

0-5-2

アガリクス菌糸体におけるエストロゲン様活性と動脈硬化予防効果

Agaricus blazei Murrill mycelia-dikaryon has estrogen-like activity and prevents vascular damage in atherosclerosis

○古谷 喜幸¹⁾, 董 四君¹⁾, 数藤由美子²⁾, 古谷 道子¹⁾, 米山 誠³⁾,
加藤 太一²⁾, 板部 洋之⁴⁾, 西川 俊郎⁵⁾, 富松 宏文²⁾, 田中 建志¹⁾,
笠貫 宏⁶⁾, 眞崎 知生¹⁾, 木山 亮一⁷⁾, 松岡瑠美子^{1,2,8)}

1) 東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート, 2) 東京女子医科大学循環器小児科, 3) 日本労協連合会センター事業団きのこ労協, 4) 昭和大学薬学部生物化学教室, 5) 東京女子医科大学病院病理, 6) 東京女子医科大学循環器内科, 7) 独立行政法人産業技術総合研究所脳神経情報研究部門, 8) 東京女子医科大学大学院先端生命医科学研究所統合医科学分野, 遺伝子医学分野

We report that *Agaricus blazei* Murrill (*A. blazei*) mycelia-dikaryon powder prevents atherosclerosis via dual roles in cell signaling. Serum oxidized low-density lipoprotein (OxLDL) levels in hyperlipidemic patients and atherosclerotic lesions in rabbits were improved by intake of *A. blazei* powder. The effect of the extract on suppression of macrophage development and on the recovery of endothelial cells from vascular damage through their growth enhancement is likely due to the estrogen-like activity of the *A. blazei* powder revealed by gene expression profiling. These findings indicate that components of *A. blazei* mycelia-dikaryon are capable of protecting the vascular system from lipid-deposition damage and of improving its recovery once the damage has occurred.

【目的】

きのこの一種であるアガリクスは、抗癌作用や免疫力の活性化などの臨床報告があるが、その有効成分と作用メカニズムはまだわかっていない。我々は、アガリクス菌子体培養物由来の抽出物を用い、動脈硬化改善への効果やその有効成分の作用メカニズムを解くことを本研究の目的とした。

【方法】

我々は、8人の高脂血症患者に1年間、アガリクス抽出物を経口投与し、4ヶ月間服用を中止し、更に3ヶ月間、再度服用させた。その期間毎に採血を行い、血中の酸化LDL濃度を測定した。次に動脈硬化改善への効果を調べるため、16羽の日本白ウサギをグループI(8羽)、グループII(6羽)、コントロール(2羽)にわけ、グループI, IIのウサギの下行大動脈をバルーンカテーテルを用いて損傷させ、12週間にわたり高脂肪食を摂取させた後、23週間にわたり、グループIには普通食を摂取させ、グループIIには0.01%のアガリクス抽出物を含む普通食を摂取させた。血管内皮の状態を観察し、マクロファージ抗体や平滑筋αアクチン抗体を用いた免疫染色を行った。次にアガリクス抽出物の細胞増殖に対する効果をSRBアッセイにより検討した。またDNAマイクロアレイ(EstrArray, InfoGenes社製)解析を行い、遺伝子発現プロファイル調べた。次にシグナル伝達系における主要なタンパク質であるp38タンパク質などのリン酸化を指標にその活性を調べた。

【結果】

アガリクス抽出物を定期接種した高脂血症患者はコントロールに比べ、血中酸化LDLレベルが有意に減少していた。ウサギ実験におけるアガリクス抽出物を摂取したグループII群では、動脈硬化が修復され、マクロファージや平滑筋細胞の蓄積は、アガリクス抽出物を摂取することにより改善されていた。DNAマイクロアレイの結果、アガリクス抽出物はエストロゲン様の遺伝子発現プロファイルを示すことがわかり、アガリクス抽出物にはイソフラボンなど植物エストロゲンと同様な影響を示すことが解った。HUVEC細胞では、アガリクス抽出物がエストロゲン様活性を有することが確認された。また酸化LDL刺激あるいは血管内皮細胞増殖因子(VEGF)刺激に対して、アガリクス抽出物添加によりシグナル伝達系タンパク質のリン酸化が阻害されることから、アガリクス抽出物によって、酸化LDL刺激によるシグナル伝達、及びマクロファージの活性化が阻害されることが示唆された。

【結論】

アガリクス抽出物には、血管内皮細胞を活性化して細胞増殖を促進することで血管損傷を修復し、マクロファージの機能を抑制することで、動脈硬化の促進を抑える働きをもつことが示唆された。