

脂質酸化物による炎症誘導とその制御

名古屋大学大学院生命農学研究科・助教 柴田 貴広

■ 目的

食品中における脂質やタンパク質の酸化的劣化は、単に風味を低下させるのみならず、毒性の高い酸化物の産生を伴うことから、食品の安全性や健全性の面からも極めて重要な問題である。複雑な化学反応を伴って生成される酸化脂質や酸化タンパク質は、様々な化学構造を有することから、細胞膜上の受容体を活性化し、炎症反応などの細胞応答を引き起こすものと考えられる。特に最近では、自然免疫における重要な分子として toll-like receptor (TLR) が発見され、生体内の様々な分子パターンを認識し、炎症の惹起に関与することが明らかにされつつある。本研究では、酸化脂質による炎症誘導について検討を行い、さらに食品成分による制御について検討を行った。

■ 方法

・酸化脂肪酸による炎症誘導

鉄-アスコルビン酸で酸化させた EPA を RAW264.7 細胞に 4 時間処理した後、細胞タンパク質を回収し、SDS-PAGE, western blot により炎症関連遺伝子である COX-2 の発現変動を確認した。また、食品成分を酸化 EPA 処理の 30 分前に処理することにより、その抑制活性を評価した。

・TLR4 阻害活性の評価方法

TLR4、MD2 および NF- κ B-luciferase レポーター遺伝子を HEK293 細胞に導入し、安定発現株を作製した。阻害活性評価の場合、食品成分が終濃度 10 μ M になるように投与し、30 分後に LPS を投与した。24 時間後に培養上清を回収し、luciferase 活性を測定した。

■ 結果および考察

・酸化脂肪酸による炎症誘導とその制御

EPA 処理では、COX-2 の発現誘導がみられなかったが、酸化 EPA においては有意に COX-2 発現を誘導することが明らかとなった。また、酸化 EPA にグルタチオン (GSH) を反応させると、COX-2 発現誘導が顕著に抑制されたことから、EPA の酸化により生成される親電子性活性種が COX-2 発現誘導に関与している可能性が示唆された。また、酸化 EPA による COX-2 発現を抑制する食品成分として、ケルセチン、レスベラトロール、 β -カロテン、カフェインを見出した。

・TLR4 を阻害する食品成分の探索

構築したスクリーニング系を利用し、様々な食品成分による TLR4 阻害活性を検討した結果、ケルセチン、ルテオリン、エピガロカテキンガレート、レスベラトロールなどの食品成分に強い阻害活性が認められた。このうち、ケルセチンとレスベラトロールは、酸化 EPA による COX-2 発現誘導においても強い抑制活性が認められたことから、抗炎症活性の高い食品成分であるといえる。

■ 結語

本研究により、多価不飽和脂肪酸の酸化物により炎症応答が誘導されることが確認された。このことは、脂質を多く含む食品の製造・保存などの過程における酸化防止の重要性を改めて示唆するものと考えられる。一方で、いくつかの食品成分により、その炎症関連遺伝子の発現が抑制された。また TLR を阻害する食品成分も同定することができた。今後はその作用機構の解明を含めた詳細な検討を行うことにより、食による疾病予防への応用も期待される。