

ウイスキーコンジェネーターによる NO 産生抑制機構の解明

○伊藤 智広¹, 野澤 義則^{1,2}, 伊藤 雅史¹, 脇本 敏幸³, 鈴木 桂子⁴, 糠谷 東雄⁵
(¹岐阜県国際バイオ研, ²東海学院大, ³東大院薬, ⁴放医研, ⁵静岡県大薬)

【目的】誘導性一酸化窒素合成酵素 (iNOS)を介して産生された一酸化窒素 (NO) は、生体内で炎症反応を惹起するとともに、O₂ラジカルと反応して、酸化能の強いペルオキシナイトライト (ONOO⁻) を形成し、脂質過酸化や DNA 障害等を引き起こす。本研究では、マクロファージ細胞においてウイスキーコンジェネーター (Whc) が、LPS/IFN γ 刺激後の NO 産生に及ぼす影響およびその作用機序について検討した。

【方法】NO 産生抑制活性は、マウスマクロファージ細胞株 RAW264.7 cell を、2 時間 Whc で前処理した後に LPS/IFN γ 刺激を行い、24 時間後に培養上清中の NO₂⁻、NO₃⁻ 濃度を Griess 法により評価した。Nrf2/ARE システムの活性化は、ARE (antioxidant response element) ルシフェラーゼレポーターアッセイにより評価した。また、各種 mRNA、タンパク発現解析は、それぞれ Real time-PCR、Western blot 法により検証した。

【結果及び考察】Whc は、RAW264.7 細胞において LPS/IFN γ 刺激後の NO 産生を濃度依存的に抑制した。Whc の前処理により、Nrf2/ARE が活性化され、第二相薬物代謝酵素 Heme oxygenase-1 (HO-1) の発現レベルが上昇した。従って、Whc は HO-1 の発現誘導を介して、LPS/IFN γ 刺激後の酸化ストレスシグナル(p38, JNK) を減弱させ、iNOS、COX-2 の発現を低下させることにより、NO 産生を抑制するものと考えられた。現在、関節炎モデル動物における Whc の効果を検証している。