

天然物の健康に及ぼす影響とその分子機構の解明



東京大学大学院農学生命科学研究科 周 英 鈺

はじめに

長い食経験をもつ天然物を素材とする生薬は化学薬品と比較して、安全性が高く、マルチターゲット効果に優れていることから、様々な病気の予防や症状の緩和が期待されている¹⁾。筆者は特に「放射線誘発性の脳損傷」および「肥満誘発性の慢性炎症」を抑制する天然物の機能性とその分子機構に焦点を当て、基礎・応用・方法論の観点で研究を推進してきた。

1. 放射線誘発性脳損傷を抑制する天然物の解析

放射線の暴露による人体の損傷、いわゆる放射線障害を軽減する効果をもつ放射線防護薬剤は、組織の放射線に対する抵抗力を高めることにより、例えば、癌の放射線治療における予後の改善等に有用である²⁾。天然物の中にも放射線障害治療に顕著な効果を発揮するものが報告されている。エゾウコギ (*Acanthopanax senticosus*, AS) に含まれる成分の放射線障害に対する治療効果が研究されてきたが³⁾、放射線による脳障害に対する AS の緩和作用は報告されていなかった。そこで、筆者は⁶⁰Co-γ線を使用してマウスの頭部を刺激し、マウスの放射線中枢神経系損傷モデルを確立した。このモデルマウスを用いて AS の効果を検討したところ、AS は DNA 損傷を防ぎ、免疫力を高め、モデルマウスの組織の酸化や有毒なフリーラジカルの放出を予防できることが示された。マウス行動実験においては、AS が中枢神経系の空間記憶、学習能力、および放射線誘導性スローレスpons に有益な効果を示した。組織学的な解析では、AS がニューロン数の減少、脳組織の壊死、および放射線損傷によって引き起こされる脳機能障害を軽減することが明らかになった。また、薬物動態実験を実施し、AS の有効成分の体内代謝動態に関する知見が得られた。放射線損傷によってマウス体内に虚血や低酸素状態が生じ、マウスの血流が遅くなったり遮断されたりすることで、AS 由来の多糖類の吸収が低下した。それと同時に、放射線によって様々な代謝酵素の不活性化、バイオフィルム輸送能力の低下、腎血流量の減少が起こることが示された。これらの結果として、シリンギン (syringin) やブリックリーサポニン E (elentheroside E) がマウス体内に異常に滞留すると考えられた。さらに、メタボノミクスとプロテオミクスの観点で放射線誘発性脳損傷に対する AS の薬理学的効果を分析した。AS はファゴソーム、PI3K-AKT 経路、ギャップジャンクション、解糖系、低酸素誘導因子-1 などのシグナル伝達経路を調節することが示唆された。また、AS は放射線損傷マウスの前頭前野におけるストレスタンパク質のレベルを調節し、マウス脳の神経生理学的活動を正常に維持する効果を示した。以上の研究成果により、AS が放射線による脳損傷に対して優れた改善効果をもつことが示されたことから、AS は副作用をもつ化学薬品の代替薬として今後の応用が期待できる^{4,5)}。

また本研究は、天然物由来の新規な放射線防護剤に対して、さらなる評価・解析を行うための方法論を提供するモデルスタディとして意義が深いと考える。天然由来の放射線防護剤の応用は、日常生活における電磁放射保護と放射線災害後の医学的または心理的回復にも貢献することが期待できる。

2. 肥満誘発性の慢性炎症を抑制する天然物の解析

筆者は、植物に含まれる抗腫瘍セスキテルペン成分の β-エレメンが肥満によって引き起こされる炎症と脳代謝障害の両方を抑制する効果をもつことを示し、腸管免疫系を介した分子機構を明らかにした^{6,7)}。β-エレメンは、樹状細胞の機能を調節することにより、腸管免疫系における制御性 T 細胞の誘導を促進し、それによってマウスの脂肪組織の炎症を軽減し、肥満によって引き起こされる慢性炎症を抑制した(図1)。

さらに、β-エレメンは、肥満マウスの前頭前野 (PFC) と海馬体 (HIP) において脳代謝物を調節し、肥満マウスの腸内細菌叢を調節できることが示され、ピアソン相関評価により脳代謝物と腸内細菌叢との相互作用も見出された。本研究の結果は、β-エレメンが肥満によって引き起こされる脳 (脳代謝物)-腸 (腸内細菌叢) 軸の不均衡を調節できることを示唆しており(図2)、様々な脳領域の脳代謝物と腸内細菌叢との相互作用に関する研究にも役立ち得る。上記の研究成果は、経口摂取した天然物が、脂肪組織に関連する炎症を抑制し、腸管免疫系の損傷を修復することで、脳腸軸のバランスを調節できることを示唆している。脂肪組織に直接作用することに加えて、腸管の機能を調節することは、肥満によって引き起こされる炎症と脳代

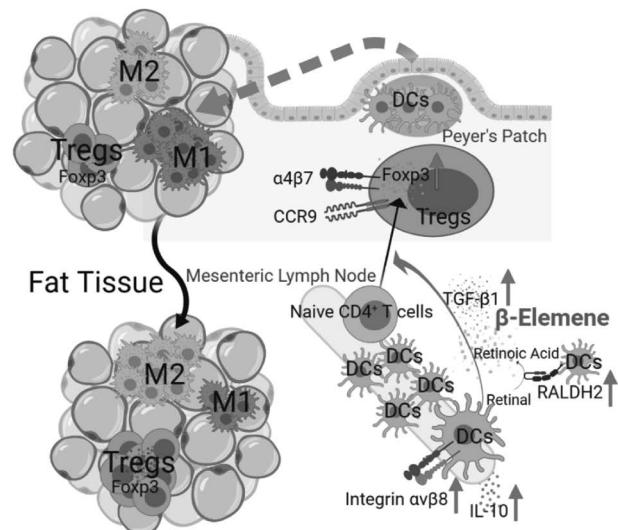


図1. β-エレメンは、腸管免疫系における制御性 T 細胞の誘導を促進し、それによってマウスの脂肪組織の炎症を軽減する

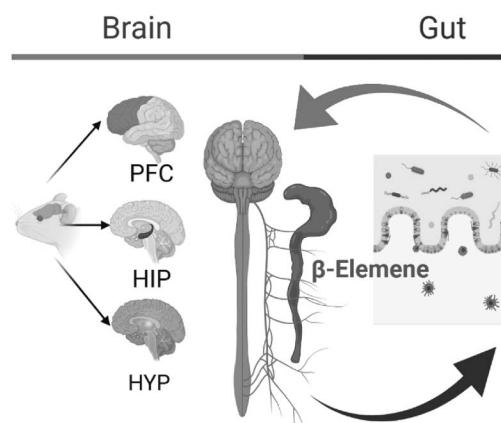


図2. 脳(脳代謝物)-腸(腸内細菌叢)軸(PFC:前頭前野; HIP:海馬体; HYP:視床下部)

謝障害を低減するための新しいアプローチとなる。

3. バイオインフォマティックスによるバイオマーカーおよび機能性天然物の解析

肥満によって引き起こされる慢性炎症のバイオマーカーと慢性炎症の抑制に効果的な天然物をより効率的に探索するため、筆者は Gene Expression Omnibus (GEO) に基づいたバイオインフォマティックス手法を検討した。高脂肪食を与えたマウスと対照群のマウスの精巢上体脂肪組織を比較した差次の遺伝子発現解析は、肥満の生理学的プロセスにおけるマクロファージ機能の重要性を示した。さらに、このバイオインフォマティックスの情報と細胞および動物実験を組み合わせた本手法は、 β -エレメンがマクロファージを介して肥満による炎症を抑制する抗慢性炎症薬として有効である可能性があることを示唆した。そこで、筆者は本手法を結腸直腸ガンの抑制とその分子機構に適用し、結腸直腸癌の発症に対するサイクリン依存性キナーゼ (CDK) の重要性を明らかにした。さらに、変形性関節症の症状を緩和するための栄養補助食品として市販されているコンドロイチン硫酸が結腸直腸癌の抑制に効果があると予測され、マイトジエン活性化タンパク質キナーゼ経路 (MAPK) を調節することによって CDK 遺伝子を阻害できることが実験的に確認された⁸⁾。本研究は、ビッグデータの利用が、癌等の疾患に関わるバイオマーカーとそれを標的とした天然物の探索において有用であることを示唆している。

おわりに

筆者は、農芸化学で培った知識と経験を活用し、免疫学、がん治療学、神経科学といった様々な分野に関連する疾患やその合併症の治療に効果的な天然物とその作用メカニズムを探求していくたいと考える。これにより、天然物の研究を行うことによって、人々の生活の質を改善することを目指す。また、新薬の開発の効率化と開発コストの低減のため、バイオインフォマティックスと組み合わせた研究手法の開発と実践に今後も取り組みたい(図3)。

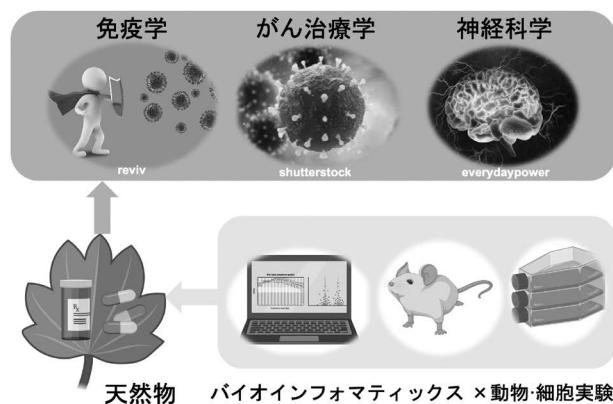


図3. 今後の展望

(引用文献)

- 1) Luo, W. K. et al: Herbal medicine derived carbon dots: synthesis and applications in therapeutics, bioimaging and sensing. *J. Nanobiotechnol.*, Vol. 19(1), 1-30, (2021)
- 2) Mishra, K. N., Moftah, B. A., Alsbeih, G. A.: Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures. *Biomed. Pharmacother.*, Vol. 106, 610-617, (2018)
- 3) Jia, A. et al: A review of Acanthopanax senticosus (Rupr and Maxim.) harms: From ethnopharmacological use to modern application. *J. Ethnopharmacol.*, Vol. 268, 113586, (2021)
- 4) Zhou, Y., Cheng, C., Baranenko, D., Wang, J., Li, Y., Lu, W.: Effects of acanthopanax senticosus on brain injury induced by simulated spatial radiation in mouse model based on pharmacokinetics and comparative proteomics. *Int. J. Mol. Sci.*, Vol. 19(1), 159, (2018)
- 5) Zhou, Y., Song, W., Fu, Y., Baranenko, D., Wang, J., Li, Y., and Lu, W.: Acanthopanax senticosus reduces brain injury in mice exposed to low linear energy transfer radiation. *Biomed. Pharmacother.*, Vol. 99, 781-790, (2018)
- 6) Zhou, Y., Takano, T., Wang, Y., Li, X., Wang, R., Wakatsuki, Y., Nakajima-Adachi, H., Tanokura M., Miyakawa, T., Hachimura, S.: Intestinal regulatory T cell induction by β -elemene alleviates the formation of fat tissue-related inflammation. *iScience*, Vol. 24(1), 101883, (2021)
- 7) Zhou Y., Qiu W., Wang Y., Wang R., Takano T., Li X., Zhu Z., Nakajima-Adachi H., Tanokura M., Hachimura S., Miyakawa T.: β -Elemene suppresses obesity-induced imbalance in the microbiota-gut-brain axis. *Biomedicines*, Vol. 9(7), 704, (2021)
- 8) Zhou, Y., Li, X., Morita, Y., Hachimura, S., Miyakawa, T., Takahashi, S., Tanokura, M.: Identification of the effects of chondroitin sulfate on inhibiting CDKs in colorectal cancer based on bioinformatic analysis and experimental validation. *Front. Oncol.*, Vol. 11, 705939, (2021)

謝 辞 本研究は、大学院修士時代から現職までの間、ハルビン工業大学と東京大学大学院農学生命科学研究科で行われたものです。ハルビン工業大学の Weihong LU 教授、東京大学大学院農学生命科学研究科の八村敏志准教授、田之倉優教授、宮川拓也特任准教授のご指導に心より感謝申し上げます。特に、田之倉教授には、本賞に推薦して頂いたことに深く御礼申し上げます。今まで研究を続けることができたのはご指導頂いた先生方、共同研究者の皆様や先輩方のおかげです。最後に、いつも支えていたいた両親と陸嘉博士に心から感謝します。