

Title	Analysis of anti-allergic function of flavonoids and its mechanism
Author(s)	平野, 亨
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46274
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	ひらの野 亨 <small>とる</small>
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 20105 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学位論文名	Analysis of anti-allergic function of flavonoids and its mechanism (フラボノイドの新規な抗アレルギー作用とその作用機序の解析)
論文審査委員	(主査) 教授 川瀬 一郎 (副査) 教授 吉崎 和幸 教授 平野 俊夫

論文内容の要旨

【目的】近年、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症などのアレルギー疾患は増加の一途をたどり国民病として社会問題となっている。環境的要因として食事性因子もそのひとつと考えられている。天然のポリフェノール化合物であるフラボノイドの抗アレルギー作用を明らかにするとともにアレルギー疾患に対する新たな予防、治療法となる可能性について検討した。

【方法ならびに成績】ヒト好塩基球細胞株 (KU812) およびヒト末梢血好塩基球を使用した。ヒト末梢血好塩基球は、パフィーコートより比重遠心して得られた単核球をマグネットビーズ標識された抗体で認識し、磁気カラムでネガティブセレクションすることにより、80-90%の純度で精製された。これらの細胞を PMA、A23187、抗 IgE 抗体 (IL-3 添加) で刺激すると IL-4 産生や CD40 ligand 発現が誘導されるが、刺激 15 分前に予めフラボノイドを添加すると IL-4 産生や CD40 ligand 発現が抑制された。26 種の天然化合物、11 種類の合成化合物の IL-4 抑制効果を検討したところ、その効果にはフラボノイドの種類により差が認められ、最も抑制効果の高いアヤニン、ルテオリン、アピゲニン、フィセチン、compound31 (合成化合物) の IL-4 抑制に対する IC₅₀ 値は、2.2 μM、2.7 μM、3.1 μM、5.8 μM、3.2 μM であった。またルテオリンやアピゲニン、フィセチンは細胞表面上の CD40 ligand の発現も抑制した。細胞内シグナル伝達分子に対する影響の検討では、IL-4 抑制効果の最も高いものの一つであるルテオリンを使用した。抗 IgE 抗体 (IL-3 添加) によって誘導される Syk、Lyn のリン酸化、PMA と A23187 によって誘導される p38MAPK、ERK (p42/44)、SAPK/JNK (p46/54) のリン酸化は、ルテオリンを添加することで抑制されなかった。一方、核蛋白においては PMA と A23187 によって誘導される c-Jun のリン酸化が、ルテオリンの添加によって抑制された。c-Jun および AP-1 family に含まれる c-Fos、FosB、Fra-1、Fra-2、JunB、JunD の DNA 結合活性を測定したところ、ルテオリンの添加により c-Jun、c-Fos、FosB、JunB で DNA 結合活性が抑制された。JunD ではわずかな抑制の傾向が見られたが、Fra-1、Fra-2 では抑制傾向は認められなかった。

【総括】天然化合物であるフラボノイドの一部、特にルテオリン、アピゲニン、フィセチンは、活性化好塩基球における IL-4 産生と CD40 ligand 発現を抑制した。その抑制活性と構造比較により、活性に必須な基本骨格が明らかに

された。またルテオリンによって細胞核内の AP-1 活性の抑制が認められ、IL-4 産生や CD40 ligand 発現の抑制に関与している可能性が示唆された。フラボノイドは野菜や果実、茶に豊富に存在する物質であり日常的に摂取が可能である。抗アレルギー作用の高いフラボノイドを量的、質的に効率的に摂取することは補完代替療法としてアレルギー疾患の予防や症状の緩和に有効となりうる。また抗アレルギー活性の高い化合物やその誘導体から、新規の抗アレルギー薬の開発を進めていくことが期待される。

論文審査の結果の要旨

アレルギー疾患に対する食事性因子の影響について天然のポリフェノール化合物であるフラボノイドの抗アレルギー作用とその機序を検討した。37種のフラボノイドの検討で、抗 IgE 抗体と IL-3 刺激によるヒト好塩基球からの IL-4、IL-13 の産生は、ルテオリン、アピゲニン、フィセチンで強く抑制され、サイトカイン抑制に必要な基本骨格が同定された。またこれらの化合物は、好塩基球および抗塩基球細胞株 KU812 細胞の CD40 ligand の発現も抑制した。さらにルテオリンは、PMA と A23187 刺激による KU812 細胞の MAPK の活性化には影響を与えないが、核内の転写因子 AP-1 の DNA 結合活性を抑制し、IL-4、IL-13 の産生抑制や CD40 ligand の発現抑制に関与する可能性が示唆された。

以上のフラボノイドの新たな作用やその作用機序の解析は、今後のアレルギー疾患に対する予防や補完代替医療の発展および新規な抗アレルギー薬の開発の基盤となるものであり、学位の授与に値すると考えられる。