

エクオールの関節リウマチ抑制作用およびその作用 機序に関する研究

林, 宜?

<https://hdl.handle.net/2324/1807115>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



氏 名 : 林宜蒨

論文題名 : エクオール関節リウマチ抑制作用およびその作用機序に関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

大豆イソフラボン的一种であるダイゼインの腸内細菌代謝産物であるエクオールは、高い生理活性を示す機能性成分として注目されている。一方、関節リウマチは慢性関節炎による関節軟骨や骨の破壊を主な症状とする自己免疫疾患であり、その治療法は未だ確立されていない。そこで本研究では、関節リウマチのモデルであるコラーゲン誘導性関節炎 (collagen-induced arthritis, CIA) マウスを用い、エクオール投与の関節リウマチ抑制効果ならびにその作用メカニズムを明らかにすることを目的とした。

エクオールを経口投与した CIA マウスの患部組織における炎症因子の発現量を測定したところ、関節リウマチの発症に中心的な役割を果たす炎症性サイトカイン IL-6 ならびにその受容体 IL-6R の発現量がエクオール投与群において顕著に低下していた。このことから、エクオールが IL-6 の作用を阻害することで関節リウマチ抑制作用を発揮する可能性が示唆された。

次に、炎症性サイトカイン産生細胞として炎症に関与するマクロファージに対するエクオールの効果を検討した。マウスマクロファージ様細胞株 RAW264.7 を用いて、IL-6R の発現量に及ぼす影響を検討したところ、エクオールは IL-6R のタンパク質発現量を顕著に低下させた。また、その作用はエストロゲン受容体 (ER) のアンタゴニスト ICI182, 780 による影響を受けなかったことから、ER 非依存的であることが示唆された。一方、エクオールの ER 非依存的ながん細胞増殖抑制作用を担う遺伝子として Papd5 が同定されている。そこで、Papd5 の発現を抑制した RAW264.7 細胞を用い、エクオールの IL-6R 発現抑制作用を検討したところ、その作用は観察されなかったことから、エクオールの IL-6R 発現抑制作用に Papd5 が関与することが示唆された。

Papd5 は短鎖ノンコーディング RNA の一種であるマイクロ RNA (miRNA) の転写後修飾に関与することが知られている。そこで、エクオールの Papd5 依存的な IL-6R 発現抑制作用における miRNA の関与について検討を行った。配列に基づく標的解析により、IL-6R の発現量を低下させる可能性のある miRNA として miR-320 を見出した。合成 miR-320 を導入した RAW264.7 細胞において、IL-6R のタンパク質発現量が顕著な低値を示したことから、miR-320 は IL-6R を標的とすることが示された。また、エクオールは ER アンタゴニスト存在下で miR-320 発現量を上昇させるとともに、Papd5 の発現抑制はその作用をキャンセルした。

以上の結果より、エクオールが関節リウマチの発症に対して抑制効果を示すこと、また、その作用機序としてエクオールの Papd5 依存的な miR-320 発現上昇による IL-6R の発現抑制作用が関与する可能性が明らかとなった。