

粘膜の保護に働く内因性物質としては、従来よりプロスタノイドやNOが知られていた。しかし、プロスタグランジンシンターゼIまたはIIを欠損したマウスにおいて胃粘膜傷害が増進しなかったことから、適応性の細胞保護は単一の因子によるものだけでは説明できないと考えられる。したがって、プロスタグランジン以外の細胞保護作用を示す因子を明らかにすることは、胃粘膜におけるストレス応答の解明にとって重要であると考えられる。筆者らが見出したコレステリルグルコシドはその有力な候補であり、Hspの誘導を介して胃潰瘍の発症と深く関わっていると考えられる。

ラット寒冷拘束ストレス潰瘍モデルを用いて解析した結果、以下に述べるように、コレステリルグルコシドの経口投与が抗潰瘍作用を示すことが明らかとなった<sup>18)</sup>。コレステリルグルコシドを経口投与し、30分間放置したラットに寒冷拘束ストレスを与え、胃粘膜の様子を観察した。コントロール群として、Bufferのみを投与したラットの胃粘膜では、寒冷拘束ストレス誘導性の胃潰瘍が胃粘膜全体にわたって観察され、出血性の潰瘍もみられた。一方、100mg/kgのコレステリルグルコシド投与群では、 $\alpha$ 、あるいは $\beta$ -型ともにBuffer群に比べ潰瘍の数も少なく、その大きさも小さかった。Fig.4に、各群における潰瘍の長さの総和(Ulcer Index, UI)をプロットした図を示す。潰瘍形成の抑制率は、 $\alpha$ -コレステリルグルコシド投与群では $84 \pm 9\%$ 、 $\beta$ -コレステリルグルコシド投与群では $76 \pm 11\%$ であり、有意な抑制作用を示した。

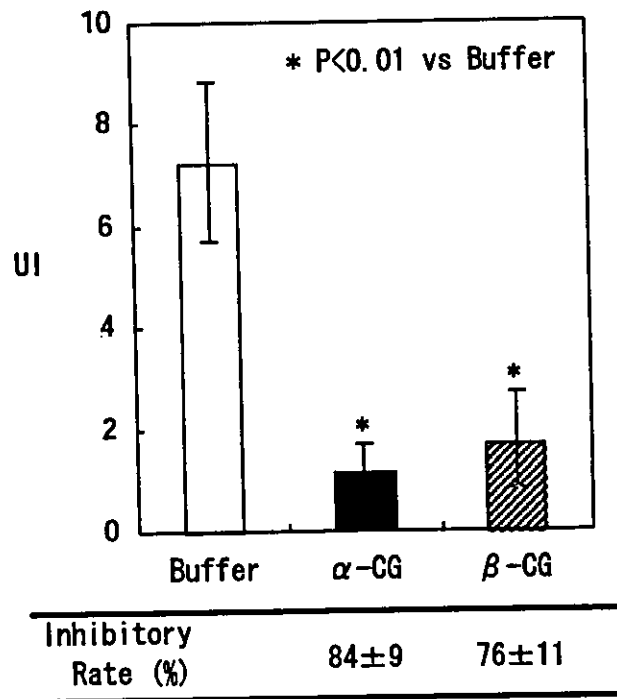


Fig. 4 寒冷拘束ストレス誘導性潰瘍に対するコレステリルグルコシドの影響 (文献18より改変)

各群 (n=5) のラット胃粘膜における潰瘍の程度。UIは胃壁での潰瘍部の長さの総和を示す。Buffer:バッファーのみ前投与後にストレスを与えたラット群、 $\alpha$ -CG、 $\beta$ -CG:  $\alpha$ -、または $\beta$ -コレステリルグルコシドを経口にて前投与後、寒冷拘束ストレスを与えたラット群。数値は、平均±標準誤差を表す。

この作用機序を明らかにするために、コレステリルグルコシドを投与したラットの胃粘膜におけるHsp70の誘導を詳しく解析した。その結果、HSF1-HSEの結合活性が投与後5分以内に起こり、続いてHsp70 mRNAが発現され、続いてHsp70タンパク質の合成誘導が起こることが示された<sup>18)</sup>。また、Hsp70誘導の時間的推移を比較すると、コレステリルグルコシドによる誘導は、熱ストレスと比べ速い応答であったため、コレステリルグルコシドが生体内で合成されてHsp70誘導のシグナルとして働いている可能性が示唆された。

生体が個体レベルのストレスを受けると、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA system) によるグルココルチコイド分泌と、視床下部-交感神経-副腎髄質系 (SAM system) によるアドレナリン分泌を介して胃粘膜において胃酸分泌亢進、胃粘膜分泌減少、平滑筋・血管収縮とそれともなう血流障害が起こる。このような胃粘膜での環境変化に应答して、胃粘膜細胞でのコレステリルグルコシド誘導が惹起されてHsp70の誘導を引き起こし、このHspによる抗アポトーシス、または抗ネクロシス作用により胃粘膜細胞の保護作用を示すと考えられる (Fig.5)。以上から、コレステリルグルコシドはストレス時に細胞内で合成誘導される生理活性物質であることに加え、Hsp誘導剤として胃粘膜傷害を軽減化する医薬品として利用できる可能性が示された。

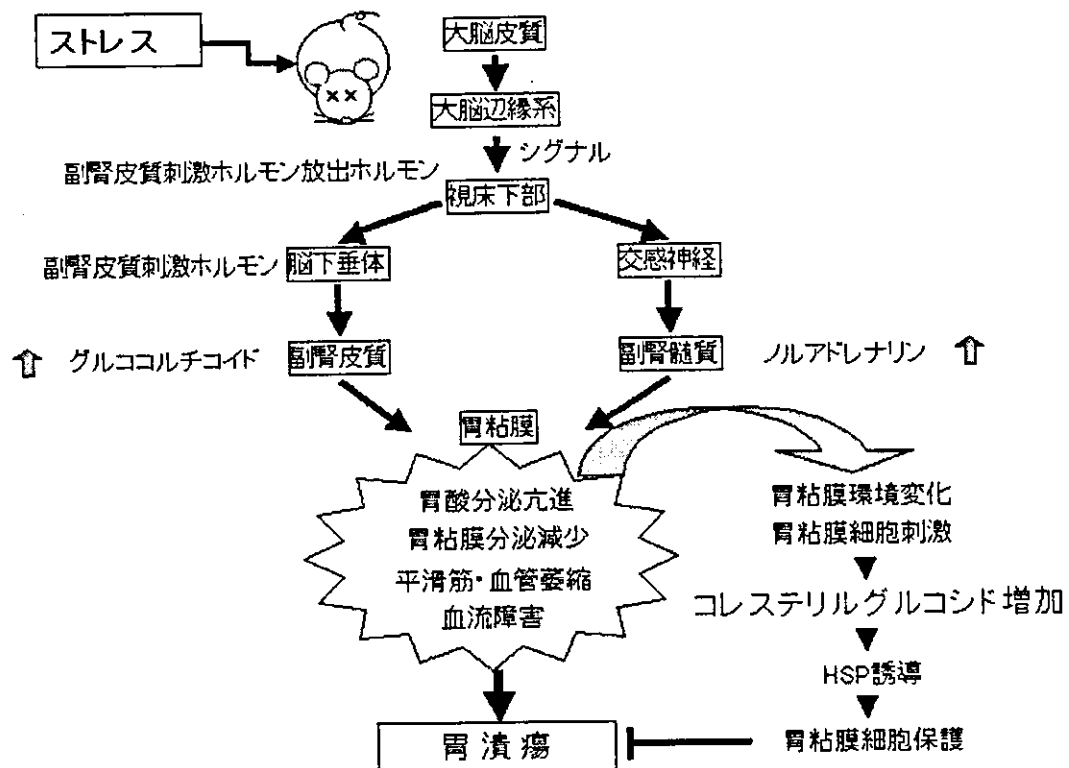


Fig.5 コレステリルグルコシドによる HSP 誘導を介したラット胃潰瘍の抑制機構

## 5. ステリルグルコシドのもつその他の生理機能

ステリルグルコシドの生体内機能について、これまであまり多くの報告はない。植物では、膜の主要構成成分としてグルコースやステロールの輸送への関与<sup>5, 6, 19)</sup>、グルコシルセラミド合成のグルコース供与体として働く可能性<sup>20)</sup>などが考えられている。最近では、疾患治療に応用可能な有益な情報が、植物由来のステリルグルコシドについて少しずつ報告されはじめている。Yasukawaらは、12-*O*-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) による腫瘍誘導作用を、乾燥薬草の一種 (*Euphorbia kansui*) の根由来のトリテルペンアルコールと  $\beta$ -シトステリルグルコシドが抑制することを示した<sup>21)</sup>。また、Rubnov らは、イチジク (*Ficus carica*) の樹脂由来の 6-*O*-acyl-beta-D-glucosyl-beta-sitosterol (アシル型のシトステリルグルコシド) を含む成分に、ガン細胞増殖抑制能がみられたことを報告している<sup>22)</sup>。また、栄養学的な面でも注目されており、 $\beta$ -シトステリルグルコシド摂取により、T細胞の一種であるNK細胞の活性が高まることが報告されている<sup>23)</sup>。さらに、植物由来のステリルグルコシドがウサギ鼻粘膜での薬剤吸収を促進すること<sup>24)</sup>、ステリルグルコシドを含むリポソームが肝臓へのドラッグキャリアー<sup>25)</sup>や遺伝子ターゲティングに有用であること<sup>26)</sup>なども示され、ステリルグルコシドの新たな機能が注目されている。

## 6. おわりに

本稿では、ステリルグルコシドの生理機能について、細胞のストレス応答との関係を中心に最近の知見をまとめた。哺乳動物細胞において、ステリルグルコシドはHsp誘導のためのメディエーター様分子として機能している可能性が考えられること、また、その経口投与はHspの誘導を介して抗胃潰瘍作用を発揮することが動物実験で示されたことなどを紹介した。胃潰瘍やがんなどとの関連が指摘されている病原菌として知られているヘリコバクター・ピロリには、 $\alpha$ -コレステリルグルコシドを骨格としたユニークなステリルグルコシドが豊富に存在することが報告されている<sup>7,9)</sup>。これらのステリルグルコシドが、宿主の胃上皮細胞のもつステリルグルコシドを中心としたストレス応答系を攪乱して細胞傷害を示している可能性も考えられ、今後のさらなる解析が期待される。また、Hspが関与する病態には、消化器潰瘍以外にも、癌、嚢胞性繊維症、自己免疫疾患、アルツハイマー病やハンチントン症など、様々なものが知られている。ステリルグルコシドは、細胞内Hsp発現レベルの調節を通して、これら疾患の予防や治療に役立つことが考えられる。ステリルグルコシドは、大豆などの食品にも多く含まれる成分であり、機能性食品成分としても注目されるであろう。

## 参考文献

- 1) Lepaga, M., J. Lipid Res., 5: 587-592, 1964.
- 2) Bush, P.B., Grunwald, C., Plant Physiol., 50: 69-72, 1972.
- 3) Smith, P. F., J. Bacteriol., 108: 986, 1971.
- 4) Esders, T.W., Light, R. J., J. Biol. Chem., 247: 7494-7497, 1972.
- 5) Murakami-Murofushi, K., Nishikawa, K., Hirakawa, E., and Murofushi, H., J.Biol.Chem., 272: 486-489, 1997.
- 6) Murakami-Murofushi, K., Nakamura, K., Ohta, J., Suzuki, M., Suzuki, A., Murofushi, H., and

- Yokota, T., *J. Biol. Chem.*, **262**: 16719-16723, 1987.
- 7) Haque, M., Hirai, Y., Yokota, K., and Oguma, K., *J. Bacteriol.* **177**: 5334-5337, 1995.
  - 8) Hirai, Y., Haque, M., Yoshida, T., Yokota, K., Yasuda, T., Oguma, K., *J. Bacteriol.*, **177**: 5327-5333, 1995.
  - 9) Haque, M., Hirai, Y., Yokota, K., Mori, N., Jahan, I., Ito, H., Hotta, H., Yano, I., Kanemasa, Y., and Oguma, K., *J. Bacteriol.* **178**: 2065-2070, 1996.
  - 10) Kunimoto, S., Kobayashi, T., Kobayashi, S., and Murakami-Murofushi, K., *Cell Stress Chaperones* **5**: 3-7, 2000.
  - 11) Sakaki, T., Zähringer, U., Warnecke, C. D., Fahl, A., Knogge, W., Heinz, E., *Yeast*, **18**: 679-695, 2001.
  - 12) Murakami-Murofushi, K., Ohta, J., *Biochim. Biophys. Acta.*, **992**: 412-415, 1989.
  - 13) Warnecke, D. C., Baltrusch, M., Buck, F., Wolter, F. P., and Heinz, E., *Plant Mol. Biol.*, **35**: 597-603, 1997.
  - 14) Warnecke, D. C., Erdmann, R., Fahl, A., Hube, B., Müller, F., Zank, T., Zähringer, U., and Heinz, E., *J. Biol. Chem.*, **274**, 13048-13059, 1999.
  - 15) Kunimoto, S., Murofushi, W., Kai, H., Ishida, Y., Uchiyama, A., Kobayashi, T., Kobayashi, S., Murofushi, H., and Murakami-Murofushi M., *Cell Struct. Funct.* **27**: 157-162, 2002.
  - 16) Rokutan, K., *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **15**: D12-D19, 2000.
  - 17) Hirakawa, T., Rokutan, K., Nikawa, T. and Kishi, K., *Gastroenterology*, **111**: 345-357, 1996.
  - 18) Kunimoto, S., Murofushi, W., Yamatsu, I., Hasegawa, Y., Sasaki, N., Kobayashi, S., Kobayashi, T., Murofushi, H., and Murakami-Murofushi, K., *Cell Struct. Funct.* **28**: 179-186, 2003.
  - 19) Wojciechowski, Z. A., Zimowski, J., and Zielenska, M., *Phytochemistry*, **15**: 1681-1683, 1976.
  - 20) Lynch, D. V., Criss, A. K., Lehoczy, J. L., Bui, V. T., *Arch. Biochem. Biophys.*, **340**: 311-316, 1997.
  - 21) Yasukawa, K., Akihisa, T., Yoshida, Z. Y., and Takido, M., *J. Pharm. Pharmacol.*, **52**: 119-124, 2000.
  - 22) Rubnov, S., Kashman, Y., Rabinowitz, R., Schlesinger, M., Mechnoulam, R., *J. Nat. Prod.*, **64**: 993-996, 2001.
  - 23) Bouic, P. J., Etsebeth, S., Liebenberg, R. W., Albrecht, C. F., Pegel, K., and Van Janjaarsveld, P. P., *Int. J. Immunopharmacol.*, **18**: 693-700, 1996.
  - 24) Maitani Y., Nakamura K., Suenaga H., Kamata K., Takayama K., Nagai T., *Int J Pharm.*, **25**: 17-26, 2000.
  - 25) Maitani, Y., Kawano K, Yamada K, Nagai T, and Takayama, K., *J. Control Release*, **75**: 381-389, 2001.
  - 26) Hwang, S.H., Hayashi, K., Takayama, K., and Maitani, Y., *Gene Ther.*, **8**: 1276-1280, 2001.