

平成30年度 独創的研究助成費 実績報告書

平成31年3月29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	炎症性疾患モデルにおけるジオスゲニンの効果とその作用機序の解明					
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>ω6系脂肪酸のアラキドン酸由来のプロスタグランジン(PG)E₂は、炎症時に過剰に産生される生理活性脂質であり、その生合成には、一過性に誘導されるシクロオキシゲナーゼ(COX)-2とミクロソーム型PGE合成酵素(mPGES)-1の酵素が関与する。私たちの研究室では、PGE₂合成に関わるこれら酵素の発現を、食品成分により抑制できれば、炎症が発端となる疾患を予防できるのではないかと考え、研究を進めてきた。</p> <p>これまでに私たちは、植物ステロールのジオスゲニンが、癌や炎症モデル細胞において、COX-2とmPGES-1の発現を抑制することを明らかにしてきた。加えて、ヒト非小細胞肺癌A549細胞において、ジオスゲニンがCOX-2の転写因子であるnuclear factor-κB(NF-κB)を細胞質へ移行させ、グルココルチコイド受容体に結合して作用する所見を得た。そこで本研究では、ジオスゲニンの(PG)E₂合成系酵素の発現抑制効果に焦点をあて、炎症を伴う生体において、ジオスゲニンの効果を検証することを目的とした。マウスへのグラム陰性菌リポ多糖(LPS; 10mg/kg/day)の投与により急性肝炎モデルを作製したところ、LPSの腹腔内投与6時間で、肝小葉構造の乱れと、肝類洞へのマクロファージの浸潤促進が観察され、COX-2とmPGES-1の著しい発現上昇が認められた。またこれに伴い、肝機能マーカーの血中アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)も上昇していた。さらに、COX-2とmPGES-1の免疫組織化学的な解析から、これら酵素は、肝臓のマクロファージと血管内皮細胞で発現していることが示された。この肝炎モデルにジオスゲニン(100μmol/kg/day)を投与したところ、COX-2とmPGES-1のmRNA発現が抑制され、特に肝臓マクロファージでのCOX-2とmPGES-1の免疫陽性反応の低下が確認された。加えて、ジオスゲニン投与による肝臓の組織構造の改善が認められた。</p> <p>以上の結果より、急性肝炎においてジオスゲニンは、COX-2とmPGES-1の発現を抑制し、主にマクロファージに作用して両酵素の発現を調節することが示唆された。</p>					

※ 次ページに続く

<p>成果資料目録</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="384 199 1420 349">1. Izumi Tsukayama, Nana Hojo, Takuto Mega, Keisuke Toda, Yuka Konoike, Yuki Kawakami, Yoshitaka Takahashi, Toshiko Suzuki-Yamamoto. Diosgenin suppresses COX-2 and mPGES-1 mediated with glucocorticoid receptor and improves LPS-induced mouse liver injury. 59th International Conference on the Bioscience of Lipids, Helsinki, Finland, Sep. 4-7, 2018. <li data-bbox="384 360 1420 542">2. Izumi Tsukayama, Keisuke Toda, Takuto Mega, Yasunori Takeda, Yuka Konoike, Yuki Kawakami, Yoshitaka Takahashi, Toshiko Suzuki-Yamamoto. Anti-cancer effect of <i>Dioscorea japonica</i> and the constituent diosgenin through down-regulation of prostaglandin E₂ synthetic pathway. 3rd International Conference on Biologically Active Substances (Bioactive Okayama 2018), Okayama, Japan, Oct. 16, 2018.
---------------	--