



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                                                                                       |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 慢性炎症疾患の予防基盤となるカロテノイドおよびアポカロテノイドの細胞機能調節作用に関する研究<br>[全文の要約]                                                                                                             |
| Author(s)           | 高谷, 直己                                                                                                                                                                |
| Description         | この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。<br><a href="https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/">https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/</a> |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                                                                 |
| Degree Name         | 博士(水産科学)                                                                                                                                                              |
| Dissertation Number | 甲第14329号                                                                                                                                                              |
| Issue Date          | 2021-03-25                                                                                                                                                            |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/81869">https://hdl.handle.net/2115/81869</a>                                                                                     |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                                                       |
| File Information    | Naoki_Takatani_summary.pdf                                                                                                                                            |



# 主論文の要約

博士の専攻分野の名称：博士（水産科学）

氏名：高 谷 直 己

## 学 位 論 文 題 目

### 慢性炎症疾患の予防基盤となる

### カロテノイドおよびアポカロテノイドの細胞機能調節作用に関する研究

がんや生活習慣病に代表される非感染性疾患(non-communicable diseases, NCD)は世界の死因の 70% 以上を占めており、医学・保健衛生上の解決すべき重要課題に位置付けられる。近年、NCD の発症・進行基盤として「慢性炎症」が注目されている。本研究では、NCD 発症予防のための慢性炎症を制御するための食品因子として、多様な健康機能性が報告されているカロテノイドに着目した。

カロテノイドを摂取した動物の生体組織中には、様々な修飾を受けたカロテノイド代謝物が認められる。近年、哺乳類において新規カロテノイド開裂酵素が同定されるとともに、生体組織から多様なカロテノイド開裂物(アポカロテノイド)が見出されている。一方、その生理的役割に関する研究は少ない。そこで本研究では、慢性炎症疾患に対するカロテノイドの発症予防効果の解明とともに、アポカロテノイドによる炎症制御機能をはじめとした生物活性について明らかにすることを目的とした。

第 1 章では、世界的に増加している非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)に 対する、海洋性カロテノイドであるフコキサンチン(Fx)の発症予防作用を評価した。コリン欠乏アミノ酸調整食により NASH を誘導した C57BL/6J 雄性マウスにおいて、Fx 摂取によって NASH 肝に特徴的な脂肪肝や酸化ストレスに起因する肝障害のみならず、炎症や免疫細胞の浸潤が抑制された。また、Fx は肝硬変の初期段階である肝臓中の線維化因子の発現増加も抑制した。一方、Fx 摂取したマウス肝臓中に蓄積するフコキサンチノール、アマロウシアキサンチン A、アポカロテノイドであるパラセントロンが、*in vitro* で培養肝細胞やマクロファージに対して炎症抑制作用を示した。以上より、生体内にて Fx から変換された代謝物が NASH 発症に対して抑制的に作用する機序が推察される。

第 2 章では、Fx 由来アポカロテノイドの新たな生物活性の探索を行った。マウスマクロファージ様 RAW264.7 細胞への apo-fucoxanthinal 添加によって、生体防御に関わる抗酸化酵素の mRNA 発現の促進とともに、制御因子である nuclear factor, erythroid derived 2, like 2 (Nrf2)タンパク質の核内移行の増加を認めた。また、Nrf2 活性化を阻害する N-acetyl cysteine 存在下ではこれらの作用が消失するとともに、RAW264.7 細胞に対する apo-fucoxanthinal の炎症抑制能が減弱した。以上より、apo-fucoxanthinal は Nrf2 活性化を介して抗酸化酵素の発現誘導能や炎症制御作用を発揮することが示された。

第 3 章では、自然界に最も豊富なカロテノイドである  $\beta$ -カロテンに着目した。 $\beta$ -カロテンを過マンガン酸カリウム(KMnO<sub>4</sub>)にて酸化分解した反応生成物中に、ポリエン鎖上の C-7',8'位および  $\beta$ -イオノン環の C-5,6 位で開裂した seco- $\beta$ -apo-8'-carotenal (seco)を同定した。さらに、炎症誘導した RAW264.7 細胞に対して、seco が nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)シグナル経路の阻害を介して抗炎症作用を示すことを見出した。対照的に、閉環した  $\beta$ -イオノン環を持つ  $\beta$ -apo-8'-carotenal では炎症抑制能を示さなかったことから、seco 分子内の  $\beta$ -イオノン環の開環部分構造が抗炎症活性に寄与することが推察された。

第 4 章では、食品や化粧品などの用途が広がっているアスタキサンチンに着目した。KMnO<sub>4</sub> によるアスタキサンチン酸化開裂物の構造解析の結果、6 種の鎖長の異なる apo-astaxanthinal を同定した。これら apo-astaxanthinal は活性化マクロファージのみならず、脂肪細胞との共培養による肥満誘導性炎症に対しても抑制作用を示した。また、3T3-L1 前駆脂肪細胞の成熟脂肪細胞への分化に対して、apo-astaxanthinal は鎖長に依存した分化抑制活性を示した。以上、アスタキサンチン由来アポカロテノイドが種々の細胞に対して炎症制御能や分化抑制作用を示すことが明らかとなった。

以上、本研究では NASH 発症予防に対する Fx の有効性とともに、未だ知見の少ないアポカロテノイドについての調製法と新たな生物活性を見出した。これらの知見は、生体内におけるカロテノイドの代謝の意義や健康機能の作用メカニズムを明らかにするうえで意義深いものである。