

論文要旨

没食子酸ならびにターミナリアベリリカ抽出物による炎症及び酸化ストレス抑制メカニズムの解明

ライフサイエンス専攻 田中 未央里

日本を含む世界各国では、過剰なエネルギー摂取や運動不足による肥満、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病、それに伴う動脈硬化性疾患の蔓延が深刻な問題となっている。これらの生活習慣病は慢性の炎症性疾患であり、その発症・進展にはマクロファージの炎症反応が中心的な役割を果たしている。マクロファージは全身の組織において、様々なリガンドに応答して炎症性サイトカイン、ケモカイン、一酸化窒素 (NO)、活性酸素種 (ROS) などを産生し、マクロファージによる過剰な炎症は組織障害や様々な炎症性疾患に大きく関与する。また近年、代謝異常や生活習慣病の直接的要因として、肥満に伴う脂肪組織の慢性炎症という病態が注目されている。肥満者の脂肪組織では、肥大化した脂肪細胞にマクロファージが浸潤し、脂肪細胞から遊離脂肪酸、マクロファージから炎症性サイトカインが過剰に分泌される。両者の相互作用により脂肪組織の慢性炎症が進行し、アディポカイン産生調節機能障害によるインスリン抵抗性や脂質異常症などの代謝異常が生じ、様々な生活習慣病が引き起こされる。したがって、マクロファージの炎症や酸化ストレスを抑制することは、様々な炎症性疾患の予防・改善において重要である。

一方、食品中のポリフェノール類は、抗酸化・抗炎症作用を有する機能性成分として注目され、疾病予防の一助となることが期待されている。我々はこれまでに、シクンシ科の落葉樹であるターミナリアベリリカの果実抽出物が、動脈硬化の危険因子である LDL 酸化変性、THP-1 マクロファージにおける炎症メディエーターの発現及び ROS 産生を抑制すること、ターミナリアベリリカ抽出物には約 23.1% のポリフェノールが含まれ、うち約半分が没食子酸であることを報告した。没食子酸は果実類、ナッツ類などに含まれているポリフェノールで、他のポリフェノールと比べて摂取後の最大血中濃度が高いことが明らかになっている。さらに没食子酸は、日本人のポリフェノール摂取源第 1 位のコーヒー、第 2 位の緑茶に豊富なガレート型カテキンに共通する代謝産物であることから、潜在的な体内摂取量は少なくないと考えられる。一方で、食品における没食子酸の含量は他のポリフェノールと比べて突出して多くはなく、このため没食子酸単体を用いた先行研究は限られている。没食子酸はマクロファージにおける炎症メディエーターの発現を抑制することが報告されているが、その詳細なメカニズムは明らかでない。また、没食子酸は肥満モデルマウスにおいて脂肪細胞の肥大化を抑制し、高血糖や脂肪肝を改善することが明らかになっているが、脂肪細胞とマクロファージの相互作用による炎症反応に及ぼす影響を検討した報告はない。そこで本研究では、没食子酸ならびに没食子酸を豊富に含む食品であるターミナリアベリリカ抽出物が、疾病の発症に大きく関与する炎症及び酸化ストレスに及ぼす影響と詳細な作用メカ

ニズムについて検討を行った。

初めに炎症刺激因子である LPS を用いて、没食子酸ならびにターミナリアベリリカ抽出物がマクロファージにおける炎症及び酸化ストレスに及ぼす影響と詳細な分子メカニズムを検討した。没食子酸及びターミナリアベリリカ抽出物は LPS 刺激マクロファージにおいて、炎症メディエーター (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、iNOS、SR-A) の発現、NO 産生、ROS 産生を抑制し、そのメカニズムとして NF- κ B の核移行及びリン酸化、MAPK のリン酸化を抑制することを明らかにした。また、没食子酸及びターミナリアベリリカ抽出物は抗酸化酵素 (HO-1、catalase、NQO1、GCLM) の発現を亢進し、その上流因子である Nrf2 の核移行、Akt 及び AMPK のリン酸化を亢進した。siRNA による Nrf2 の遺伝子ノックダウン、阻害剤による Akt 及び AMPK の阻害を行った結果、没食子酸及びターミナリアベリリカ抽出物による抗酸化酵素発現増加作用が抑制された。さらに、ターミナリアベリリカ抽出物は LPS 投与マウスの腎臓において、抗酸化酵素の発現を亢進し、急性腎炎の病理所見 (間質充血、糸球体毛細血管の狭窄) を改善した。以上の結果より、没食子酸ならびにターミナリアベリリカ抽出物は MAPK/NF- κ B 経路、Akt/AMPK/Nrf2 経路を介して LPS 誘発性炎症及び酸化ストレスを抑制する可能性が示唆された。

続いて、没食子酸が肥満誘導性炎症の成因である脂肪細胞の肥大化、脂肪細胞とマクロファージの相互作用による炎症反応に及ぼす影響を検討した。没食子酸は 3T3-L1 前駆脂肪細胞において、脂肪細胞への分化を亢進し、脂肪細胞から分泌される adiponectin の発現を亢進、MCP-1 の発現を抑制した。そのメカニズムとして、PPAR γ の発現増加や SREBP-1 の発現抑制が関与する可能性が示された。また、没食子酸は生体内の慢性炎症再現モデルである脂肪細胞とマクロファージの共培養系において、炎症メディエーター (TNF- α 、MCP-1、iNOS) の発現を抑制した。さらに没食子酸は肥満モデルマウスにおいて、血漿コレステロール値を低下させ、インスリン抵抗性を改善した。また、脂肪組織において小型脂肪細胞を増加させ、炎症メディエーター (IL-6、iNOS、COX-2) 及びマクロファージマーカー (F4/80) の発現を抑制した。以上の結果より、没食子酸は脂肪細胞の肥大化ならびに脂肪細胞とマクロファージの相互作用による炎症反応を抑制することで、脂肪組織における慢性炎症を抑制し、インスリン抵抗性や脂質異常症などの代謝異常を改善する可能性が示唆された。特に、脂肪細胞とマクロファージの相互作用による炎症反応に対する没食子酸の抑制効果は、本研究により得られた新たな知見である。

本研究では、生活習慣病の発症・進展に大きく関与するマクロファージの炎症及び酸化ストレス、肥満誘導性炎症に対する没食子酸ならびにターミナリアベリリカ抽出物の制御メカニズムを明らかにした。また没食子酸ならびにターミナリアベリリカ抽出物は、生体内においても炎症や酸化ストレスを抑制し、様々な炎症性疾患に対して予防的に働く可能性が示唆された。