

II - 3

脂質代謝関連遺伝子発現に及ぼす和漢薬の作用

1) 国立健康・栄養研究所 2) ツムラ中央研究所
板倉 弘重¹⁾ 松本 明世¹⁾ 飯塚 晃²⁾

体質は、遺伝素因と環境素因との複合された結果として現れてくると考えられる。食物だけでなく薬物を投与した結果、現れてくる現象は、体質によって差がある。表現型として現れてくる現象のもとには、遺伝子の作用があり、それにいくつかの要因が加わっていると考えられる。そこで漢方薬の作用機序を明らかにする目的で遺伝子発現に及ぼす影響について、大柴胡湯で検討した。臨床的に大柴胡湯が血清脂肪を低下させることから、家兎に大柴胡湯を投与し、リポ蛋白代謝の中心臓器である肝のLDL受容体、アポEおよびアポBメッセンジャーRNA発現量に及ぼす影響について分析した。コレステロール添加食で家兎に高コレステロール血症をひきおこすことが出来る。食餌に体重1 Kgあたり1～2 gの大柴胡湯を加えると対照群よりコレステロールの低下傾向がみられ、また肝のLDL受容体メッセンジャーRNAは、増加傾向が認められた。家兎にHMGCoA還元酵素阻害薬を投与すると同様にLDL受容体メッセンジャーRNA発現量の増加が認められる。胆汁酸であるケノデオキシコール酸もLDL受容体メッセンジャーRNA発現量を増加させ、血清コレステロールを低下させる作用がある。ケノデオキシコール酸は、LDL受容体遺伝子プロモーター領域にあるステロール調整エレメントに結合するSREBP-1に作用してLDL受容体遺伝子発現量を増加させることを見出した。大柴胡湯によるLDL受容体メッセンジャーRNA増加がどのような機構によるものなのか今後更に検討を要すると考えられる。

コレステロール代謝調節に重要な役割を果たしているHMGCoA還元酵素、HMGCoA合成酵素、LDL受容体などの遺伝子はいずれもプロモーター領域にステロール調節エレメントを有しており、またこれらのエレメントに特異的に結合するSREBPが核内に存在しており、このSREBPの発現や分析に作用する物質は、コレステロール代謝に影響を及ぼしていると考えられる。漢方薬の効果をこれらの分子レベルから研究することにより、体質による臨床効果の違いについても将来解明されていくものと考えられる。