

アポカロテノイドによる免疫機能制御を介した非感染性疾患予防

高谷直己 [北海道大学大学院水産科学研究院/助教]

背景・目的

非アルコール性脂肪肝 (NASH) や肥満などの非感染性疾患 (NCDs) の発症背景には、慢性炎症が潜在する。したがって、炎症を制御できる物質の探索は、NCDs の予防戦略の構築に役立つ。研究代表者はこれまで、カロテノイド炭素鎖の開裂により生じるアポカロテノイドが、Nrf2 活性化作用を持つことを見いだしている。近年、Nrf2 活性化により、慢性炎症を負に制御できることが明らかとなりつつある。一方、生理活性が調査されたアポカロテノイドはごく一部に限られることや、調製条件が確立されていない分子種が多いため、アポカロテノイド間での Nrf2 活性化能や抗炎症活性の比較、in vivo での検討例は極めて少ない。そこで、本研究では、研究代表者が独自に保有するアポカロテノイドライブラリーを駆使して、①強い Nrf2 活性化や抗炎症作用を示すアポカロテノイドを探索するとともに、②アポカロテノイドの NCDs に対する発症予防効果を検証した。

研究の成果

①複数のアポカロテノイド間での比較から、分子末端に加えて、ポリエン直鎖上の α 、 β -不飽和カルボニル基の存在が Nrf2 活性化効果の発現に重要であることが分かった。また、供試したアポカロテノイドの中では、アポフコキシサンチナールに強い Nrf2 活性化効果を認めたことから、カルボニル基に

加えてエポキシドが活性増強に寄与するものと思われる。また、アポフコキシサンチナールに加えて、アポアスタキサンチナールに強い抗炎症活性を認めた。②動物実験に先立ち、アポカロテノイド調製のスケールアップ化を検討した結果、in vivo レベルでの検討に必要な量を確保する条件を確立した。調製したアポカロテノイドを NASH モデルマウスおよび食餌誘導性肥満 (DIO) モデルマウスへ投与したところ、疾患発症によって誘導される体重増加や肝肥大、肝臓脂質蓄積に対して、アポカロテノイドが抑制的に働くことが分かった。肝臓中の遺伝子発現解析の結果、アポカロテノイドは脂質代謝関連因子の発現制御を介して脂肪肝を抑制する可能性が示唆された。

将来展望

複数のアポカロテノイド間での構造活性相関から、Nrf2 活性化効果の発現に寄与する部分構造を見いだしたことは、高活性アポカロテノイドの創成に向けた分子デザインを考える上で有用な情報となる。また、本研究において、一部のアポカロテノイドについて、NASH や肥満といった NCDs に対して予防効果が見いだされた点は意義深い。現在、臓器中の代謝関連因子や、炎症・線維化関連因子の発現解析を進めており、免疫細胞の機能制御を介した予防機序の解明を目指す。そして、アポカロテノイド調製のスケールアップ条件の確立は、アポカロテノイド研究の進展に繋がると期待される。今後は、適用範囲を広げることでさらなるアポカロテノイド分子種を調製するとともに、他の慢性炎症疾患モデルに対する予防効果の検証を進める。生理活性と調製の面で一定の成果を挙げた本研究は、将来的なアポカロテノイド利用に向けた基盤知見となることが期待される。

