

細胞膜を経由する防御機構の発現における コレステロールの重要性についての検討

安藤 梓乃*¹ 松島 充代子*² 林 風月*²
松田 彩巴*¹ 都築 光*² 谷口 ひなた*²
高木 清楓*² 大西 花*¹ 川部 勤*² §

I. 研究の概要

【目 的】

フラボノイドのひとつであるケルセチンは、nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) -heme oxygenase (HO)-1 システムを活性化することで、抗炎症作用、抗酸化作用等、多彩な細胞保護作用を示すが、その詳細な作用機序は不明なままである。Nrf2-HO-1 システムは、生体に備わる防御機構で、酸化ストレスに対して誘導される。Nrf2 は定常状態では細胞質内の Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) 分子の制御を受けていることが分かっている。また、Nrf2 は細胞膜構造のカベオラを構成する主要な細胞膜タンパク質であり、コレステロールとの結合能力を持つ caveolin (Cav) -1 と複合体を形成し、細胞膜にも存在することが明らかにされている。本研究では、ケルセチンの細胞膜への作用と、細胞保護作用発揮に重要な Nrf2-HO-1 システムの誘導との関連について検討した。

【方 法】

マウス線維芽細胞株 NIH3T3 細胞を用いた。ケルセチンで刺激した後、脂質ラフト、細胞質、

核分画を回収し、脂質ラフトのコレステロール量および各分画内での Cav-1 の局在をそれぞれ薄層クロマトグラフィー、ウエスタンブロッティングで評価した。また、ケルセチンによる Cav-1 と Nrf2 の共存や局在変化については免疫沈降および免疫蛍光染色にて解析した。

【結 果】

ケルセチンはカベオラを含むラフト分画のコレステロール量を減少させた。コレステロール除去剤およびコレステロール低下剤は HO-1 の発現を誘導したことから、細胞膜のコレステロール量の減少が HO-1 の発現誘導を促進することが示唆された。細胞膜における Cav-1 の局在は、ケルセチンによって時間依存的に減少した。また、ケルセチンはラフト分画での Cav-1 の発現量を減少させ、非ラフト分画で増加させた。Nrf2- Cav-1 複合体は、定常状態では細胞膜に局在しており、ケルセチンの処理によって細胞質、やがて核に移行することが明らかとなった。

【結 論】

以上の結果より、ケルセチンは細胞膜のコレステロール量を減少させることによって、Cav-1-Nrf2 複合体を細胞膜から剥離させ、その結果、

*¹ 名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻

*² 名古屋大学大学院医学系研究科総合保健学専攻 § kawabe@met.nagoya-u.ac.jp

HO-1 の発現を誘導することが示唆された。

II. 受賞の感想

この度は、第 17 回日本臨床検査学教育学会学術大会において、優秀発表賞に選出していただき、大変光栄に思います。

今回の発表が初めての学会発表であったため、とても緊張しましたが、研究内容を異なる専門分野の方にも理解していただくためにはどうしたら良いかを考えることで、自身の研究について改めて深く考える機会を得ることができたと考えています。本学会への参加を通して、多くの先生方や学生の方の発表を拝聴し、研究への意欲を高める有意義な時間を過ごすことができたと思います。このような素晴らしい機会を与えてくださり、ご指導いただいた先生方、また、ご協力いただいた研究室の皆様にご心より感謝申し上げます。

III. 将来への抱負

私は生体防御について興味があり、細胞膜を起

点とするフラボノイドの細胞保護作用誘導機序についての研究に参加しました。研究を進めるなかで、思うように結果が得られず、悩むことも多くありました。その度に先生方や大学院生の方々にアドバイスをいただき、広い視野を持って考えることの重要性を学びました。また、自分が参加した研究が多くの人々の健康増進に役立つ可能性を感じ、研究のやりがいや楽しさを知ることができました。

私は、来年度から大学院に進学します。大学での研究や今回の学会への参加で得た経験から学んだことを活かして、さまざまな視点から考察し、試行錯誤しながらも最終的には社会に還元できる研究成果が得られるよう、精力的に取り組んでいきたいと思っています。これまでの経験に加え、大学院への進学を通して知識や技術を身につけ、将来は臨床検査技師、また、研究者として医療や社会に貢献したいと考えます。