

23R-am02

糖化産物中間体 dihydropyrazine (DHP) による TLR4 経路を介した影響

○江崎 円香¹, 石田 卓巳¹, 武知 進士¹ (¹崇城大薬)

【目的】終末糖化産物 (AGEs: advanced glycation end products) は生体内に蓄積することにより、糖尿病や糖尿病合併症を引き起こすとされ、近年、注目されている化合物である。生体内には AGEs のみならず、様々な糖化産物中間体が存在する。そこで我々は、その様な糖化産物中間体が生体に与える影響の解明を行っている。現在、糖化産物中間体であるジヒドロピラジン類 (DHP: dihydropyrazine) に着目し研究を展開している。DHP は、ラジカル発生能を有し、細胞内 GSH/GSSH 比低下、DNA 鎖切断による細胞傷害、酸化ストレス応答転写因子 Nrf2 の誘導などを惹起させる。我々は、DHP が有する特性の更なる解明のため、本研究において、DHP の Toll-like receptor 4 (TLR4) 経路 に与える影響について検討を行った。

【方法】HepG2 細胞を LPS で刺激し、DHP で曝露させた。細胞の TLR4 発現及び下流の NF- κ B 経路や MAPK 経路に与える影響を、免疫プロット法、免疫蛍光染色法などを用いて、DHP が TLR4 経路に与える影響の解析を行った。

【結果・考察】LPS にて刺激された HepG2 細胞は DHP 曝露により、TLR4 発現が有意に抑制されることを明らかにした。また、TLR4 下流シグナル経路に参与する NF- κ B、I κ B、JNK 及 p38 のリン酸化を有意に抑制することも見出した。これらの結果より、DHP は TLR4 経路に影響を与えることで、炎症反応機構を抑制することが示唆された。更なる本特性の解明は、炎症反応と深く関与している糖尿病合併症の機構解明にも繋がると考えている。