

26H-am01

薬剤誘発性ラット肥大肝と脳由来神経栄養因子遺伝子の発現亢進との関連性について

○水上 将典¹, 根本 清光¹, 安田 隆宏¹, 関本 征史¹, 西川 秋佳², 吉田 緑², 日比(古川) 陽子^{3,4}, 新田 淳美³, 山田 清文³, 下位 香代子⁵, 小林 章夫⁵, 出川 雅邦¹(¹静岡県大葉, ²国立衛研, ³名大医, ⁴長寿科学振興財団, ⁵静岡県大院長生活健康)

脳由来神経栄養因子 (BDNF) が、神経系に対する機能のみならず、肝機能や脂質・糖代謝制御、さらにはメタボリックシンドロームに関わる可能性が示されるようになってきている。

そこで、本研究では抗高脂血症薬クロフィブレート (CF) ならびに催眠・抗不安・抗てんかん薬フェノバルビタール (PB) による肝細胞肥大や、コレステロール (Chol) や中性脂肪 (TG) の生合成・代謝への影響に BDNF が関与しているか否かを明らかにするため、これら薬剤投与による肝 BDNF 遺伝子の発現変動を検討した。

6 週齢 F344 雄性ラットに、基礎飼料(対照群)あるいは CF 2,500 ppm、PB 500 ppm の混餌食を与え、3 日間、4 週間、および 13 週間の各投与群 (1 群 5 匹) から血液を採取後、肝臓摘出を行った。血清を用いて総 Chol 量、TG 量を、また、肝臓からは RNA を調製し、real-time RT-PCR 法にて BDNF 遺伝子の発現量を検討した。

これまでの報告と同様、両薬物投与群いずれでも、肝重量の増加、肝細胞肥大、血清 TG 量の減少が観察され、血清総 Chol 量は CF で減少、PB では増加がみられた。また、BDNF 遺伝子の発現は、CF 投与群でのみ対照群に比して有意な増加 (約 1.4~2.2 倍) が見られた。

以上の結果から、特定の要因 (薬剤など) が誘発する肝肥大や脂質代謝変動に、BDNF が関わっている可能性が示された。また、ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) α のアゴニストである CF による BDNF 遺伝子発現誘導は、PPAR α の活性化を介して起こった可能性が考えられた。