

学位論文要旨	
氏名	久永 絢美
題目	フラボノイドの抗炎症作用及び分子機構に関する研究 (The anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of dietary flavonoids)
<p>フラボノイドは野菜や果物などに広く含まれており、抗酸化作用や癌予防効果など様々な生体調節機能を持つことが報告されている。従来、これらの機能性はフラボノイド自身を持つ抗酸化特性によるものとされてきたが、フラボノイドが生体内で取り込まれるのは極少量であり、抗酸化特性だけで生体調節機能を説明するのは困難である。本研究では、抗酸化作用と関連深い抗炎症作用に着目し、プロテインキナーゼを中心とした細胞信号伝達制御系を解析することで、フラボノイドの抗炎症作用及びその分子機構を明らかにすることを目的とした。</p> <p>はじめに、代表的フラボノイドであるケルセチン(Q)と、8-プレニルケルセチン(PQ)を用いて、抗炎症作用の解析を行った。細菌性リポ多糖(LPS)でマウスの足に炎症を誘導させたものを動物モデルとして用いて検討をした結果、マウスの足浮腫を有意に緩和し、血清中の炎症性サイトカインレベルも有意に下げたことから、QとPQの抗炎症作用を生体レベルで実証した。また、その分子機構を細胞信号伝達レベルで明らかにするために、LPSにより炎症誘導させたRAW264.7細胞を用いて解析した。炎症因子に対する抑制効果を調べた結果、QおよびPQは炎症性酵素およびその炎症産生因子(iNOS/NO、COX-2/PGE₂)、炎症関連性サイトカインを含む12種類のサイトカインの発現を顕著に抑制した。一方、QおよびPQは、細胞膜内へ取り込まれて直接作用することが示唆され、細胞内炎症性経路であるMAPKおよびNF-κBの信号伝達経路の活性化を顕著に抑制し、特にPQはQよりも強い抑制効果を示した。さらに、低分子とタンパク質の相互作用の解析手法を用いて、MAPK経路におけるプロテインキナーゼに対するQおよびPQの結合能力を解析した。その結果、QおよびPQは、SEK1、JNK1/2、MEK1およびERK1/2等のプロテインキナーゼと直接的に結合し、特にPQは結合力が強かった。よって、QおよびPQは少なくともこれらのプロテインキナーゼと直接的に結合し、炎症信号伝達経路を抑制することで、抗炎症作用を発揮することを明らかにした。</p> <p>次に、ウーロン茶に多く含まれるフラボノイド重合体であるテアシネンシンA(TSA)の抗炎症効果と作用機構も解析した。TSAはマウスの足浮腫モデルにおいて抗炎症作用を有することを明らかにした。また、細胞モデルにおいても、iNOS/NO、IL-6、MCP-1およびTNF-αなどの炎症性因子の発現を顕著に抑制した。さらに、MAPK経路の信号伝達経路の活性化を抑制したため、MAPK経路におけるプロテインキナーゼに対するTSAの結合能力を解析した結果、TSAはB-Raf、MEK1、ERK2と直接的に結合し、炎症信号伝達経路を抑制することで、抗炎症作用を発揮することを明らかにした。</p> <p>本研究は、動物モデルと細胞モデルを併用し、代表的なフラボノイドの抗炎症作用の分子機構を明らかにした。特に、フラボノイドの抗炎症機能は、抗酸化機能だけではなく、炎症信号伝達経路における標的プロテインキナーゼと選択的に結合し、その活性化を制御することで炎症因子の産生を抑制し、抗炎症作用を発揮することが示された。これらの結果は、フラボノイドの抗炎症作用の分子機構に新たな知見を与えるものである。</p>	