

第5回

カルノシン・アンセリン研究会

講演要旨

講演者:

1. 川原 正博 先生(九州保健福祉大学)

「脳血管性認知症およびプリオン病予防・治療薬シーズとしてのカルノシン」

2. 清水 誠 先生(東京大学大学院)

「カルノシンと腸管機能」

平成 23 年 5 月 14 日(土) 18:00~20:30

お茶の水女子大学 共通講義棟 1 号館 302 室

カルノシンと腸管機能

清水 誠 (東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻)

1. 腸管上皮細胞における炎症反応とカルノシン

腸管は栄養素の輸送、異物の侵入阻止、腸管内容物の認識・応答などの機能を併せ持つ組織だが、内外からの多数の刺激を受けるために、常に controlled inflammation (制御された炎症) 状態にあるとされている。この制御状態が破たんすると炎症性腸疾患などの炎症が引き起こされる。食品中にはこのような炎症を抑制する成分が見出されている¹⁾。

われわれは、炎症誘導因子の一つであるケモカイン (例えば IL-8) のヒト腸管上皮細胞からの分泌をカルノシンが抑制することを見出した²⁾。すなわち、腸管上皮細胞を過酸化水素や炎症性サイトカインで刺激すると細胞の IL-8 分泌量は増大するが、カルノシンはそれを顕著に抑制したのである。カルノシンの構成アミノ酸であるヒスチジンにも同様の作用があるが³⁾、ヒスチジンが IL-8 遺伝子発現を転写レベルで抑制するのに対し、カルノシンは転写レベルの変化を引き起こさず、IL-8 mRNA 量の変動しない。また、細胞内 IL-8 タンパク質量が顕著に減少していることから、カルノシンは IL-8 の分泌抑制ではなく、翻訳段階を阻害しているものと考えられた⁴⁾。さらに、カルノシンは、主要な翻訳開始因子の一つである eIF4E の活性化 (リン酸化) を抑制することも明らかになった。このようなカルノシンの作用は、腸管上皮細胞に存在するペプチドトランスポーター PepT1 により細胞内に取り込まれたカルノシンに起因すること、さらに取り込まれたカルノシンは分解されず、ジペプチドの形のまま細胞内に存在することも見出された。

2. 腸管上皮細胞における感染防御反応とカルノシン

腸管上皮細胞にはさまざまな微生物成分を認識する受容体である Toll 様受容体 (TLR) が存在し、腸管内に侵入してきた微生物を認識し、それに呼応して細胞は IL-8 のようなケモカインを分泌する。ケモカインは好中球などの免疫細胞を誘引するので、この場合のケモカイン分泌は生体防御に欠かせないプロセスである。興味深いことに、カルノシンはこの TLR を介した腸管の微生物認識機能を活性化することが見出された。すなわち、TLR2、TLR4、TLR5 などを発現しているヒト腸管上皮細胞をそれぞれのリガンドであるペプチドグリカン、リポ多糖、フラジェリンなどで刺激することによって分泌される IL-8 の量は、カルノシン存在下で顕著に増加した。また、マウス小腸上皮細胞を用いた実験でも、TLR リガンドでの刺激により誘導される IL-6 分泌がカルノシンで上昇し、その結果として抗体産生細胞からの IgA 抗体分泌量が増大することが見出された。TLR シグナルを介した腸管上皮細胞のケモカイン分泌がカルノシン処理で亢進するメカニズムは不明だが、これらの結果は、カルノシンに腸管での感染を防御する作用があることを示唆するものと考えられる。

<参考文献>

- (1)清水 誠、*Functional Food*, 3(2), 95-99 (2009);
- (2)Son, DO et al., *BioFactors*, 21, 395-398 (2004);
- (3)Son, DO et al., *FEBS Lett.*, 579, 4671-4677 (2005);
- (4)Son, DO et al., *Cytokine*, 42, 265-276 (2008);