

褐藻フコキサンチンによる血管新生抑制作用の機構解明

京都大学大学院農学研究科・准教授 菅原達也

■ 目的

血管新生とは、血管が新しく形成する現象であり、悪性腫瘍、糖尿病性網膜症、動脈硬化症、肥満症などの様々な病態に深くかかわることから近年注目されている。我々は海洋生物に特有のカロテノイドの機能性評価を精力的に進めており、その過程で褐藻類に特徴的なフコキサンチンおよびその脱アシル化物であるフコキサンチノールが極めて強力な血管新生抑制作用を有することを初めて見出した(Sugawara et al., J. Agric. Food Chem., 54, 9805-9810, 2006)。しかしながら、その詳細な作用機構は不明のままであった。そこで本研究では、血管内皮細胞の細胞内シグナル伝達や遺伝子発現レベルに注目して、フコキサンチンが血管新生を抑制する作用機構を解明することを目的とした。

■ 方法

ヒトさい帯静脈由来血管内皮細胞(HUVEC)を用いて、血管新生に関わるシグナル伝達(ERK、Aktなどの転写因子のリン酸化)や遺伝子発現(VEGF, FGF-2, FGFR-1, EGR-1)に与えるフコキサンチン添加の影響を調べた。遺伝子発現の変動は、リアルタイム RT-PCR 法を用い、転写因子の活性化は、リン酸化特異抗体を用いたウエスタンブロット法を用いて評価した。また、FGF-2 によって誘導される HUVEC の管腔形成と遊走に与えるフコキサンチンの影響についても調べた。さらに、マウス鼠蹊部にマトリゲルを注入した *in vivo* 血管新生モデルにおけるフコキサンチンの添加の影響を評価した。

■ 結果および考察

フコキサンチンは添加濃度 5 μ M 以下で、HUVEC の FGF-2(Fibroblast Growth Factor 2)、FGFR-1(Fibroblast Growth Factor Receptor 1)、EGR-1(Early Growth Response Protein 1)の mRNA 発現を有意に抑制した。このとき、ERK のリン酸化も有意に抑制された。さらに FGF-2 によって誘導される HUVEC の管腔形成と遊走もフコキサンチンの添加によって有意に抑制された。マトリゲルを用いた *in vivo* 血管新生モデルにおいても、フコキサンチンは血管新生を有意に抑制した。以上の結果から、フコキサンチンの血管新生抑制作用は、FGF-2 を介したシグナルを抑制することに起因することが示された。

■ 結語

本研究により、これまで未解明であったフコキサンチンの血管新生抑制作用における分子レベルでの作用機構が初めて示された。機能成分として血管新生の関わる疾病予防へのフコキサンチンの応用が期待される。