

O-11

発酵薬用人参のアセトアミノフェン肝臓障害予防・緩和作用： DNA チップを用いた分子機序解析

Genomic Studies on Molecular Mechanism of Protective Action of Fermented Ginseng to Acetaminophen-Mediated Liver Damage Using DNA Chip

○中村 伸¹⁾、光永 総子¹⁾、伊藤 久富²⁾、位上 健太郎²⁾、下条 洋輔²⁾、
野渕 翠²⁾、宮崎 寿次²⁾、柏田 良樹³⁾、高石 喜久³⁾

1) NPO 法人プライメイト・アゴラ バイオメディカル研究所、

2) 長瀬産業 (株)・ビューティケア製品事業部、3) 徳島大院・薬

In current study we examined protective effect of a fermented ginseng to acetaminophen-mediated liver damage in rat and elucidated molecular mechanism of its protective action by mean of genomics using DNA chip. We found previously unknown genomic event, marked down-regulation of Stac3 gene expression induced by acetaminophen and protection of its down-regulation by pre-administration of the fermented ginseng. It is suggested that an interaction between Stac3 and PPARalpha would associate with the action of fermented ginseng to acetaminophen-mediated liver damage.

【目的】

DNA Chip を駆使したゲノミクス手法は、多数の機能遺伝子の発現亢進や抑制（以下変化）の変化量を指標にしたハイスループット評価系で、薬品・漢方薬・機能性食品等の新たな作用機序解析法として注目されている。今回、アセトアミノフェン肝臓障害に対する発酵薬用人参の予防・緩和作用の分子機序を明らかにする目的で、ラット DNA Chip を駆使したゲノミクス評価解析を実施した。

【方法】

Wistar ラット（オス、9 週齢）を 4 群（媒体=コントロール群、発酵薬用人参群、アセトアミノフェン群、アセトアミノフェン+発酵薬用人参群、各群 10 匹）に分け、2 群に媒体のみ、他の 2 群に発酵薬用人参（50mg/kg）を 7 日間連続経口投与した。媒体投与および発酵薬用人参投与の各 1 群にそれぞれ p-アセトアミドフェノール（アセトアミノフェン）（500mg/kg）を 7 日目で腹腔内投与し、24 時間後に安楽死させ血液および肝臓を採取した。

得られた血液、肝臓を用いて血液生化学検査、組織病理観察を実施した。肝臓から RNA 抽出後、CombiMatrix Custom rat 40K DNA Chip を用いた網羅的遺伝子発現解析した（主要遺伝子は Real-time PCR で発現性確認）。DNA Chip データーを独自のバイオインフォマティクスで評価し、発酵薬用人参のアセトアミノフェン肝臓障害予防・緩和作用に関わる機能遺伝子と代謝系の特定を通じて、発酵薬用人参の作用機序を検討した。

【結果・考察】

発酵薬用人参単独投与のラット肝臓では、調べた 20,000 遺伝子中わずか 15 遺伝子のみに変化が見られ、遺伝子発現イベントから発酵薬用人参の安全性が明らかにされた。また興味深い点は、これら 15 遺伝子の内 8 遺伝子が peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα) の標的遺伝子であった。

発酵薬用人参前投与によるアセトアミノフェン肝臓障害予防・緩和作用は、組織病理学的観察（組織壊死防止）および血液生化学的検査（血中 AST, ALT 増加抑制）からも確認された。

従来に関連研究では薬用人参の働きとして PPARα 代謝系を抑制することが考えられていた。しかしながら今回 DNA Chip を活用したゲノミクス解析から、発酵薬用人参のアセトアミノフェン肝臓障害予防・緩和作用機序として、PPARα 結合タンパク質・Stac3 の遺伝子発現維持および Stac3 と他の PPARα 標的因子を介した PPARα 代謝系の活性化が新たな分子機序として示された。