

論文内容要旨

論文題名：Suppressive activity of quercetin on periostin functions in vitro
(ペリオスチンの作用におよぼすケルセチンの効果)

専攻領域名：保健医療学専攻生体機能・形態解析領域

氏名：入江 慎治

内容要旨

【緒言】ペリオスチンは組織リモデリングに関与する分子量 90 kDa の内在性タンパク質で、アレルギー性鼻炎や喘息等の気道炎症性疾患の病態評価のためのバイオマーカーとして注目されている。アレルギー性鼻炎の発症・増悪化には、肥満細胞や好酸球から産生・放出されたヒスタミン等の化学伝達物質が重要な役割を果たしていることが知られていることから、これら疾患の発症予防や治療には抗ヒスタミン薬が多用され、良好な結果が報告されているが、薬剤の投与期間が非常に長いことから副作用の発現が危惧され、副作用のない薬剤等の開発が望まれている。果物、赤ワイン等に含有されているフラボノイドの一種であるケルセチンには抗アレルギー性鼻炎作用があることが知られ、花粉症の発症予防に多用されているものの、その作用機序に関しては不明な点が多い。そこで今回、ケルセチンのペリオスチンの作用におよぼす効果を細胞培養実験によって検討した。

【材料と方法】株化ヒト鼻粘膜上皮細胞 (HNEpC; 1×10^5 個/ml) を各種濃度のケルセチン存在下、15 ng/ml の IL-4 で 72 時間刺激し、培養上清中のペリオスチン量を ELISA 法によって測定した。次に、HNEpC を各種濃度のケルセチン存在下、2 ng/ml のペリオスチンで 72 時間刺激、培養上清中の RANTES 並びに eotaxin 濃度を ELISA 法によって測定するとともに、刺激 24 時間目ならびに 48 時間目の細胞を対象に、NF- κ B の活性化と RANTES, eotaxin の mRNA 発現に及ぼすケルセチンの効果を ELISA 法と RT-PCR によって検討した。

【結果】細胞培養系にケルセチンを添加したところ、HNEpC からのペリオスチン、RANTES 並びに eotaxin 産生が濃度依存的に抑制され、統計学的に有意なケルセチンの最小抑制濃度は 4.0 μ M であった。また、細胞培養系に 4.0 μ M 以上のケルセチンを添加したところ、ペリオスチン依存性の NF- κ B の活性化と RANTES, eotaxin の mRNA 発現が統計学的に有意に抑制された。

【考察】花粉症を代表とするアレルギー性鼻炎では組織リモデリングと称される鼻粘膜の肥厚や杯細胞の異常増殖が観察され、これらの組織学的変化が疾患の重症化・遷延化に繋がることが知られている。また、アレルギー性鼻炎の発症抑制には 1 日 1200~1500 mg のケルセチン摂取が推奨され、その時の最高血中濃度は 12 μ M に達することも報告されている。

気道炎症性疾患の組織リモデリングの発現にはペリオスチンが重要な役割をはたしてい

ることから、本実験の結果はケルセチンが炎症性刺激やペリオスチン刺激による上皮細胞からのペリオスチン並びに好酸球遊走因子の産生を抑制し、アレルギー性鼻炎の発症予防や治療に寄与している可能性があることを示唆している。