

P-G-2

ピクノジェノールによる肝細胞の脂肪蓄積抑制の分子機構

Molecular Mechanisms on Suppression of Lipid Accumulation by Pycnogenol in Liver Cells

○生山 祥一郎、范 斌、谷 劍秋、西村 純二

九州大学生体防御医学研究所・免疫病態学分野

Fatty acids stimulate lipid accumulation in parallel with increased expression of adipose differentiation-related protein (ADRP) in mouse NMuLi liver cells. Oleic acid (OA) and specific PPAR ligands stimulated ADRP expression and ADRP promoter activity which encompasses the PPAR response element (PPRE) adjacent to an Ets/AP-1 site. When the AP-1 site was mutated, OA failed to stimulate the activity despite the presence of the PPRE, while PPAR ligands did stimulate it. DNA binding of AP-1 was stimulated by OA, but not by PPAR ligands. Pycnogenol (PYC) suppressed the OA-induced ADRP expression along with suppression of lipid droplet formation. However, PYC neither suppressed the OA-stimulated ADRP promoter activity nor DNA binding of AP-1, but instead, reduced the ADRP mRNA half-life. All these results indicate that the effect of OA on ADRP expression requires AP-1 as well as PPRE, and PYC suppresses the ADRP expression in part by facilitating mRNA degradation. PYC could be beneficial for the prevention of excessive lipid accumulation such as hepatic steatosis.

【研究の背景と目的】

細胞内への過剰な脂質の蓄積は肥満、脂肪肝、動脈硬化などを惹起する。このような病態の予防効果を謳った健康食品やサプリメントは多数あるが、その効果に関する詳細な作用機構は必ずしも明らかとは言えない。肝において細胞内脂肪滴形成蛋白 adipose differentiation-related protein (ADRP)の発現を遺伝子工学的に抑制すると脂肪蓄積は抑制される。そこで ADRP 発現を抑制する食品成分は脂肪肝の発症予防効果が期待される。本研究ではマウス肝細胞を用いて脂肪酸による ADRP 発現の分子機構を明らかにするとともに、フランス海岸松樹皮抽出物・ピクノジェノール(PYC)の細胞内脂肪蓄積に対する効果とその作用機構を検討した。

【結果】

オレイン酸など長鎖脂肪酸はマウス肝 NMuLi 細胞で ADRP 発現を促進した。これは ADRP 遺伝子の転写活性化によるもので、プロモーターの PPAR 応答配列(PPRE)を介する作用である。しかしオレイン酸は特異的な PPAR リガンドとは異なり、活性増強のためには PPRE の上流に隣接する AP-1 配列の存在が必須であった。一方、PYC はオレイン酸による ADRP 発現を抑制し脂肪滴形成を抑制した。PYC はオレイン酸によるプロモーター活性増強効果には影響せず、ADRP mRNA の分解を促進することが ADRP の発現量を低下させる機序であると考えられた。

【結論】

マウス肝細胞におけるオレイン酸による ADRP 発現増強の分子機構と PYC による ADRP 発現抑制の機序を明らかにした。健康食品としての PYC の摂取は脂肪肝発症予防に有用である可能性がある。