

消化管のバリア損傷と炎症を回復するポリフェノールに関する研究

広島大学大学院生物圏科学研究科・准教授 鈴木 卓弥

■ 目的

消化管内には、大量の外来異物(食物や微生物など)が常に存在する。よって、消化管の持つバリア機能は、管腔内と体内環境を仕切るために極めて重要であり、この制御が崩れることは、消化管炎症を基盤とした疾患の発症や進展に繋がる。これまでに我々は、消化管バリアの主要構造であるタイトジャンクション(TJ)の機能を増強するポリフェノールを世界に先駆けて報告し、その分子機構を探索してきた。なかでも柑橘類に豊富に含まれるポリフェノールのナリンゲニンが消化管上皮 TJ バリア機能を高めること、大腸炎マウスの症状を予防的に軽減することを明らかにしている。そこで本研究は、実験的大腸炎モデルマウスにおける摂食試験と大腸炎の病変部位の組織培養法を用いて、消化管のバリア損傷と炎症の回復におけるナリンゲニンとその配糖体ナリンギンの役割を明らかにすることを目的とした。

■ 方法

実験的大腸炎マウスにおけるポリフェノールの回復効果の検討 Balb/C マウス(7週齢、オス)にデキストラン硫酸ナトリウム(DSS、2%)を6日間飲水させ、実験的大腸炎を発症させた。その後、すべてのマウスに蒸留水を与え、11日間の回復期間を設けた。回復期間中、マウスには通常食、ナリンゲニン添加食(0.3%)、ナリンギン添加食(アグリコン換算で0.3%)を与えた。またDSSを飲水させず、通常食を摂取させた正常対照群も設けた。解剖時に大腸を採取し、各種解析を実施した。

大腸の組織培養法におけるポリフェノールの回復効果の検討 Balb/C マウス(7週齢、オス)にデキストラン硫酸とナトリウム(DSS、2%)を6日間飲水させ、実験的大腸炎を発症させた。その後、すべてのマウスに2日間蒸留水を与えた。大腸を採取し、約5×5mmの組織片を作成し、24well細胞培養プレートにて24時間の組織培養を行った(DMEM、10%牛胎児血清を含む)。このとき培養液中にナリンゲニンを0、100、200 μ Mの濃度で添加した。大腸組織を回収し、定量PCR法による解析を実施した。

■ 結果および考察

実験的大腸炎マウスにおけるポリフェノールの回復効果の検討 DSSの投与は、体重減少を引き起こし、その体重は試験期間12日目に最も低く、その後徐々に回復した。ナリンゲニン、ナリンギン添加食の摂取は、体重減少を抑制させる傾向を示すとともに、体重の回復を早める傾向も示した。ナリンゲニン、ナリンギン添加食の摂取は、DSS投与による大腸長の短縮、大腸組織のClaudin-3減少とTNF- α 上昇、マクロファージのマーカー分子F4/80上昇を軽減した。またナリンゲニン、ナリンギン添加食の摂取は、大腸組織のOccludin、JAM-A、ZO-2を上昇させた。

大腸の組織培養法におけるポリフェノールの回復効果の検討 DSSを投与したマウスの大腸組織では、TNF- α とIL-6の遺伝子発現量が上昇したが、培養液中へのナリンゲニンの添加により、TNF- α 発現が減少した。

■ 結語

実験的大腸炎モデルマウスを用いた摂食試験と、大腸炎の病変部位を用いた組織培養法によって、柑橘系ポリフェノールのナリンゲニンとその配糖体ナリンギンによるTJバリア損傷と炎症の回復作用を確認した。特に、ナリンゲニンはTJバリア損傷への回復作用よりも、炎症性サイトカインTNF- α 産生を抑制する作用が速やかに発動することが示された。本研究の成果は、炎症性腸疾患患者の新たな食事療法を提案するものであり、臨床応用に向けた有益な基礎的情報になりえると考えられる。