

内皮リパーゼ特異的アンチセンスによる発現阻害効果と HDL 代謝への影響

Yu Ying, ○小池智也, Zhang Xiaowei, Zhang Jifeng, 範江林

山梨大学大学院医学工学総合研究部 分子病理学講座

[背景と目的] 内皮リパーゼ(EL)は、高比重リポ蛋白(HDL)の分解に関わる酵素である。

HDL-コレステロール(HDL-C)は、抗動脈硬化作用のある善玉コレステロールとして知られ、その量的／質的制御は、動脈硬化の新たな予防・治療法として期待される。本研究では、EL 発現を特異的に阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)を用いて、in vivo での EL 発現阻害を試みるとともに、HDL 代謝に及ぼす影響を検討した。

[材料と方法] 日本白色種(JW、♂、4 ヶ月齢)に、EL ASO 40mg/kg/week を 6 週間投与(静注)した。対照には、特異性のない配列のオリゴ(Mismatch control, MC)を投与した(各群 3 例)。毎週採血し、HDL-C、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)を測定した。6 週の投与終了後、採血し、HDL のサブフラクションを HPLC にて分析した。ウサギを解剖し、肝臓での EL 発現の変化を real-time RT-PCR により解析した。

[結果と結論] EL ASO 投与 6 週後の肝臓において、EL 発現が半分程度に減少していることが明らかになった。TC, TG, HDL-C には大きな変化は認められなかったが、HDL のサブフラクション解析の結果、サイズの大きな HDL が著明に増加していることが判明した。これらの結果から、EL 発現の制御により HDL の質を変えられる可能性が示され、将来の HDL 改善療法への展開が期待される。今後は例数を追加して、EL 制御による脂質の変化を詳細に検討したい。