

## 論文要約

非アルコール性脂肪性肝炎に対するコレウス・フォルスコリ抽出物の影響

鈴木 祥菜

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、さらには NAFLD が進展した非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は近年、世界中で広まっている。NASH は、脂肪変性、炎症、肝細胞障害 (風船様変性)、繊維化を特徴とし、将来的に肝硬変や肝がんを発症することが知られている。NASH の治療は、食事療法および運動療法を基本として行われるが、NASH 患者は肥満、脂質代謝異常症、糖尿病などの合併症を引き起こしている場合が多いため、これらの治療に対して薬物療法が行われる。また近年ではハーブサプリメントの利用が世界的に拡大しており、日本において体重減少をもたらすサプリメント素材としてコレウス・フォルスコリ抽出物 (CFE) が人気となっている。肥満を呈する NASH 患者では、この CFE サプリメントの利用が懸念される。本研究では、食事性 NASH モデルマウスを用いて、NASH の進行度の違い、食事療法または/および運動療法に対する CFE 摂取の影響を検討した。

NASH による薬物療法への影響を明らかにするため、はじめに、NASH 発症前/発症後における薬物代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) の変動を検討し、さらに薬物投与を行った場合の薬効に NASH の進展度が影響をもたらすか検討した。雄性 C57BL/6J マウス (8 週齢) に、NASH 誘導食 (12 週間投与により NASH を発症する) を NASH 発症前である 4 週間負荷および NASH を発症する 12 週間負荷を行った。実験期間の後、血中脂質と肝機能マーカー、肝臓脂質含有量、肝臓の CYP mRNA 発現および活性を測定した。CYP については、ヒトに処方される薬剤の 3/4 を代謝するとされる CYP の主要なサブタイプ 4 種類 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2C, CYP3A) について測定を行った。その結果、NASH は発症前/発症後のいずれにおいても薬物代謝酵素の肝ミクロソーム CYP1A1, CYP1A2, および CYP3A の活性を増加させ、CYP2C 活性を低下させた。また実際にスタチンおよびトルブタミド投与を行ったところ、これらの薬剤の薬効に影響をもたらすことを確認した。

NASH 患者による体重減少を目的とした CFE サプリメントの使用が想定されるため、次に、マウスモデルの NASH 発症前および発症において、CFE またはフォルスコリン (CFE 中の体重減少をもたらすとされる成分) を摂取した場合、NASH の病態および薬物代謝酵素へ影響を及ぼすかについて検討した。雄性 C57BL/6J マウス (8 週齢) に、NASH 誘導食に CFE またはフォルスコリンを混餌した飼料を 4 週間または 12 週間与えた。その結果、CFE またはフォルスコリンを摂取させた場合、12 週間摂取において体重および内臓脂肪重量の増加を抑制し、さらに肝臓の炎症性遺伝子発現および肝 TG の蓄積も抑制した。4 週間摂取においても、有意差はないものの同様の傾向が認められた。一方、4 週間および 12 週間のいずれにおいても、CFE は肝ミクロソーム CYP1A1,

CYP1A2, および CYP3A の活性を増加させた。フォルスコリン摂取による薬物代謝酵素の変動は見られなかった。これらの結果から、NASH を発症させるような食事と同時に CFE を摂取すると NASH の発症を抑制する可能性があるが、薬物代謝酵素を変動させることが示唆された。

最後に、NASH 治療時の CFE 摂取の影響を明らかとするため、食事療法または/および運動療法と同時に CFE を併用摂取した場合の影響を検討した。雄性 C57BL/6J マウス (8 週齢) に NASH 誘導食を 12 週間与え、NASH を発症させた後、食事療法または/および運動療法を 3 週間行うと同時に CFE を投与した。食事療法中の CFE 摂取は、食事療法による肝臓の炎症性遺伝子発現および肝 TG の蓄積の改善効果を減弱させた。食事療法に比較し運動療法は体重減少傾向をもたらすにもかかわらず肝臓の炎症性遺伝子発現および肝 TG の蓄積に影響を及ぼさず、CFE の併用摂取の影響も認められなかった。食事療法または運動療法による薬物代謝酵素の変動は見られないが、食事または/および運動の治療と同時に CFE を摂取した場合、肝ミクロソーム CYP1A1, CYP1A2, CYP2C および CYP3A の活性を増加させ、その影響は運動療法時よりも食事療法時の方が大きかった。以上の結果から、食事療法時の CFE の摂取は、NASH 改善を抑制するだけでなく、薬物治療を行う際にも影響をもたらす可能性が示唆された。

本研究において、NASH 誘導食負荷と同時に CFE を摂取すると、肥満予防および NASH 進行抑制効果が得られるが、NASH に対する食事療法と同時に CFE を摂取すると食事療法による NASH 改善効果を抑制する可能性を明らかとした。さらに、CFE の摂取は NASH 進展度合いもしくは治療の有無に関わらず薬物代謝酵素を変動し、薬効に影響を与える可能性があるため、薬物治療を行う際は使用を避けた方が良いことが明らかとなった。しかしながら、本研究はマウスによる検討のため、CFE またはフォルスコリンがヒトの NASH に及ぼす影響を明らかとするには、更なる調査が必要である。