

# 食品成分の抗酸化作用に着目した 記憶・腸管免疫賦活作用の機序に関する研究

北海道大学大学院薬学研究院・准教授 小林 正紀

## ■ 目的

脳と腸が互いに密接に影響を及ぼしあう「脳腸相関」の概念が脚光をあび、腸管免疫能が記憶形成に影響を及ぼすことが示唆されている。Immunoglobulin A(IgA)と $\alpha$ -defensin 5は、腸管免疫の指標として様々な疾患治療・予防への応用が期待されている。またモノカルボン酸輸送担体(MCT)は、記憶・免疫に関わるとして注目されている。我々はマンネンタケ科の霊芝が腸管免疫賦活作用を有すること、MCT発現を上昇させることを見出している。しかしながら本作用において霊芝に含まれるどの成分が関与するかは明らかではない。本研究では、霊芝中に含まれるガノデリン酸A(GA-A)に着目し、腸管免疫の改善作用の機序とその成分を同定することを目的とした。

## ■ 方法

使用動物はWistar雄性ラット、C3H/HeJ, HeN雄性マウスとした。投与24時間後に小腸を採取し、腸管免疫の指標としてrat  $\alpha$ -defensin 5(RD-5)のmRNA量をリアルタイムPCRにより測定した。またパイエル板の初代培養を行い、培養後72時間における上清を回収してELISAによりIgA濃度を測定した。病態モデルとして選択した小腸虚血再灌流は、上腸間膜動脈を30分間クリッピングすることで虚血を施した後、クリップを外して1時間の再灌流を行った。その後、小腸を摘出し、前述した腸管免疫の指標ならびに抗酸化酵素の発現を評価した。

## ■ 結果および考察

まずGA-Aを経口投与した際のIgA分泌量を検討したところ、Lipopolysaccharide(LPS)非添加群においてIgA分泌量は変動しなかった一方で、LPS添加群でIgA分泌量は有意に上昇した。この傾向は霊芝経口投与時と同様であり、LPSの受容体であるToll-like receptor(TLR)4の関与が示唆された。次に同条件下において回腸のRD-5のmRNA量を検討したところ有意な上昇が確認されたことから、GA-Aは腸管免疫を賦活させることが示された。そこでTLR4の関与を詳細に明らかにすべく、C3Hマウスを用いた検討を行った結果、HeN(WT)ではLPSの添加によりIgA分泌量の上昇が認められたのに加えて、GA-Aの経口投与によりその上昇はさらに増大した。一方でTLR4の自然欠損系であるHeJでは有意な上昇は確認されなかったことから、GA-AによるIgA分泌量の上昇にTLR4の関与が明らかとなった。また病態時においても本効果が生じるか否かを明らかにすべく、酸化ストレスモデルである小腸虚血再灌流ラットに対するGA-Aの影響を上記指標に基づいて評価した。これら病態モデルについては腸管免疫が低下すること、ならびに抗酸化酵素の発現が低下することを見出している。虚血再灌流処置24時間前のGA-A経口投与は、霊芝経口投与時と同様にIgA分泌量ならびにRD-5mRNA量の減少等の腸管免疫の低下を有意に抑制した。さらにGA-A投与群において絨毛の脱落が顕著に軽減されるとともに、抗酸化酵素の発現低下も有意に抑制された。以上の結果より、酸化ストレス病態モデルに対して防衛的な効果を有する霊芝の有効成分はGA-Aであることが示唆された。

## ■ 結語

本研究において腸管免疫と記憶形成の指標の改善作用が期待されている霊芝の有効成分はGA-Aであることが強く示唆され、その主要な機序がGA-Aの抗酸化作用であることを新たに見出した。