

## 2020年度 独創的研究助成費 実績報告書

2021年 3月 30日

報告者	学科名	栄養学科	職名	助教	氏名	戸田圭祐
研究課題	リポキシゲナーゼを標的とした食品成分の疾患モデルマウスを用いた効果検証					
研究組織	氏名	所属・職		専門分野	役割分担	
	代表	戸田 圭祐	栄養学科・助教		脂質生化学	実験全般
	分担者	高橋 吉孝 川上 祐生 山本 登志子	栄養学科・教授 栄養学科・准教授 栄養学科・教授		病態生化学 食品生化学 生化学	研究総括 動物実験 組織学的解析
研究実績の概要	<p>炎症の惹起に関わるプロスタグランジン E<sub>2</sub>は誘導型のシクロオキシゲナーゼ-2とマイクロソーム型プロスタグランジンE合成酵素-1の触媒によって生合成され、古くより使用されているシクロオキシゲナーゼ阻害剤の非ステロイド性抗炎症薬は、プロスタグランジン E<sub>2</sub>の産生を抑え、解熱鎮痛薬として使用されているが、胃粘膜障害や心血管系への重篤な副作用が報告されている。一方、5-リポキシゲナーゼは、白血球の活性化や平滑筋収縮、アレルギー性炎症などに関与するLT合成経路の初発酵素であり、5-リポキシゲナーゼ阻害剤のジロートンは、喘息治療薬として使用されているが、副作用として肝障害を引き起こすことが報告されている。これまでに、シクロオキシゲナーゼ-2には影響せず、マイクロソーム型プロスタグランジンE合成酵素-1の発現を抑制するザクロ葉由来エラジタンニン(グラナチンA、グラナチンB)と構造類似体(ゲラニイン)の抗炎症・抗腫瘍効果(Toda K., <i>et al. BBB.</i> 2020)と、5-リポキシゲナーゼとマイクロソーム型プロスタグランジンE合成酵素-1の二重阻害効果を有する赤米由来プロアントシアニジンの乾癬改善効果(Toda K., <i>et al. ABB.</i> 2020)を明らかにしてきた。本計画では、赤米由来プロアントシアニンより5-リポキシゲナーゼ阻害効果の強いマラバリコンCの効果を検証することとした。</p> <p>尋常性乾癬モデルマウスはイミキモドクリームを耳介に3日間連続塗布することで作製した。異なる濃度のマラバリコンCは50%エタノールに溶解し、イミキモド処理30分前に耳介へ局所投与して効果を検討したところ、正常コントロール群よりも約1.5倍肥厚した乾癬誘導コントロール群の耳介厚を高濃度のマラバリコンCを塗布することで約60%抑制した。病理組織解析においても、乾癬誘導コントロール群と比べて、マラバリコンC塗布群では、表皮有棘層の肥厚が約30%抑制され、好中球を含む炎症性細胞の浸潤も約60%低下した。耳介より脂質を抽出し、高速液体クロマトグラフ質量分析(LC-MS/MS)によるメタボローム解析を行ったところ、マラバリコンCの投与によって、乾癬誘導コントロール群で上昇した耳介中のロイコトリエンB<sub>4</sub>が、正常コントロールと同程度まで減少した。さらに、定量PCR法による遺伝子発現解析の結果から、マラバリコンCの投与によって、乾癬の病態形成に重要なTh17細胞が産生するサイトカインのIL-17A (<i>Il17a</i>)やIL-22 (<i>Il22</i>)、乾癬特異的炎症増悪因子のS100a9 (<i>S100a9</i>)、ケラチノサイトの特異的増殖マーカーのKrt1 (<i>Krt1</i>)の発現が有意に抑制された。</p> <p>以上の結果より、マラバリコンCは5-リポキシゲナーゼ活性を阻害し、ロイコトリエンB<sub>4</sub>量を減少させることで、乾癬の病態を改善することが示された。</p>					