

2021年度 独創的研究助成費 実績報告書

2022年3月31日

報告者	学科名	栄養学科	職名	助教	氏名	津嘉山 泉
研究課題	ジオスゲニンの細胞選択的プロスタグランジンE ₂ 合成系酵素の発現抑制機構の解明					
研究組織	氏名	所属・職		専門分野	役割分担	
	代表	津嘉山 泉	栄養学科・助教	栄養生化学	実施全般	
	分担者	山本 登志子	栄養学科・教授	生化学	研究総括	
研究実績の概要	<p>私達の研究室では、癌や炎症の惹起に関与する炎症誘導性脂質メディエーターのプロスタグランジン(PG)E₂合成系を標的とした、食品機能性の探索を行っている。ω6系不飽和脂肪酸のアラキドン酸より合成されるPGE₂は、恒常性維持に重要である一方、炎症時には、誘導型のシクロオキシゲナーゼ(COX)-2とマイクロソーム型PGE合成酵素(mPGES)-1により過剰に産生され、様々な炎症性疾患を導く。COX阻害剤の非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)は解熱鎮痛薬として汎用されているが、恒常性維持に必要なプロスタノイドの産生も阻害するために、副作用が存在する。またCOX-2選択的阻害剤も存在するが、血管内皮細胞において、血小板凝集抑制作用をもつPGI₂減少させるため、心血管障害を示す。よって、長期服用可能な食品由来成分により、副作用なくこれら酵素の発現を抑制することは意義深い。</p> <p>これまでに私たちは、ヤマノイモ科に属する自然薯が、誘導型シクロオキシゲナーゼ(COX)-2とマイクロソーム型PGE合成酵素(mPGES)-1の発現抑制を伴う抗炎症・抗腫瘍効果を有することを明らかにした。本研究では、ヒト非小細胞肺癌A549細胞を用いた実験により、食品由来植物ステロールのジオスゲニンが、グルココルチコイド受容体(GR)を介してCOX-2の発現を抑制し、抗炎症効果を有することを明らかにした。さらに、グラム陰性菌リポ多糖(LPS)による全身性急性炎症モデルマウスの肝障害において、ジオスゲニンの効果を検討した。LPSにより炎症を誘導させたマウス肝臓においては、<i>Ptgs2</i>(COX-2)と<i>Ptges</i>(mPGES-1)の発現上昇が認められ、特に肝類洞のマクロファージと血管内皮細胞に高発現していることが示された。また、組織化学的な解析より、ジオスゲニンが細胞選択的に、マクロファージでの両酵素の発現を抑制することが明らかとなった。以上の結果から、ジオスゲニンはGRを介してCOX-2とmPGES-1の発現を抑制し、LPS誘発肝障害において、マクロファージ特異的に両酵素の発現を抑制することが明らかとなった。本研究により、ジオスゲニンが、血管内皮細胞で恒常的に発現しているCOX-2に影響せず、細胞特異的に作用することで、副作用を回避した抗炎症効果が期待できる可能性が示された。</p>					

※ 次ページに続く

成果資料目録	1. <u>Izumi Tsukayama</u> , Takuto Mega, Nana Hojo, Keisuke Toda, Yuki Kawakami, Yoshitaka Takahashi, Toshiko Suzuki-Yamamoto. Diosgenin suppresses COX-2 and mPGES-1 via GR and improves LPS-induced liver injury in mouse. <i>Prostaglandins and Other Lipid Mediators</i> . 156, 106580, 2021.
--------	---