

QuercetinによるLPS誘発一酸化窒素(NO)産生の抑制

○Mya Mya Mu、小出直樹、杉山剛志、吉田友昭、横地高志
愛知医大・微生物免疫

(目的)フラボノイドがマウスに対するエンドキシンの致死効果を抑制することを報告してきた。今回、フラボノイドの代表として、Quercetinを用いて、エンドキシンの誘発NOの産生に及ぼす効果を検討した。(方法)マウスマクロファージ細胞株RAW264.7細胞にLPSやガンインターフェロン(IFN)を添加し、NOの産生を誘導した。Quercetin前処置などを行い、その作用を調べた。NOは、Griessの方法を用いてnitriteとして測定した。NF-kappaBの活性化はreporter geneのルシフェラーゼ活性で測定し、mitogen-activated protein (MAP) kinaseの活性化はリン酸化を免疫ブロット法で検出した。Statのリン酸化も免疫ブロット法で行った。(結果) QuercetinはLPSやIFN刺激によるNO産生を明らかに抑制した。その抑制は濃度依存的であり、低濃度では細胞毒性は認められなかったが、高濃度(100マイクロモル)では細胞毒性が認められた。Quercetinを30分以上細胞に暴露させ、その後洗浄してもNO産生は抑制され、その抑制作用は非可逆的であった。AQuercetin前処置をされたRAW細胞において、LPSやIFNの結合やCD14の発現には差が認められなかった。BQuercetin添加によりLPSやIFNによる誘導型NO合成酵素(iNOS)タンパクの発現が抑制された。CQuercetinはLPSによるNF-kappaBの活性化を抑制した。また、IkappaBのdegradationを抑制した。DErk1/2、p38、JNK/SAPKの3つのMAP kinaseすべてそのリン酸化を抑制した。EQuercetinは、IFNによるStatのリン酸化を抑制した。(考察)Quercetinは、NF-kappaB、MAP kinase、Statが関与するシグナル経路の活性化を抑制し、iNOSタンパクの発現を抑制し、NO産生が低下させることが明らかになった。このNO産生抑制効果は、Quercetinによるエンドキシンのマウス致死活性の抑制と密接に関連していると考えられた。Quercetinはさまざまな生物活性を持っているが、とりわけ抗酸化作用との関連が想定された。Quercetinはエンドキシンショックなどの予防応用に使用できる可能性が示唆された。