

動脈硬化発症モデルマウス apoE KO マウスにおける 柴胡加竜骨牡蛎湯の効果

○井上 誠¹⁾、小泉 文乃¹⁾、田辺 宏樹¹⁾、萩原 幸夫²⁾、水上 元¹⁾

名古屋市立大学大学院・薬学研究科・生薬学分野¹⁾、名城大学・臨床漢方治療学研究室²⁾

【目的】柴胡加竜骨牡蛎湯は、現在臨床で用いられている漢方方剤210処方のうち、抗動脈硬化作用を適応症としてあげている唯一の方剤である。西洋薬では高脂血症の改善や、血圧のコントロールなど動脈硬化のリスクファクターを軽減する治療が中心となり、動脈硬化そのものに対して有効な薬剤は存在しない。また動脈硬化は慢性疾患であるために、長期服用における西洋薬の副作用が問題となる。しかし本方剤についても基礎的実験データが少なく、作用機序は明確ではない。そこで今回、粥状動脈硬化発症モデルマウスである apoE KO マウスを用いて、その作用を検討した。

【方法】6週齢の C57BL/6J-apoe 雄性マウス (apoE KO マウス) に柴胡加竜骨牡蛎湯エキスを精製水に溶かし給水瓶による自由飲水によって投与した。対照群には精製水を与えた。1.25% コレステロール食餌を負荷し、定期的に血清中総コレステロール値を測定した。13週間の飼育後、血清中トリグリセリド値の測定、FPLC によるリポ蛋白質組成の解析を行った。また、心臓から大動脈弓部までのパラフィン組織標本を作製し、病変の面積を NIH image を用いて測定した。

【結果】1.25% コレステロール食餌を負荷後2週で血清中総コレステロール値は約 4000mg/dL まで上昇し、その後やや減少したが、方剤投与群と対照群の間に差は認められなかった。体重、血清中トリグリセリド値およびリポ蛋白質組成についても方剤投与による変化は見られなかった。13週間飼育後には全個体において動脈硬化病変が形成されており、泡沫化細胞、コレステロール針状結晶、平滑筋細胞の乱れ、fibrous cap などからなる複雑な粥状病変が観察された。大動脈弁部、大動脈起始部、大動脈弓部の3部位についてそれぞれ面積測定を行なったところ、大動脈弓部で柴胡加竜骨牡蛎湯投与群の病変面積および病変面積/中膜比が対照群に比べ有意に減少していた。

【考察】今回、粥状動脈硬化モデルマウスを用いた実験で、柴胡加竜骨牡蛎湯が血清中脂質に影響を与えることなく、粥状病変を減少させることを明らかにした。ラットのバルーンカテーテルによる内皮擦過モデルでも本方剤の有効性が報告されている。本方剤の作用点は脂質代謝系ではなく、血管内皮細胞、平滑筋細胞およびマクロファージ等の粥状動脈硬化の発症に関与している細胞群ではないかと推測された。