
ポリフェノールによる脂質代謝亢進の作用機序の解析

宇都宮大学農学部・准教授 佐藤 祐介

■ 目的

野菜などに含まれる特定のファイトケミカル(植物性機能成分)は様々な生理機能性を有する。ケルセチンは玉ねぎや茶など、身近な食品中に豊富に含まれるファイトケミカルであり、抗酸化作用や抗炎症作用、抗がん作用などを有する。先行研究から、長期間のケルセチン投与が高脂肪食誘導性肥満マウスの肝脂肪蓄積を軽減することが分かっている。しかし、ケルセチンが肝臓の脂質代謝を亢進する明確なエビデンスは充分ではなく、詳細な作用機序は明らかではない。本研究では、培養肝細胞を用いてケルセチンによる脂質代謝亢進作用を精査し、さらにその作用機序としてオートファジー関連シグナル伝達経路を介したリポファジーの誘導によるものか否かを検証した。

■ 方法

実験にはマウス肝細胞株 AML12 を使用した。ケルセチンを 10～50 μ M で添加し、コントロールには DMSO を添加した。ケルセチンによる脂質代謝亢進作用を検証するため、細胞外フラックスアナライザーを用いて β 酸化評価試験を行った。ケルセチン処理による脂肪滴およびリソソームの局在の変化を観察するため、AML12 肝細胞中の脂肪滴を BODIPY、リソソームを LysoTracker で染色した。オートファジーの抑制がケルセチンによる β 酸化亢進に及ぼす影響を調べるため、AML12 肝細胞に対しオートファジー阻害剤である 3-メチルアデニン(3-MA)を 24 時間処理し、同様に β 酸化評価試験を行なった。また、ケルセチンがオートファジーを制御する細胞内シグナル伝達経路に与える影響を調べるため、シグナル伝達分子 ERK1/2、AMPK、mTOR のリン酸化レベルをウェスタンブロットにより測定した。

■ 結果および考察

β 酸化評価試験の結果、12 時間のケルセチン処理は肝細胞の β 酸化を亢進することが示唆された。AML12 肝細胞中の脂肪滴およびリソソームを染色した結果、ケルセチン処理によってこれらの共局在化が有意に増加した。このことは、ケルセチン処理が肝細胞においてリポファジーを誘導した可能性を示している。ケルセチン処理による β 酸化亢進がリポファジーを介したものか否かを検証するため、オートファジー阻害剤である 3-MA を用いて β 酸化評価試験を行った。その結果、ケルセチンのみを添加した肝細胞と比較して、オートファジーを阻害した肝細胞で有意に酸素消費量が低下した。この結果は、ケルセチンによる脂肪酸酸化亢進がオートファジーと関係することを示している。オートファジープロセスは主に mTOR シグナル伝達経路により制御されている。ケルセチンによるオートファジー活性化の経路を調べるため、mTOR シグナルとその上流因子 ERK、AMPK のリン酸化レベルの変化をウェスタンブロットにて解析した。その結果、ケルセチン添加により AMPK のリン酸化レベルが増加することが示された。

■ 結語

ケルセチンが肝細胞においてリポファジーを介して脂質代謝を亢進する可能性を見出した。研究成果は、「栄養成分によるリポファジーの誘導」という新しい脂質代謝亢進のモデルを提案する。