

5-Hydroxy-4-phenyl-butenolide は Keap1-Nrf2 シグナル伝達経路活性化を介して酸化ストレス耐性を付与する

5-Hydroxy-4-phenyl-butenolide provides oxidative stress resistance to cultured cells via the activation of intracellular Keap1-Nrf2 signaling

○室富和俊¹、田部井陽介¹、梅野彩¹、堀江祐範¹、辻野義雄²、榊谷文武³、吉田康一¹、中島芳浩¹

¹産業技術総合研究所 健康工学研究部門

²北陸先端科学技術大学院大学 マテリアルサイエンス系

³日本恒順株式会社

5-Hydroxy-4-phenyl-butenolide (5H4PB, Fraglide-1) は、抗真菌活性を有する物質として単離され、最近、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR γ) 活性化能を有することが報告されたが、それ以外の機能性については明らかにされていなかった。本研究では 5H4PB の潜在的な機能性を明らかにすべく解析を行った。

各種の細胞ストレスに応答して発光するマウス線維芽細胞株 A9 を用い、種々のストレス応答シグナル経路に及ぼす 5H4PB の影響を解析した。その結果、酸化ストレス耐性において重要な役割を果たす Keap1-Nrf2 シグナル経路を選択的に活性化することを見出し、その活性は tert-butylhydroquinone と同程度であった。さらに、5H4PB は Nrf2 の核内移行を促進するとともに、抗酸化遺伝子であるヘムオキシゲナーゼ-1、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ遺伝子の発現を誘導することが確認された。続いて 5H4PB を 24 時間前処理した A9 細胞に過酸化水素を暴露し、酸化ストレスレベルおよび細胞障害への影響を解析した結果、過酸化水素により誘導される細胞内 ROS レベルの増大、酸化的 DNA 損傷および細胞死が顕著に軽減されることが明らかとなった。また、この細胞死抑制効果はマウス初代肝細胞でも認められた。以上の結果より、5H4PB は Keap1-Nrf2 シグナル経路を活性化することにより抗酸化遺伝子群の発現を誘導し、細胞に酸化ストレス耐性を付与することが明らかとなった (Tabei et al., Food Chem. Toxicol., 107;2017, 129-137)。