

氏 名 隋 宏
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第380号
学位授与年月日 平成24年5月2日
審査委員 主査 教授 中村 守彦
副査 教授 塩飽 邦憲
副査 教授 木下 芳一

論文審査の結果の要旨

生薬として使用されているフェヌグリーク種子には血清コレステロール低下作用があることが知られているが、その詳しい作用機序は解明されていない。そこで申請者らは、消化管におけるコレステロール吸収過程に着目し、腸管細胞に存在するコレステロール輸送体、すなわちNiemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)、ATP-binding cassette (ABC) transporter A1 (ABCA1)、ABCG5、ABCG8、およびこれらの発現を調節する転写因子へのフェヌグリーク種子熱水抽出物の生理作用について、腸管上皮モデルである、ヒト結腸がん由来のCaco-2細胞の単層を用いて検討した。その結果、フェヌグリーク種子抽出物はCaco-2細胞におけるコレステロールの吸収方向の膜透過を時間依存的に抑制すること、ならびにCaco-2細胞内のコレステロール蓄積量を低下させることを見出した。このことから、申請者らは、フェヌグリーク種子抽出物が上記のコレステロール輸送体、特に刷子縁膜側に局在しコレステロールを細胞内に取り込むNPC1L1の機能を阻害すると考えた。次に、これらの輸送体のmRNA発現への影響を検討したところ、吸収方向の輸送体であるNPC1L1およびABCA1のmRNA発現がフェヌグリーク種子抽出物の添加によって有意に低下することを明らかにした。さらに本抽出物が、ABC transporterの転写活性を正に制御する核内受容体であるliver X receptorのmRNA発現を抑制することも認めた。以上の知見は、フェヌグリーク種子抽出物が、消化管に存在するNPC1L1およびABCA1に対する阻害作用を有しており、この薬理作用がフェヌグリーク種子摂取時に見られる血清コレステロール低下効果の機序の1つであることを強く示唆するものである。