

論文内容要旨

報告番号	甲栄第 233 号	氏名	鎌田 智英実
題 目	Effect of quercetin and its metabolite on caveolin-1 expression induced by oxidized LDL and lysophosphatidylcholine in endothelial cells (血管内皮細胞における酸化LDLおよびリゾホスファチジルコリン誘導によるカベオリン-1発現に対するケルセチンおよび代謝物の効果)		
<p>動脈硬化は内皮細胞の障害を端緒として発症し、内皮細胞に存在するカベオリンおよびその構成タンパクであるcaveolin-1 (CAV-1) はintercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) やvascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) のような接着因子の発現やシグナル伝達の制御、コレステロールの輸送と蓄積に関わり、動脈硬化の発症に促進的に働くと考えられている。また、酸化LDLは内皮細胞障害や接着因子の発現促進、単球遊走の促進など動脈硬化の発症・進展に広範にわたり関与していることが報告されている。</p> <p>ケルセチン (Q) は強い抗酸化活性を有し、疫学研究では動脈硬化症をはじめとする心血管疾患に対する予防・改善効果が報告されている。われわれは、高コレステロール食摂取ウサギにおいて食餌由来のQ配糖体が大動脈に抱合体代謝物として蓄積し、大動脈における脂質の蓄積抑制や酸化ストレス抵抗性の増強にはたらくことをすでに明らかにした (Kamada et al. Free Radic. Res. 39:185-194:2005)。</p> <p>本研究は、摂取したQ配糖体の作用部位は血管内皮であると考え、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用い、CAV-1発現に対する酸化LDLとその関連脂質の役割とQおよびその代謝物であるquercetin 3-O-β-glucuronide (Q3GA) による影響を検討した。</p> <p>酸化LDLで HUVECを刺激したところ、10 μg/mlから100 μg/ml の範囲で濃度依存的にCAV-1の遺伝子発現が有意に上昇した。さらに酸化LDL中に生じる脂質酸化加水分解物としてlysophosphatidylcholine (lysoPC)、4-hydroxynonenal (4HNE)、13-hydroperoxyoctadecadienoic acid (13-HPODE) および13(S)-hydroxyoctadecadienoic acid (13-HODE) で刺激したところ、lysoPCおよび13-HPODEでCAV-1の遺伝子発現が有意に上昇した。lysoPCはタンパクレベルにおいてもCAV-1の発現を有意に上昇させたが、CAV-1のリン酸化および細胞膜における局在への影響はみられなかった。</p> <p>一方、lysoPCをCAV-1発現誘導物質とし、QおよびQ3GA (1, 10 μM) を同時にインキュベートしたところ、QおよびQ3GAともにCAV-1の遺伝子発現を有意に抑制した。さらにQ 10μMではタンパクレベルでもCAV-1発現を抑制する傾向がみられた。また、QおよびQ3GAによるCAV-1の発現抑制は酸化LDL刺激でもみられた。さらに酸化LDLおよびlysoPC刺激による接着因子 (ICAM-1, VCAM-1) 発現への影響を検討した。酸化LDLによりICAM-1およびVCAM-1発現は有意に上昇し、この発現上昇は、QおよびQ3GAによって有意に抑制された。lysoPC刺激では、ICAM-1の遺伝子発現が有意に上昇した。この発現上昇はQによって有意に抑制され、Q3GAでも抑制する傾向がみられた。</p> <p>以上の結果より、LDLの酸化変性で生じたlysoPCは、CAV-1の発現上昇とそれに伴うICAM-1およびVCAM-1の発現を介して動脈硬化発症に関与することが示唆された。QおよびQ3GAは酸化LDLおよびlysoPCにより誘導されるCAV-1および接着因子の発現を抑制したことから、QおよびQ3GAによる抗動脈硬化作用として、血管内皮細胞におけるCAV-1および接着因子の発現抑制を介することが示された。</p>			

報告番号	甲 栄 第 233 号	氏名	鎌田智英実
審査委員	主査 阪上 浩 副査 酒井 徹 副査 竹谷 豊		
題目	Effect of quercetin and its metabolite on caveolin-1 expression induced by oxidized LDL and lysophosphatidylcholine in endothelial cells (血管内皮細胞における酸化LDLおよびリゾホスファチジルコリン誘導によるカベオリン-1発現に対するケルセチンおよび代謝物の効果)		
著者	Chiemi Kamada, Rie Mukai, Akari Kondo, Shinya Sato, and Junji Terao		
	平成 28 年 1 月 14 日 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition に受理済		
要旨	<p>血管内皮細胞に存在するカベオラの構成タンパク質であるカベオリン-1 (CAV-1) は、intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) やvascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) などの接着因子発現を誘導することにより、動脈硬化の発症に促進的に働くと考えられている。また、酸化LDLは接着因子の発現促進に関与することが知られている。一方、植物性食品に広く分布するポリフェノールであるケルセチン (Q) は強い抗酸化活性を有し、動脈硬化症予防・改善効果に関する疫学研究が報告されている。本研究は、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて、血管内皮における酸化LDL誘導CAV-1発現と接着因子発現、Qおよびその抱合体代謝物であるquercetin 3-O-β-glucuronide (Q3GA) によるそれらの抑制作用を解明することを目的としたものである。酸化LDLは濃度依存的にCAV-1、ICAM-1およびVCAM-1の遺伝子発現を上昇させた。QおよびQ3GAはこれらの遺伝子発現上昇を抑制した。さらに酸化LDL中に存在するリゾホスファチジルコリン (lysoPC) もCAV-1の遺伝子発現を上昇させたが、この上昇はQおよびQ3GAによって抑えられた。lysoPC刺激ではICAM-1の遺伝子発現上昇がみとめられ、この発現上昇はQおよびQ3GAで抑えられた。したがって、CAV-1を介した酸化LDLによる接着因子の遺伝子発現上昇の少なくとも一部はlysoPCに由来すること、血中に存在するQ3GAは酸化LDLおよびlysoPCにより誘導されるCAV-1の遺伝子発現抑制を通じて血管内皮細胞の接着因子の発現を抑えることが示された。</p> <p>以上の研究成果は植物性食品の摂取による抗動脈硬化作用の機構解明に寄与するものであり、博士(栄養学)に値すると判定した。</p>		