

学 位 論 文 要 旨

氏 名 伍 樹松

題 目 ハスカップベリーの抗炎症活性及び分子機構に関する研究
(The anti-inflammatory activities and molecular mechanisms of *Lonicera caerulea* L. berry)

ハスカップベリーはスイカズラ科に属しており、ポリフェノールが豊富なベリーである。近年、その抗酸化・抗炎症作用による慢性疾患の予防効果に注目が集まっているが、分子メカニズムが明らかになっていない部分も多い。本研究は、炎症・酸化の細胞モデルと動物モデルを用いて、過度の炎症及びそれに伴う疾患におけるハスカップベリーポリフェノール(LCBP)の予防効果の検討及びその分子メカニズムの解析を行った。

まず、炎症細胞モデルであるリポ多糖(LPS)誘発 RAW264.7 細胞を用いて LCBP の抗炎症効果及び分子メカニズムを解析した。その結果、LCBP 前処理の細胞では、濃度依存的に炎症性因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、一酸化窒素(NO)、PGE2)の産生が抑制された。細胞シグナル伝達の解析により、LCBP が炎症に関する TAK1 を介する MAPK 及び NF- κ B 経路を下方制御する一方、抗酸化に関する Nrf2 及び MnSOD の発現を上方制御することで酸化ストレスを緩和し、炎症反応を抑制させることを明らかにした。また、これらの効果を示す LCBP の主要な活性成分は cyanidin 3-glucoside (C3G) 及び(-)epicatechin (EC) であることも明らかにした。次に、LPS 誘発のマウス足浮腫モデルを用いて生体内における LCBP の抗炎症効果を検証した。LCBP を経口投与したマウスでは LPS 誘発の足浮腫の緩和及び炎症に関するサイトカイン(IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-6、IL-10、MCP-1、IL-12(p70)、KC、MIP-1 α 、RANTES、TNF- α)の血中濃度が顕著に減少した。

さらに、アジュバント関節炎ラットモデルを用いて慢性炎症性疾患に対する LCBP の予防効果について検討した。その結果、LCBP の経口投与でラットの足関節炎症状は軽減された。また、炎症性因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO)が顕著に減少し、脾臓組織の炎症誘導性酵素(iNOS、COX-2)の産生も大幅に減少した。さらに血清トランスアミナーゼ(GOT、GPT、GGT)といった肝機能障害に関する酵素の活性が減少し、抗酸化酵素(SOD、GPx)の活性は上昇した。

最後に、抗酸化及び抗炎症活性の内在関係を解明するために、炎症と酸化ストレスが密接に関与する非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)マウスモデルを用いて実験を行った。その結果、LCBP の経口投与により、インスリン感受性の向上、脂質過酸化反応の低下、炎症性サイトカイン産生の減少と共に、NASH の病理組織学的症状も改善した。さらに、肝臓組織における抗酸化制御因子(Nrf2)のレベルを上昇させる一方、酸化促進に関する因子(FoxO1)のレベルを減少させた。

本研究は、ハスカップベリーのポリフェノールの主要成分を C3G 及び EC と同定したうえ、炎症・酸化の細胞モデルと動物モデルを併用し、これらのポリフェノールが、様々な炎症性サイトカインや酸化ストレス因子の産生を抑制することで慢性炎症疾患の予防効果を有することを明らかにした。また、分子機構においては、これらのポリフェノールが TAK1 を介する MAPK 及び NF- κ B の炎症経路を抑制すると共に Nrf2 及び SOD の抗酸化経路を活性化することも明らかにした。これらの成果はハスカップベリーの抗炎症効果及びその分子機構に関する新たな知見を提供するものである。