

藍藻類イシクラゲをはじめとする天然物に含まれる機能性成分に関する研究

伊藤 智広 (近畿大学 農学部)

藍藻類イシクラゲ (*Nostoc commune*) に含まれる Scytonemin(以下 Scy)には、紫外線吸収能を有する報告がされていることからサンスクリーン剤として利用される例があったものの、それ以外の効能については全く明らかになっていなかった。そこで、イシクラゲから Scy を含め主要な 6 種類の化合物 (reduced scytonemin (R-scy), nostocionone (Nost), *N*-acetyltryptamine (Nat), *N*-(*p*-coumaroyl)-tryptamine (Nat, 3-oxo- β -ionone (3-Obi)) を各種カラムクロマトグラフィーにより単離し、それら物質の各種機能評価とその作用機序解明について検討を行った。これまでに多くの知見を得た中の一部分ではあるが、本稿で概説する。

1. イシクラゲ成分のがん細胞増殖抑制機構

イシクラゲから単離した 6 種類の化合物 Scy, R-scy, Nost, Nat, Nct および 3-obi のヒト白血病 T 細胞 Jurkat 細胞の増殖抑制効果を検討したところ、R-scy と Nost に強い増殖抑制活性を確認し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 1.8 μ M, 2.9 μ M であった。そこで次に、これら R-scy および Nost 処理による Jurkat 細胞の増殖抑制機構を明らかにするために、形態学および生化学的手法による細胞死の判定を行った。その結果、興味深いことに R-scy と Nost による細胞死の誘導機構が異なっていた。R-scy 処理した細胞では、電子顕微鏡によるオートファゴソームや小胞の確認やオートファジーの指標である microtubule-associated protein light chain 3 (LC3)-I から LC3-II への修飾を検出するに至った。これは、R-scy による細胞死誘導が Programmed cell death type II (オートファジー誘導細胞死)であることを示唆している。一方、Nost 処理した細胞では、ミトコンドリアの膜電位低下が endonuclease G (Endo-G) 放出を促した。この放出された Endo-G は DNase として作用し、DNA を断片化することで細胞死を誘導した。この結果は、Nost 処理が Programmed cell death type I (アポトーシス誘導細胞死) を誘導したことを示唆している。また、これら R-scy, Nost 処理による Jurkat 細胞の増殖抑制は、化合物処理後の活性酸素種 (Reactive Oxygen species, ROS) の発生が深く関与していることも分かった。

2. イシクラゲ成分の抗炎症機構

歯周炎などの細菌性炎症の改善効果を、大腸菌の菌体外多糖 (LPS; Lipopolysaccharide) 刺激によるマウスマクロファージ RAW264 細胞からの一酸化窒素 (NO; nitric oxide) 産生量を指標に検討した。その結果、Scy よりもその還元型の R-scy が 4 倍ほど NO 産生を強く抑制した。この R-scy による抗炎症機構を検討したところ、LPS 刺激前に RAW264 細胞を R-scy で処理することが NADPH オキシダーゼによる ROS 産生を促し、炎症シグナルを抑制することが知られている第二解毒酵素 hemeoxygenase-1 の発現を nuclear factor erythroid 2-related factor/ antioxidant response element (NRF/ARE) 経路を介して誘導することが重要であった。

3. その他の天然物に含まれる機能性成分

ウニの可食部は全体の 6%ほどであり、残りの 94% は加工残渣として処理されている。そこで、我々はムラサキウニの殻色素成分に着目し、B16 マウスメラノーマ細胞を用いた α -メラノサイト刺激ホルモン (α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH) 誘導におけるメラニン生成能への影響について検討した。その結果、ナフトキノン系天然色素である echinochrome A (echi. A) がメラニン合成の律速酵素である tyrosinase (Tyr) の活性や Tyr および tyrosinase related protein-1,2 (Trp1, Trp2) の mRNA およびタンパク発現を抑制することを確認した。これら Tyr, Trp1 および Trp2 の発現抑制は、これら分子の発現を調節する小眼球症関連転写因子 (microphthalmia-associated transcription factor) の発現が echi. A によって下方制御されることが要因であった。また、echi. A は 3 次元ヒト皮膚モデル培養系においてもメラニンの生成阻害 (美白) を誘導し、現在今後の実用化に向けた安全性の検証を進めている。

最後に、現在さらに水生生物(サンゴ)や魚骨、貝殻等の水産加工残渣に含まれる機能性成分の探索を進めており、引き続き我々人類の健康維持とゼロエミッション社会の構築に貢献できる研究を展開していく予定である。