

## The extract of *Ilex kudingcha* inhibits atherosclerosis in apoE-deficient mice by suppressing cholesterol accumulation in macrophages

カオバン茶 (*Ilex kudingcha*) の抽出物は、マクロファージにおけるコレステロール蓄積を抑制することにより、apoE 欠損マウスのアテローム性動脈硬化症を抑制する

### ABSTRACT

It was previously reported that oleanolic acid and ursolic acid, triterpenoid compounds occurring in *Ilex kudingcha*, ameliorate hyperlipidemia and atherosclerosis in apoE-deficient mice. In the present study, we investigated whether *I. kudingcha* extract exerts similar inhibitory effects on cholesterol accumulation in human monocyte-derived macrophages (HMDMs) and atherogenesis in apoE-deficient mice. *I. kudingcha* extract significantly inhibited cholesterol ester (CE) accumulation induced by acetylated LDL (acetyl-LDL) in HMDMs; however, it generated no effect on cell viability in HMDMs. *I. kudingcha* extract also suppressed CE accumulation in acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT)-overexpressing Chinese hamster ovary (CHO) cells, thereby indicating that it inhibits ACAT activity. Furthermore, the oral administration of *I. kudingcha* extract to apoE-deficient mice significantly decreased the levels of serum cholesterol, triglyceride, sLOX-1, as well as the regions of atherosclerotic lesions in the mice. Our study reveals crucial new-found evidence that *I. kudingcha* extract significantly inhibits ACAT activity and suppresses atherogenesis.

### 要約

カオバン茶 (苦丁茶) 中に含まれるオレアノール酸とウルソール酸等のトリテルペノイド化合物が、apoE 欠損マウスの高脂血症とアテローム性動脈硬化症を改善することが報告されている。本研究では、カオバン茶抽出物がヒト単球由来マクロファージ (HMDM) のコレステロール蓄積と apoE 欠損マウスのアテローム性動脈硬化発生に対して、同様の抑制効果を示すか否か、検証した。カオバン茶抽出物は、HMDM のアセチル化 LDL (アセチル-LDL) によって誘発されるコレステロールエステル (CE) の蓄積を有意に抑制した。ただし、HMDM の細胞生存率には影響しなかった。カオバン茶抽出物は、アシル CoA : コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) を過剰発現するチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞における CE 蓄積も抑制し、それによって ACAT 活性を阻害することを示した。さらに、カオバン茶抽出物を apoE 欠損マウスに経口投与すると、血清コレステロール、トリグリセリド、sLOX-1 のレベル、およびマウスのアテローム性動脈硬化症の領域が大幅に減少した。私たちの研究は、カオバン茶抽出物が ACAT 活性を有意に阻害し、アテローム性動脈硬化発生を抑制する新たな知見を明らかにした。