

加齢眼疾患の予防薬の開発

研究代表者：久保 江理（医学部 准教授）

電話：0776-61-8403、メールアドレス：kuboe@u-fukui.ac.jp

共同研究者：ハサノワ ナイリア（医学部 大学院生）

概 要	SU の抗白内障薬としての可能性を検討する。
ブロッコリーに多く含まれるスルフォラフェン（SU）は、がん予防効果が期待される食品成分である。われわれは、新しい抗酸化蛋白であるペルオキシレドキシニン 6 (Prdx6) の抗白内障効果について報告してきたが、今回われわれはスルフォラフェンと Prdx6 との関わりや抗白内障作用の有無について検討した。培養水晶体上皮細胞(HLEC)を用いて、SU 投与による Prdx6 および GST- π の発現誘導や、UV-A, B 照射による SU の細胞死抑制効果と白内障抑制効果をラット水晶体器官培養にて検討した。SU 投与により、GST- π および Prdx6 の発現が上昇し、UV-A, B 照射による細胞死や白内障の抑制効果も観察された。SU は、Prdx6 の発現誘導物質でもあり、がん予防のみならず、白内障抑制効果なども期待できる有効な食品成分といえる。	
関連キーワード	スルフォラフェン、白内障、ペルオキシレドキシニン 6、水晶体、GST- π

研究の背景

ペルオキシレドキシニン 6 (Prdx6) は、酸化ストレスの消去、アポトーシス抑制作用およびフォスホリパーゼ A2 活性もある予防、修復抗酸化物である。過去にわれわれは、蛋白を水晶体および細胞内へ導入するために、蛋白を細胞内に導入することが可能となる TAT という膜透過ペプチドをつけた

Prdx6 融合蛋白をもちいて、Prdx6 の白内障、緑内障治療効果を証明してきた。しかし、Prdx6 を予防薬として広く使用するには蛋白製剤でもあり製剤の安定性など課題も多い。現在一部効果に対し米国特許出願中であり、今後適用範囲の拡大を目指している。

研究の目的

ブロッコリーに多く含まれるスルフォラフェン(SU)は、がん予防効果が期待される食品成分である。SU は、イソチオシアネートの類縁体であり第 2 相解毒酵素である Glutathione S transferase (GST) を活性化することが知られており、内因性抗酸化作用や発がん物質の無毒化に重要な役割をはたすが、眼における研究はわずかしかない。われわれは、今までに水晶体に存在する新しい抗酸化蛋白である Prdx6 の抗白内障効果について報告してきた¹⁻²。GST- π は、Prdx6 の酸化還元電子供与体としても知られており、今回われわれは SU と Prdx6 との関わりや抗白内障作用の有無について検討した。この研究によりスルフォラフェンの眼疾患に対する有効性が証明されれば、Prdx6 を誘導し、抗酸化効果を示す食品やサプリメントとして加齢眼疾患の予防的化合物の開発につながり、臨床応用、実用化に向け大きく前進する。

研究の成果

ヒト水晶体上皮細胞(HLEC)に、Ultra Violet (UV)-B を照射すると、細胞生存率が減少するが、

本研究では、まず SU が、細胞生存率減少を抑制することができるかどうかについて検討した。

HLEC への、UV-B 照射 24 時間前より、スルフォラフェン 0,0.3,0.6,1.2 μ M 含有の培養液にて前投与しその後 UV-B を、0,400,600J/m² 照射した。照射 24 時間後に細胞生存率を MTS アッセイにて測定した。結果として、UVB 照射後、細胞生存率は減少したが、SU:0.3, 0.6 μ M 投与により有意に細胞生存率の低下が抑制されていた (図 1)。

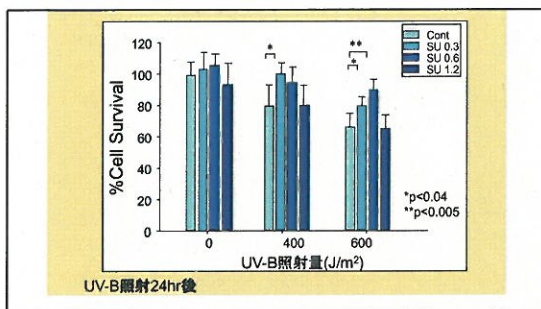


図 1: SU 投与による UV-B 誘導細胞生存率低下の抑制効果

次に、SU 投与による GST- π , Nrf2, Prdx6 の発現変化をリアルタイム RT-PCR 法と、プロテインブロット法にて検討した。まず、SU の投与により、HLEC において GST- π mRNA と蛋白レベルは、有意に上昇していた (図 2)。

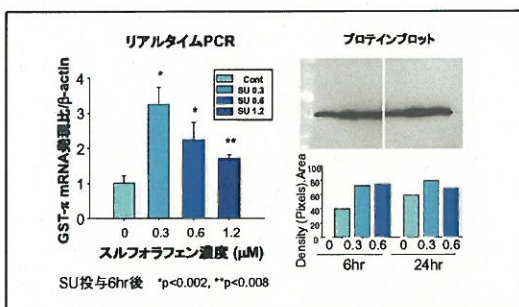


図 2: SU 投与による GST- π の発現変化

また、SU の投与により、SU において誘導される

と過去に報告されている¹転写因子の Nrf2 mRNA と蛋白レベルは、有意に上昇していた (図 3)。

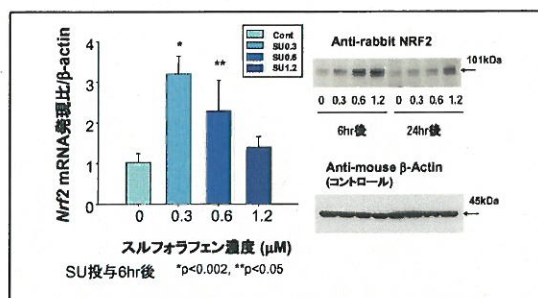


図 3. SU 投与による Nrf2 の発現変化

さらに、興味深いことに抗酸化蛋白 Prdx6 も SU 投与により、mRNA, 蛋白レベルともに発現が上昇していた (図 4)。

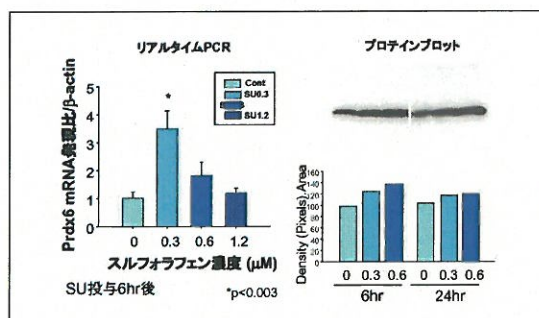


図 3. SU 投与による Prdx6 の発現変化

過去および今回の結果より、SU による GST- π や Prdx6 誘導活性は、転写因子である Nrf2 によりコントロールされている可能性がある。また、今後抗白内障効果が期待される Prdx6 蛋白を誘導する、食品、サプリメントとして SU の効果、有用性が期待される。

<参考文献>

- ¹ Kubo E et al Am J Physiol Cell Physiol. 2008; 294: C842-C855.
- ² Kubo E et al. Mech Ageing Dev. 2006; 127(3):249-56.
- ³ Morimitsu Y et al. J Biol Chem, 2002; 277:3456-346

特記事項・発表論文など

「特記事項」

なし

「本研究に関わる発表論文」

投稿準備中