

神経炎症を抑制するカロテノイドの探索

京都大学大学院農学研究科・助教 真鍋 祐樹

■ 目 的

神経の炎症反応がアルツハイマー病などの脳疾患の進行に関与しているとの報告がある。脳への物質の輸送は血液脳関門によって厳しくコントロールされているため、食品機能性成分によって脳神経の炎症反応を直接抑制するためには、当該物質が血液脳関門を通過し、脳内に到達する必要がある。一方、高い抗酸化作用を示し、食品機能性成分として注目されているカロテノイドの中には、抗炎症作用を示すものも多く報告されている。また、日常的な食事に含まれているルテインや β -カロテンなどのカロテノイドは、ヒトの脳からも検出されるため、カロテノイドは血液脳関門を通過し得ると考えられる。そこで本研究では、神経炎症を抑制するカロテノイドの探索と、その脳到達性を評価することを目的とした。

■ 方 法

リポ多糖(LPS)刺激あるいはアミロイド- β ($A\beta$)刺激後のヒト単球様細胞株 THP1-Dual における NF- κ B および IRFs の転写活性、さらには LPS 刺激後のマウスミクログリア細胞株 MG6 における NO 産生を指標に抗炎症作用を示すカロテノイドを探索した。高い抗炎症作用を示したカロテノイドについて、炎症関連遺伝子の mRNA 発現をリアルタイム RT-PCR 法を用いて評価した。また、マウスを用い、当該カロテノイドを経口摂取させた際に、脳に蓄積し得るかどうかを検討した。

■ 結果および考察

海洋生物が有するカロテノイドを中心に探索したところ、海ぶどうなどの一部の緑藻類に含まれるシフォナキサンチンが、LPS 刺激誘導性の IRFs の活性化を強く抑制することを見出した。THP1-Dual 細胞において、 $A\beta$ 刺激は NF- κ B の活性化を誘導したが、IRFs の活性化には影響を与えなかった。また、これを有意に抑制するカロテノイドは、本研究の実験条件では見出されなかった。シフォナキサンチンは、マウスミクログリア細胞株 MG6 における LPS 誘導性の NO 産生も強く抑制し、炎症関連遺伝子(iNOS, TNF- α , IL-6)の mRNA 発現に対し、生体内でも十分に到達し得る濃度において有意に抑制した。また、重量比で 0.004%のシフォナキサンチンを含む精製飼料を 16 日間与えたマウスの脳組織を分析したところ、わずかながらシフォナキサンチンが検出された。これまでに、シフォナキサンチンがマウス体内においてデヒドロ体に変換され、さらに、組織によってはデヒドロ体の方が多く蓄積することを見出している。本研究でも同様の傾向が認められ、血漿中ではシフォナキサンチンよりもデヒドロ体の方が 17 倍以上も多く存在していた。しかしながら、脳からはシフォナキサンチンのみが検出され、デヒドロ体は検出されなかった。以上のことから、脳で検出されたシフォナキサンチンは、血漿の混入等ではなく、脳に到達し蓄積したシフォナキサンチンであると考えられた。

■ 結 語

シフォナキサンチンは、経口摂取によって脳に蓄積する可能性があり、LPS 刺激によって誘導されるミクログリアの炎症反応を強く抑制するため、神経炎症を抑制する新規の食品機能性成分となり得ることが示された。