

アポカロテノイドが免疫細胞に対して抗炎症作用と Nrf2 活性化効果を示す

～動物におけるアポカロテノイドの生理的意義の解明に向けた基礎知見となることが期待～

ポイント

- ・アポ-12'-カプソルビナールが炎症誘導したマクロファージに対して抗炎症作用を示すことを発見。
- ・アポ-12'-カプソルビナールは細胞内 Nrf2 を活性化し、標的遺伝子の発現を誘導することを発見。
- ・アポカロテノイドの活性発現にポリエン鎖内部の α, β -不飽和カルボニル構造が関わることを示唆。

概要

北海道大学大学院水産科学研究院の高谷直己助教、細川雅史教授、別府史章准教授、同大学大学院水産科学院修士課程 2 年の宮房拓生氏（研究当時）、神戸薬科大学の山野由美子教授の研究グループは、アポカロテノイドの一種であるアポ-12'-カプソルビナールが、免疫細胞の一種であるマクロファージに対して抗炎症作用を示すとともに、細胞内防御システムである nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) を活性化する効果を見いだしました。さらに、複数のアポカロテノイド間で比較したところ、上述の活性発現には、ポリエン直鎖内部の α, β -不飽和カルボニル構造が関わる可能性が示されました。

アポカロテノイドは、カロテノイドのポリエン直鎖上の二重結合が酵素的あるいは非酵素的に酸化開裂されて生じます。ヒトを含む動物ではカロテノイド開裂酵素が同定されていることに加えて、生体内でいくつかのアポカロテノイドが見いだされています。しかし、その生理的意義については不明な点が多いのが現状です。そこで本研究では、アポ-12'-カプソルビナールを含む複数のアポカロテノイドを化学合成し、様々な慢性疾患の発症要因となる炎症に対する抑制作用を評価しました。アポ-12'-カプソルビナールをマクロファージに処置したところ、炎症誘導物質添加による炎症性サイトカインの発現増加が抑制されることが分かりました。さらに、アポ-12'-カプソルビナールは転写因子 Nrf2 の核内移行を促進し、標的遺伝子の発現を誘導することが分かりました。一方、アポ-12'-カプソルビナールの C-8 にヒドロキシ基を導入したアポ-12'-ミチロキサチナールでは、上述の活性が認められませんでした。以上より、アポ-12'-カプソルビナールによる抗炎症及び Nrf2 活性化作用の発現には、ポリエン直鎖内部にある α, β -不飽和カルボニル構造、特に β 位炭素が関わる可能性が示されました。本研究成果は、唐辛子などの一部の食品やヒト初乳中にも見いだされるアポ-12'-カプソルビナールについて、初めて生物活性を明らかにしたものであり、アポカロテノイドの生理的意義の解明や活用に向けた研究進展のための基礎知見となることが期待されます。

なお、本研究成果は、2024 年 8 月 16 日（金）公開の *Archives of Biochemistry and Biophysics* 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

カロテノイドは植物や一部の微生物により生合成される天然の脂溶性色素化合物です。カロテノイド分子内のポリエン直鎖上にある炭素間二重結合が酸化開裂されることにより、アポカロテノイドが生じます。ヒトを含む動物ではカロテノイド開裂酵素が同定されていることに加えて、生体内でいくつかのアポカロテノイドが見いだされています。しかし、動物におけるアポカロテノイドの生理的意義や健康機能性については不明な点が多いのが現状です。アポ-12'-カプソルビナールは、カプソルビンの C-12',11'位間で開裂した構造を持つアポカロテノイドであり、唐辛子などの一部の食品に含まれているだけでなく、ヒト初乳にも見いだされています。しかし、アポ-12'-カプソルビナールの生物活性についてはこれまで報告がありませんでした。そこで本研究では、様々な慢性疾患の発症に密接に関わるマクロファージの炎症に対する抑制作用と、細胞内防御システムである nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) に対する活性化作用を評価しました。さらに、これらの活性発現に重要な部分構造を推定するため、類似構造を持つアポカロテノイド間での比較試験を行いました。

【研究手法】

アポ-12'-カプソルビナールを含む複数種のアポカロテノイドを化学合成し、マウスマクロファージ様 RAW264.7 細胞の培地に添加しました。培養後、遺伝子発現レベルを定量 PCR 法により、タンパク質発現や細胞内局在をウェスタンブロットティング及び免疫蛍光染色法により解析しました。

【研究成果】

RAW264.7 マクロファージを炎症誘導物質であるリポポリサッカライドで刺激すると、炎症性サイトカインであるインターロイキン-6 (IL-6) の発現が顕著に誘導されますが、あらかじめアポ-12'-カプソルビナールで処置した細胞では、IL-6 の発現上昇が抑制されました。さらに、アポ-12'-カプソルビナールは、Nrf2 の核内移行を促進し、その標的遺伝子であるヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の発現を誘導することが見いだされました。次に、活性発現に関わる部分構造を明らかにするために、複数のアポカロテノイド間で比較したところ、アポ-12'-カプソルビナールの C-8 位にヒドロキシ基が導入されたアポ-12'-ミチロキサチナールでは上述の活性が消失しました (図 1)。以上より、アポ-12'-カプソルビナールによる抗炎症及び Nrf2 活性化作用において、ポリエン直鎖内部の α, β -不飽和カルボニル構造が重要であり、特に、 β 位炭素が活性発現に関わる可能性が示唆されました。

【今後への期待】

ヒトを含む動物はカロテノイド開裂酵素を有し、血液をはじめとした生体中からいくつかのアポカロテノイドが検出されていますが、その生理的意義については依然として不明です。また、カロテノイドの代謝の全容も明らかとなっていません。今後は、様々なアポカロテノイドを用いて生物活性の評価をはじめ、カロテノイド代謝動態の解析を進める必要があります。加えて、野菜や果物、海藻など食物中のアポカロテノイドの存在分布や、食事を介したアポカロテノイドの生体利用性の理解に向けた研究の進展も望まれます。このような研究を通じ、アポカロテノイドの生理的意義の解明のみならず、機能性食品としてのアポカロテノイド活用へと展開していくことが期待されます。

【謝辞】

本研究の一部は、日本学術振興会・科学研究費助成事業 (JP21H02276 及び JP23K14018) の助成を受けて行われました。

論文情報

論文名 Apo-12'-capsorubinal exhibits anti-inflammatory effects and activates nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in RAW264.7 macrophages (アポ-12'-カプソルビナールは、RAW264.7 マクロファージに対して抗炎症及び Nrf2 活性化作用を示す)

著者名 高谷直己¹、宮房拓生^{1, 2} (研究当時)、山野由美子³、別府史章¹、細川雅史¹ (¹北海道大学大学院水産科学研究所、²北海道大学大学院水産科学院、³神戸薬科大学)

雑誌名 *Archives of Biochemistry and Biophysics* (生化学及び生物物理学の専門誌)

DOI 10.1016/j.abb.2024.110125

公表日 2024年8月16日(金)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院水産科学研究所 助教 高谷直己 (たかたになおき)

TEL 0138-40-8892 FAX 0138-40-8892 メール n-takatani@fish.hokudai.ac.jp

URL <https://fish-hokudai-bfmc.labby.jp/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

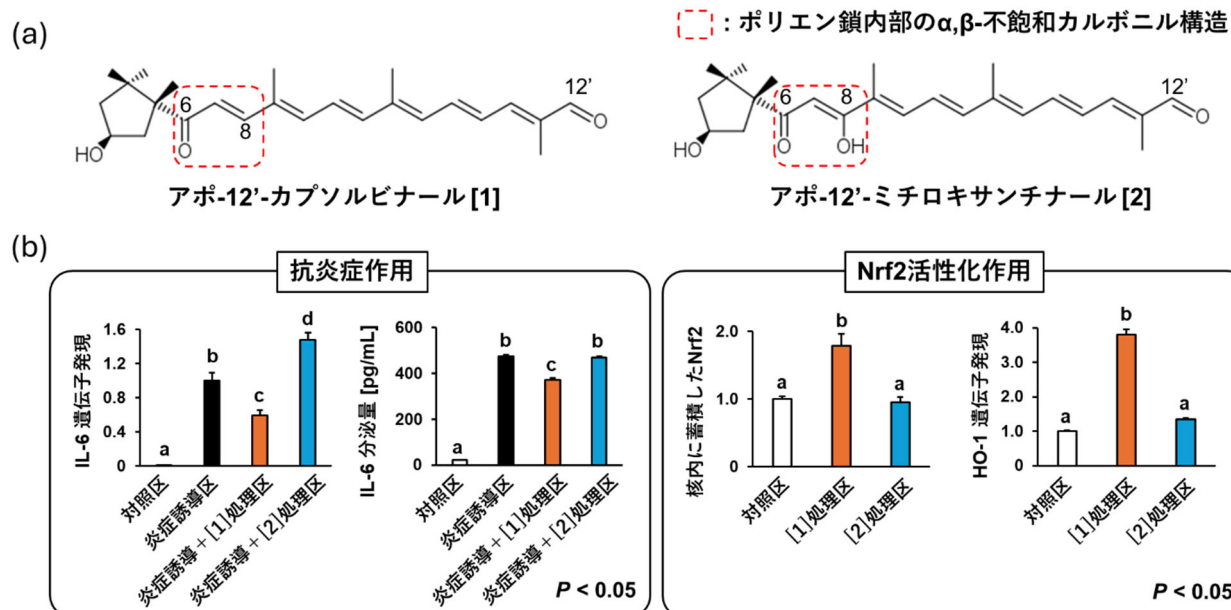


図 1. (a) アポ-12'-カプソルビナール及びアポ-12'-ミチロキサチナールの分子構造 (分子中の数字は炭素番号)。赤破線部がポリエン鎖内部の α, β -不飽和カルボニル構造で、C-7 炭素が α 位、C-8 炭素が β 位と表される。(b) 抗炎症及び Nrf2 活性化作用の比較。アポ-12'-カプソルビナールを化合物 [1] として、アポ-12'-ミチロキサチナールを化合物 [2] として表記 (本論文より一部改変)。