

酢酸の新規作用の探索 — 中枢炎症性変化に対する抑制効果 —

大阪府立大学生命環境科学研究科・准教授 森山 光章

■ 目的

食酢の主成分である酢酸は、近年、新たな機能が報告され、その効果に注目が集まっている。酢酸から生成されるアセチル CoA はグルコースや、ケトン体、コレステロール、アセチルコリン、脂肪酸など種々の基質の合成に、さらに細胞のエネルギー源である ATP 合成に利用される。また、酢酸はヒストンアセチル化を促進し、種々の遺伝子発現を活性化することが明らかにされている。これまで中枢に対する酢酸の作用は詳しく検討されてこなかったが、近年、神経炎症ラットモデルに対する保護効果が報告された。すなわち、ラット脳室内リポポリサッカライド (LPS) 投与により引き起こされた中枢の炎症に対して、血中および脳内酢酸濃度を増加させるグリセリン三酢酸エステルを経口投与すると、グリア細胞の活性化が抑制されることによりニューロンの細胞死が減少した。しかしながら、このニューロンに対する保護効果がグリア細胞のどのような機能変化に基づくものであるかは明らかにされていない。このような背景から本研究では、LPS で活性化させたアストロサイトをを用い、酢酸がその機能に与える影響を検討し、酢酸のグリア細胞に対する抗炎症作用を明らかにすることを目的とした。

■ 方法

1. 一酸化窒素 (NO)、活性酸素種 (ROS)、グルタチオン (GSH) 測定

Wistar 系ラット大脳皮質由来アストロサイトを 96 ウェルプレートで培養後、LPS を添加し細胞を刺激した。NO 産生は培養液中に蓄積された NO の安定な代謝産物である亜硝酸 (NO_2^-) の濃度を測定することにより評価した。また、ROS 産生はあらかじめ 2',7'-dichlorofluorescein diacetate を細胞に取り込ませ、刺激後の蛍光強度の変化により測定した。GSH 測定には市販のキットを用いた。

2. タンパク解析

誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) およびリン酸化 mitogen-activated protein kinases (MAPKs) 発現はウェスタンブロッティングにより解析した。

■ 結果および考察

はじめに、酢酸がアストロサイトの機能に及ぼす影響を調べた。LPS 誘導性 NO 産生は酢酸の同時添加により濃度依存的に抑制された。このとき細胞数に変化はみられなかった。酢酸による NO 産生の抑制には iNOS タンパク発現の低下を伴っていた。次に、LPS 刺激による MAPKs 発現への酢酸の影響を検討したところ、p38-MAPK のリン酸化 (活性化) が酢酸により抑制されることが明らかとなった。さらに、酢酸は LPS による ROS 産生の増加を抑制した。細胞内 GSH レベルは LPS 刺激により低下がみられたが、酢酸の添加により回復した。これまでみられた酢酸の効果が抗酸化作用に基づくか検証するため、酸化ストレスとして広く知られている過酸化水素 (H_2O_2) を用い細胞死を誘起したところ、酢酸の添加により細胞死は抑制された。

■ 結語

酢酸は抗酸化作用に基づいてアストロサイトの活性化を抑制することが明らかとなり、酢酸が神経変性疾患の予防・治療に応用できる可能性が示唆された。