

植物中の微量成分による薬物代謝機能の亢進作用について

岩野 英知 [酪農学園大学獣医学部／講師]

背景・目的

生体は、様々な生体外異物（発ガン物質、環境ホルモン）によるストレスに暴露され続けている。しかし生体は、様々な生体外異物を排除するための防御機構（薬物代謝酵素）をえている。現在の社会状況において、発ガン物質や、環境ホルモンを完全に排除することは不可能であり、むしろ本来生体を持っている防御機構を高めることが重要であると考えられる。本研究では、生体の代謝解毒能力を向上させる植物中脂溶性物質を同定し、その調節機序を明らかにすることで、病気の予防効果につながる知見を得る事を目的とした。

内容・方法

スルフォラファンとオイゲノールの効果について以下のような実験を行った。

[I] スルフォラファンの効果について

スルフォラファンは、ブロッコリーに多く含まれ、抗酸化作用などがある脂溶性の物質である。ヒト肝ガン細胞（HepG2）にスルフォラファンを暴露し、薬物代謝酵素の遺伝子発現の変動をリアルタイムPCRを用いたRT-PCRにより定量的に比較検討した。また、遺伝子発現が増強されるメカニズムをレポーターアッセイにより、解析した。

[II] ラットへのオイゲノール投与による効果について

オイゲノールはフトモモ科植物からえられる丁子の主成分であり、抗酸化作用や、薬物解毒能を向上させることが知られている。オイゲノールをラットに投与して、薬物代謝酵素の変動をRT-PCR、Western blotにより解析した。

結果・成果

[I] スルフォラファンの効果について

1) 薬物代謝酵素遺伝子発現への影響

HepG2 ($10^6/5$ シャーレ) にスルフォラファン (40 μ M・DMSO0.2%) を投与し、以下の薬物代謝酵素遺伝子の発現への影響をRT-PCRで調べた。

UGT: 1A1, 1A3, 1A4, 1A5, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9,
A10, 2B4, 2B7, 2B10, 2B11, 2B15, 2B17, 2B28
CYP: 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C10, 2D6,
2E1, 3A4

GST: A1, P1, M1, T1

遺伝子発現が増強されたのは、UGT2B4、GSTA1で

あった。

UGT2B4については、リアルタイムPCRで定量解析したところ、遺伝子発現が投与後2時間で1.98倍に上昇していた。

2) スルフォラファンによる遺伝子発現調節機序

UGT2B4の上流配列を検索した所、スルフォラファンにより応答するARE配列が翻訳開始のATGのAから1.5Kb上流に存在していた。このAREがUGT2B4の発現に影響を与えているのかルシフェラーゼを用いたレポーターアッセイにより確かめた。

スルフォラファンがARE配列を介して、UGT2B4の遺伝子発現を1.5倍に活性化したことが明らかになった。

UGT2B4は、発ガン性もあるカテコールエストロゲンなどの内因性のホルモンなどの代謝を担っており、スルフォラファンが、UGT2B4を活性化することは、生体のホルモン環境を整えるとともに、発ガン物質の代謝を促すことになると考えられた。

[II] ラットへのオイゲノール投与による効果について

5%のオイゲノールをラット飼料中に混ぜて8週令雄ラットに自由採食させ、4週間後採材した。

1) UGTの変動

Realtime PCRを用いたRT-PCRにより、UGT1A1、UGT1A6、UGT1A7、UGT2B1の各分子の発現が上昇していた。特にUGT1A6、1A7に関しては3倍、UGT2B1は2倍に発現が上昇しており、生体外からの発ガン物質、環境ホルモン、そして、内因性のホルモンの解毒排泄などが亢進していることが明らかになった。

2) P450の変動

薬物の代謝活性化を行うCYP 1A1の遺伝子発現が約半分に低下していた。これは、発ガン物質の影響を抑えることに繋がり、生体にとって良い効果になると考えられる。

以上の事から、オイゲノールの薬物代謝・解毒に与える良い影響が確認出来た。今後、その遺伝子誘導メカニズムを明らかにしていきたい。

今後の展望

本研究では、特に発ガン物質や、環境ホルモンの代謝解毒を担うUGTに注目し、その解毒作用を向上させる植物中脂溶性物質を同定し、その調節機序を明らかにする。本研究で明らかにした植物中脂溶性物質の効果は、人類の健康増進、特に病気の予防に役立つ事が期待される。また将来的には、そのような化学物質を効率的に生体内に取り込む系（鶏卵、食品中への導入など）を確立することによって、本研究の成果を実社会に応用していきたいと考えている。