

抗酸化経路制御に基づく大腸疾患予防に関する食品機能学的研究

石川県立大学生物資源環境学部 東村 泰希

大腸がんや炎症性腸疾患に代表される大腸疾患群は、悪質な食習慣が蔓延する現代において増加の一途を辿っている。これら疾患は大腸粘膜における酸化ストレスの蓄積や、それに起因した炎症病態を素地とすることから、抗酸化経路の活性化に基づく炎症制御が肝要とされている。生体が有する抗酸化経路のひとつに Bach1/HO-1 経路がある。Bach1 (BTB domain and CNC homolog 1) はヘム結合性の転写抑制因子であり、赤血球系細胞ではグロビン遺伝子のマスターレギュレーターとして機能している。また、赤血球系以外の細胞においては、主に誘導型ヘム分解酵素であり抗酸化酵素として知られる HO-1 (heme oxygenase-1) の発現を制御している。我々のグループにおけるこれまでの研究において、炎症性腸疾患患者の大腸粘膜では HO-1 が高発現していることを見出しているが、その生理的作用ならびに炎症病態への影響については明らかでなかった⁽¹⁾。

上述の背景に基づき、HO-1 を恒常的に高発現している Bach1 欠損マウスを用いて、大腸粘膜における免疫応答に関する基礎的な研究を施行した。その結果、腸管粘膜に存在するマクロファージにおいて HO-1 を介した抗酸化経路を活性化させることが大腸疾患の抑制に効果的であることを明らかにした。マクロファージは炎症型と炎症抑制型に大別され、HO-1 を高発現するマクロファージは炎症抑制型へと機能シフトすることを明らかにし、さらに HO-1 高発現マクロファージの移入により大腸炎が抑制できることを *in vivo* においても証明した。即ち、マクロファージにおける HO-1 の発現亢進が大腸疾患群の予防における分子標的となりうることを報告した^(2,3)。

さらに、これら基礎研究により新規に見出された成果を食品機能学分野へと展開させた。特に、寒天由来の高機能性オリゴ糖（アガロオリゴ糖：AGO）に関する研究に取り組み、経口摂取した AGO が腸管マクロファージに直接作用することで、上述した HO-1 を介した抗酸化経路を活性化させるという非常にユニークな機能性を見出した。その結果として、AGO がマウス大腸炎や薬剤潰瘍の抑制、大腸がん予防などに効果的であることを明らかにしてきた⁽⁴⁻⁷⁾。ま

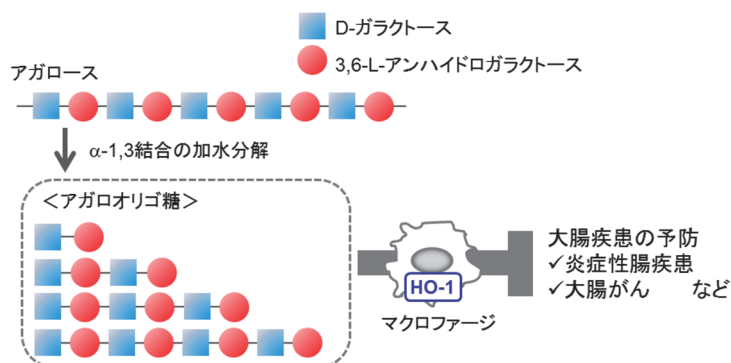


図1 アガロオリゴ糖の構造と機能性について

た，培養細胞を用いた *in vitro* 実験系において，HO-1 発現亢進機序についても生化学的・分子生物学的に明らかにしてきた⁴⁾。

これまでの結果より，AGO に関する様々な機能性とその作用機序が明らかとなった。またマクロファージの機能シフトに関する食品機能学的研究は，食品因子による大腸疾患予防を目指すうえでの新たな標的を明示する成果である。今後も，食品因子を用いた疾病予防および健康寿命延伸に貢献するべく研究を継続したい。

参考文献

- 1) Takagi T, et al., *J. Gastroenterol. Hepatol.* 23 Supple 2, S229-S233 (2008).
- 2) Harusato A, Higashimura Y, et al. *Inflamm. Bowel Dis.* 19 (4), 740-753 (2013).
- 3) Naito Y, Higashimura Y, et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 564, 83-88 (2014).
- 4) Higashimura Y, et al., *J. Gastroenterol.* 48 (8), 897-909 (2013).
- 5) Higashimura Y, et al., *J. Gastroenterol. Hepatol.* 29 (2), 310-317 (2014).
- 6) Higashimura Y, et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 310 (6), G367-G375 (2016).
- 7) Higashimura Y, et al., *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 63, 269-276 (2017).

略歴

東村 泰希 (ひがしむら やすき)

石川県立大学 生物資源環境学部 食品科学科 准教授

学歴，職歴

- | | |
|---------|---|
| 2009年4月 | 日本学術振興会 特別研究員 DC2 |
| 2011年3月 | 大阪府立大学 大学院生命環境科学研究科 応用生命科学専攻
博士後期課程 修了 (博士 (応用生命科学)) |
| 2011年4月 | 大阪府立大学 21世紀科学研究機構 非常勤研究員 |
| 2012年1月 | 京都府立医科大学 大学院医学研究科 生体食品機能学講座 助教 |
| 2016年4月 | 石川県立大学 生物資源環境学部 食品科学科 助教 |
| 2018年4月 | 石川県立大学 生物資源環境学部 食品科学科 准教授 |

受賞等

- | | |
|---------|------------------|
| 2015年6月 | 日本酸化ストレス学会 学術奨励賞 |
| 2018年5月 | 日本栄養・食糧学会奨励賞 |

専門分野

食品生化学，分子栄養学