5, Shibuya-ku, Tokyo 150-0046, Japan

³⁾ Hagihara Farm Production Institute, 984 Hokiji, Tawaramoto, Nara 636-0222, Japan

連絡先：宮井 紗弥香

ヤマザキ動物看護大学 動物看護学部動物看護学科

Tel: +81-042-689-6538

E-mail: s_miyai@yamazaki.ac.jp

受付日：2023年5月23日

採択日：2023年7月14日

pHを低下させ、Clostridia綱の相対割合を減少させることを明らかにし^{5,6)}、既述のヒトの先行研究と矛盾しないことを報告した。また、WMがラットやイヌの血清leptin濃度やTG濃度を低下させることを報告した^{5,7)}。スイカにはビタミンC、リコピン、シトルリン、 β -カロテン、ポリフェノールなどの様々な成分が含まれており、抗酸化作用や血管拡張作用などを示すことや^{5,11)}、肝臓での炎症性代謝や脂質代謝に影響を与えることなどが知られているが^{1,5,7,12)}、その作用機序についてほとんど明らかにされていない。

そこで今回、WM飲料水の摂取がイヌやネコのWM飲料水摂取前後のleptin濃度とTG濃度について、個別に比較し、それらの相互作用について解析することを企図し、研究を行ったところ大変興味深い結果が得られたので報告する。

II. 材料と方法

1. 対象動物

ヤマザキ動物看護大学動物実験倫理指針に基づき、一般家庭で飼育されているイヌ9頭 (D1: Toy Poodle、去勢雄7歳, D2: Golden Retriever、去勢雄9歳, D3: Miniature Dacushund、去勢雄9歳, D4: Miniature Dacushund、避妊雌5歳, D5: Chihuahua、雌4歳, D6: Chihuahua、避妊雌6歳, D7: Chihuahua、雌2歳, D8: Italian greyhound、避妊雌2歳, D9: Toy Poodle、雌9歳)、雑種ネコ8頭 (C1: 避妊雌7歳, C2: 避妊雌4歳, C3: 去勢雄2歳, C4: 去勢雄2歳, C5: 避妊雌2歳, C6: 去勢雄5歳, C7: 去勢雄5歳, C8: 去勢雄10歳)に、1日あたり150 mL/kgのWM飲料水を準備し、自由摂取させた。

2. 実験計画

1) WM飲料水の調整

WM飲料水は、次のように調整された。種子採取用スイカを搾汁し、加熱減圧処理により10倍濃縮後、クエン酸を終濃度4.5 g/Lになるように混合し作製した。使用時には、10 mLのWMを水で約50倍に希釈し用いた。

2) 血液検体の採取後のTG濃度およびleptin濃度の測定

イヌは2016年8月～11月の3か月間、ネコは2022年6月～9月の3か月間、ヤマザキ動物看護大学動物実験委員会に承認を受け(承認番号:

H27年5月、20210419-001)、摂取前、1.5か月後および3.0か月後の計3回空腹時採血を実施し、血清分離後、leptin濃度はELISA法測定試薬であるCANINE LEPTIN ELISA KIT (Millipore) とCat Leptin ELISA Kit (MyBioSource) を用いて測定した。TG濃度は富士ドライケムスライドTG-PIIIを用いて富士ドライケム4000V (FUJIFILM) で測定した。

III. 結果

1. WM飲料水摂取前後における leptin 濃度と TG 濃度について

イヌのleptin濃度は、WM飲料水摂取によって大きく減少している個体が多く、ネコではその変化の程度は小さかった。イヌのTG濃度は、WM飲料水摂取後に大きく減少している個体からほとんど変化がない個体まで様々であったが、概ね減少傾向が認められた。ネコにおいても、減少幅はわずかであったが同様の傾向が認められた (Fig. 1)。

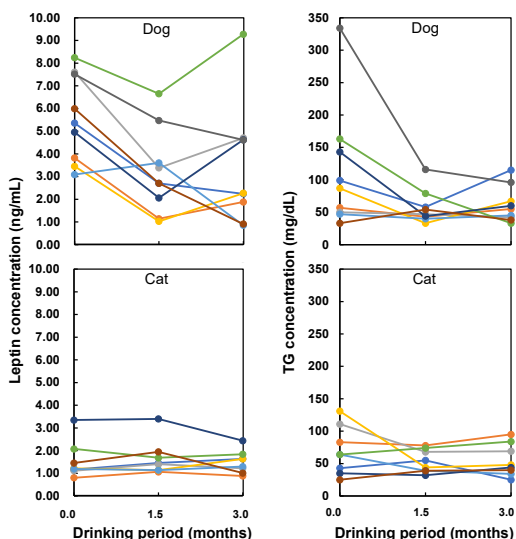


Fig. 1 leptin and TG concentrations in dogs and cats before and during the intake of watermelon-extract (WM) beverage for 3 months. Left: Leptin concentration, Right: TG concentration, Upper: dog sample data, Lower: cat sample data.

2. WM飲料水摂取によるイヌとネコの leptin 濃度と TG 濃度の変化について

WM飲料水摂取後のTG濃度の変化について解

析するために、縦軸にWM飲料水摂取前のTG濃度、横軸にWM飲料水摂取前後のTG濃度変化量を取り、グラフ化したところ両者間に負の相関関係 ($R^2 = 0.88$) が認められた。摂取前のTG濃度が富士ドライケム参考基準範囲 (イヌ: 30 ~ 133 mg/dL、ネコ: 17 ~ 104 mg/dL) 付近の個体では、

TG濃度の変化量は、わずかに減少もしくは増加していた。すなわち、摂取前のTG濃度が高いほど3.0カ月後にTG濃度が大きく減少する傾向を示した (Fig. 2)。

次に、WM飲料水摂取前後のleptin濃度変化量とTG濃度変化量との関係について解析したとこ

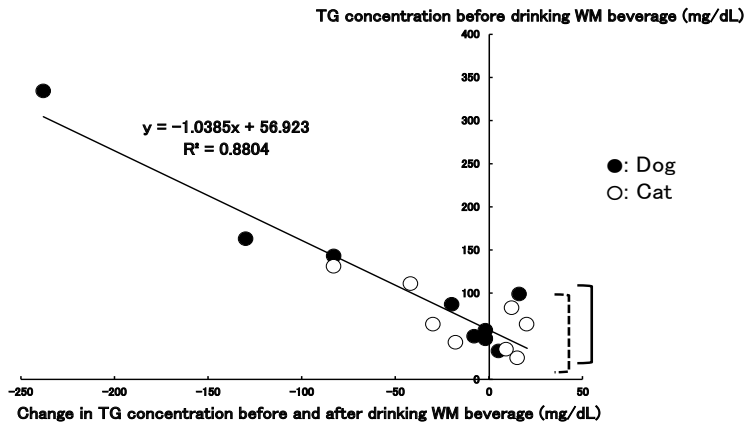


Fig. 2 Scatter plots of the change in TG concentration before and after the intake of watermelon-extract (WM) beverage and TG concentration before the intake of WM beverage. Bold line range: canine TG reference range 30-133 mg/dL, dotted line range: feline TG reference range 17-104 mg/dL, regression line and coefficient in dogs and cats are shown. ●: Dog, ○: Cat.

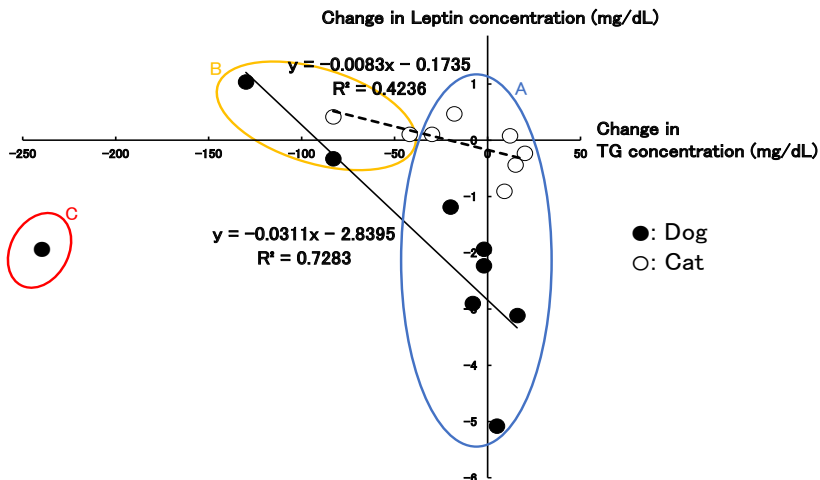


Fig. 3 Scatter plots of changes in leptin and TG concentrations before and after the intake of watermelon-extract (WM) beverage. The regression lines for dogs and cats are shown in black and dotted lines, respectively. A: plots within the reference range are enclosed in a blue-colored circle; B: plots slightly beyond the reference range are enclosed in a yellow-colored circle; C: plots considerably beyond the reference range are enclosed in a red-colored circle. ●: Dog, ○: Cat.

ろ、WM飲料水摂取後にleptin濃度が大きく減少またはわずかに増加した個体では、TG濃度はわずかに減少または増加した (Fig. 3A)。leptin濃度が増加またはわずかに減少した個体では、TG濃度は減少した (Fig. 3B)。TG濃度が極端に高い1例では、leptin濃度が減少し、TG濃度も大きく減少した (Fig. 3C)。この1例を除いて、イヌとネコのleptin濃度変化量とTG濃度変化量に関する回帰直線を引いたところ、負の相関関係 (イヌ: $R^2 = 0.73$ 、ネコ: $R^2 = 0.42$) が認められた (Fig. 3)。

IV. 考察

スイカを摂取させたヒトやげっ歯類では、TG濃度などを低下させ、脂質代謝に影響を与えることが報告されている^{1,5,7,8,12}。今回の私達の結果においても、WM飲料水摂取前にイヌやネコのTG濃度が基準範囲を超えて高値を示す個体では、3.0カ月でTG濃度が大幅に低下し、基準範囲内の個体でも減少幅は小さいものの弱い負の相関関係が認められた (Fig. 2)。WM飲料水摂取後のleptin濃度変化量とTG濃度変化量との関係について解析したところ、イヌとネコの回帰式に解離はあるものの負の相関関係 ($R^2 = 0.88$) が認められた (Fig. 3)。今回の研究結果をまとめてみると、血清中のTG濃度が基準範囲内の場合には、WM飲料水摂取によりleptin濃度はほとんどが低下し、TG濃度の変化は少なかった (Table 1A)。TG濃度が基準範囲よりやや高めの場合には、WM飲料水摂取によりleptin濃度はわずかに上昇傾向を示し、TG濃度は低下した (Table 1B)。血中のTG濃度が極端に高い場合には、WM飲料水摂取によりleptin濃度はわずかに低下し、TG濃度は著しく低下した (Table 1C)。最近の研究では、脂肪細胞から分泌されるleptinが視床下部や骨格筋、肝臓、膵臓などのleptin受容体を介したエネルギー代謝の調節や、摂食抑制等によって、TG濃度をコントロールすることが知られており^{13,14}、TG濃度が基準範囲内や、やや高い状態では、leptinの制御機構が機能し、TG濃度を基準範囲内に保とうとしているものと考えられた。一方、肥満患者では摂食中枢のLeptin感受性が低下することや^{15,16}、ポリフェノー

ルが摂食中枢のleptin感受性を増すことが報告されており^{17,18}、TG濃度が基準範囲を超えて極端に高いイヌの1例では、WM飲料水摂取によりleptin感受性が回復して、高止まりしていたleptinレベルが低下し、TGレベルも低下したのではないかと考えられた。しかし、TG濃度が極端に高い結果は1例のみであることから、WM飲料水摂取によるleptin感受性回復に関する作用機構については、さらなる検討が必要である。

Table 1 Changes in leptin concentrations and TG concentrations before and after the intake of watermelon-extract (WM) beverage

TG level		Within reference range (A)	Slightly beyond reference range (B)	Highly beyond reference range (C)
Changes	Leptin	Decrease	Slight increase	Slight decrease
	TG	Stable	Decrease	Remarkable decrease

V. 結語

イヌおよびネコのTG濃度が基準範囲内の場合、WM飲料水の摂取によってleptin濃度が低下し、TG濃度はほとんど変化せず、TG濃度が基準範囲よりやや高めの場合、WM飲料水の摂取によってleptin濃度が上昇し、TG濃度は基準範囲内まで低下した。また、血中のTG濃度が極端に高い場合、WM飲料水の摂取によってleptin濃度はわずかに低下し、TG濃度は著しく低下したため、leptin感受性を改善する可能性が示唆された。

利益相反は以下のとおり: 共同著者である橋詰利治は営利企業である株式会社萩原農場生産研究所に勤務し報酬を得ている。

文献

- 1) Leung J, Burke B, Ford D, Garvin G, Korn C, Sulis C, Bhadelia N: Possible association between obesity and Clostridium difficile infection. *Emerg Infect Dism*, 19: 1791-1798, 2013.
- 2) Matey-Hernandez ML, Williams FMK, Potter T, Valdes AM, Spector TD, Menni C: Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia. *Physiol Genomics*, 50: 117-126, 2018.
- 3) Becraft AR, Sturm ML, Mendez RL, Park SH, Lee SI, Shay NF: Intake of Watermelon or Its Byproducts Alters Glucose Metabolism, the Microbiome, and Hepatic Proinflammatory Metabolites in High-Fat-

- Fed Male C57BL/6 J Mice. *J Nutr*, 150: 434-442, 2020.
- 4) Madan R, Petri WA Jr: Role of obesity and adipose tissue-derived cytokine leptin during *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*, 34: 182-186, 2015.
 - 5) 宮井 紗弥香、橋詰 利治、岡崎 登志夫: スイカエキス飲料がイヌの血清および尿成分に及ぼす効果. *生物試料分析*, 39: 282-287, 2016.
 - 6) 宮井 紗弥香、藤原 恵利子、橋詰 利治、岡崎 登志夫: スイカエキス飲料水がイヌの腸内細菌叢に及ぼす影響. *生物試料分析*, 44: 114-119, 2021
 - 7) 岡崎 登志夫、橋詰 利治、鈴木 光行、小川 善資: 高脂肪飼料給餌ラットに対するスイカエキスの肥満抑制効果. *ペット栄養学会誌*, 17: 13-18, 2014.
 - 8) 宮井 紗弥香、高柳 信子、橋詰利治、岡崎登志夫: スイカエキス飲料水がネコの腸内細菌叢に及ぼす影響. *生物試料分析*, 46: 88-93, 2023.
 - 9) Naz A, Butt MS, Sultan MT, Qayyum MM, Niaz RS: Watermelon lycopene and allied health claims. *EXCLI J*, 13: 650-660, 2014.
 - 10) 橋詰 利治: スイカの品種改良と利用Breeding and Utilization of Watermelon. *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, 66: 314-318, 2019.
 - 11) Itoh T, Fujita S, Koketsu M, Hashizume T: Citrulluside H and citrulluside T from young watermelon fruit attenuate ultraviolet B radiation-induced matrix metalloproteinase expression through the scavenging of generated reactive oxygen species in human dermal fibroblasts. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 37: 386-394, 2021.
 - 12) Hong MY, Hartig N, Kaufman K, Hooshmand S, Figueroa A, Kern M: Watermelon consumption improves inflammation and antioxidant capacity in rats fed an atherogenic diet. *Nutr Res*, 35: 251-258, 2015.
 - 13) Iqbal J, Mascareno E, Chua S, Hussain MM: Leptin-mediated differential regulation of microsomal triglyceride transfer protein in the intestine and liver affects plasma lipids. *J Biol Chem*, 295: 4101-4113, 2020.
 - 14) Banks WA, Farr SA, Salameh TS, Niehoff ML, Rhea EM, Morley JE, Hanson AJ, Hansen KM, Craft S: Triglycerides cross the blood-brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance. *Int J Obes (Lond)*, 42: 391-397, 2018.
 - 15) Fishman S, Muzumdar RH, Atzmon G, Ma X, Yang X, Einstein FH, Barzilai N: Resistance to leptin action is the major determinant of hepatic triglyceride accumulation in vivo. *FASEB J*, 21: 53-60, 2007.
 - 16) Ricci R, Bevilacqua F: The potential role of leptin and adiponectin in obesity: a comparative review. *Vet J*, 191: 292-298, 2012.
 - 17) Nakandakare-Maia ET, Siqueira JS, Ferron AJT, Vieira TA, Palacio TLN, Grandini NA, Garcia JL, Belin MA, Altomare A, Baron G, Aldini G, Francisqueti-Ferron FV, Corrêa CR: Treatment with bergamot (*Citrus bergamia*) leaves extract attenuates leptin resistance in obese rats. *Mol Cell Endocrinol*, 566-567: 111908, 2023.
 - 18) Aragonès G, Ardid-Ruiz A, Ibars M, Suárez M, Bladé C: Modulation of leptin resistance by food compounds. *Mol Nutr Food Res*, 60: 1789-1803, 2016.