

分担研究報告書

ペリルアルデヒドの効果について

研究分担者 内博史 九州大学大学院医学研究院皮膚科学 准教授

研究要旨 HaCaT 細胞を用いて、AHR および NRF2 の発現に及ぼすシソの有効成分であるペリルアルデヒドの効果について検討した。

A. 研究目的

ダイオキシン類はアリル炭化水素受容体 (AHR) を介して毒性を発揮することが知られており、AHR を阻害することでダイオキシン類中毒の症状が緩和できる可能性があると考えられる。これまでの研究で生薬のスクリーニングを行い紫蘇に AHR の強い阻害作用があることを見出した。本研究では桂皮及びその主成分であるペリルアルデヒドについて、AHR と抗酸化作用を制御する NRF2 に及ぼす効果を検討した。

B. 研究方法

培養ケラチノサイトを用い、ベンゾピレン誘導性の AHR の核内移行、CYP1A1 発現 CCL2, IL-1b 産生、活性酸素種 (ROS) 産生へのペリルアルデヒドの影響を蛍光免疫染色、RT-PCR、ELISA、フローサイトメトリーで検討した。また NRF2 の核内移行および抗酸化酵素である HO1 発現に及ぼすペリルアルデヒドの効果も検討した。

C. 研究結果

ペリルアルデヒドにベンゾピレン誘導性の AHR の核内移行および CYP1A1 発現の抑制作用が認められた (図 1)。またペリルアルデヒドはベンゾピレンによるケラチノサイトからの CCL2 産生増強を抑制した (図 2)。さらにペリルアルデヒドは NRF2 の核内移行および HO1 の発現を誘導した (図 3)。ペリルアルデヒドによる HO1 の発現は、NRF2 に対する siRNA によりブロックされた。またペリルアル

デヒドはベンゾピレンによる ROS 産生を抑制した (図 4)。

D. 考察

油症はダイオキシン類の経口摂取によって発生した慢性ダイオキシン中毒である。これまでに体内に摂取されたダイオキシン類を排泄させるため、陰イオン交換樹脂や食物繊維などの効果が検討されてきたが、臨床症状の改善は認められなかった。一方、油症の皮膚症状、呼吸器症状、神経症状、全身倦怠感に対して、それぞれ荊芥連翹湯、麦門冬湯、牛車腎気丸、補中益気湯の効果を検討した臨床試験では、麦門冬湯に呼吸器症状の改善効果が認められた。麦門冬湯に含まれる何らかの成分が気道上皮の AHR に作用し、呼吸器症状の改善につながった可能性が考えられる。この試験の前後で患者の血中ダイオキシン類濃度に差はなかったことから、ダイオキシン類の排泄促進に拘泥するより、AHR 阻害作用を有する植物由来成分により症状の緩和を目指すほうが、油症の治療として現実的と考えられる。今回紫蘇の成分であるペリルアルデヒドに強い抗酸化作用のほか AHR 抑制による抗炎症効果があることを示した。ペリルアルデヒドは紫蘇特有の芳香と辛味の由来となる成分である。積極的に食事に取り入れることで慢性ダイオキシン中毒の症状を緩和する効果が期待できると考えられる。

E. 結論

ペリラルデヒドに強い AHR 阻害作用があった。

F . 研究発表

1 . 論文発表

Fuyuno Y, Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Tanaka Y, Mitoma C, Furue M. Perillaldehyde Inhibits AHR Signaling and Activates NRF2 Antioxidant Pathway in Human Keratinocytes. Oxid Med Cell Longev. In press.

Akahane M, Matsumoto S, Kanagawa Y, Mitoma C, Uchi H, Yoshimura T, Furue M, Imamura T. Long-Term Health Effects of PCBs and Related Compounds: A Comparative Analysis of Patients Suffering from Yusho and the General Population. Arch Environ Contam Toxicol. In press.

Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Todaka T, Kajiwara J, Shimose T, Akahane M, Imamura T, Furue M. Current state of yusho and prospects for therapeutic strategies. Environ Sci Pollut Res Int. in press.

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

