

乳酸菌などの腸内細菌群は既知経路のみを有していることから、新規経路の生合成に関与する酵素群の阻害剤を探索することによる抗胃潰瘍薬、天然食中毒予防剤開発への展開が期待できる。

本研究は、東京農業大学 瀬戸治男先生（トレーサー実験）、東京大学 降旗一夫先生（中間体の構造決定）、国立感染症研究所 石川 淳先生（バイオインフォマティクス）との共同研究で得られた成果でありこの場を借りて深謝申し上げます。

- 1) Cranenburg, E.C., Schurgers, L.J., & Vermeer, C. (2007) *Thromb. Haemost.*, 98, 120–125.
- 2) Bentley, R. & Maganathan, R. (1982) *Microbiol. Rev.*, 46, 241–280.
- 3) Meganathan, R. (2001) *Vitam. Horm.*, 61, 173–218.
- 4) Nakanishi, S., Osawa, K., Saito, Y., Kawamoto, I., Kuroda, K., & Kase, H. (1992) *J. Antibiot.*, 45, 341–347.
- 5) Hayashi, Y., Onaka, H., Itoh, N., Seto, H., & Dairi, T. (2007) *Biosci. Biotech. Biochem.*, 71, 3072–3081.
- 6) Seto, H., Watanabe, H., Orihara, N., & Furihata, K. (1996) 38th Symposium on the Chemistry of Natural Products, Abstract, pp. 19–24.
- 7) Bentley, S.D., Chater, K.F., Cerdeno-Tarraga, A.M., Challis, G. L., Thomson, N.R., James, K.D., Harris, D.E., Quail, M.A., Kieser, H., Harper, D., Bateman, A., Brown, S., Chandra, G., Chen, C.W., Collins, M., Cronin, A., Fraser, A., Goble, A., Hidalgo, J., Hornsby, T., Howarth, S., Huang, C.H., Kieser, T., Larke, L., Murphy, L., Oliver, K., O'Neil, S., Rabinowitz, E., Rajandream, M.A., Rutherford, K., Rutter, S., Seeger, K., Saunders, D., Sharp, S., Squares, R., Squares, S., Taylor, K., Warren, T., Wietzorrek, A., Woodward, J., Barrell, B.G., Parkhill, J., & Hopwood, D.A. (2002) *Nature*, 417, 141–147.
- 8) Omura, S., Ikeda, H., Ishikawa, J., Hanamoto, A., Takahashi, C., Shinose, M., Takahashi, Y., Horikawa, H., Nakazawa, H., Osonoe, T., Kikuchi, H., Shiba, T., Sakaki, Y., & Hattori, M. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 98, 12215–12220.
- 9) Tomb, J.F., White, O., Kerlavage, A.R., Clayton, R.A., Sutton, G.G., Fleischmann, R.D., Ketchum, K.A., Klenk, H.P., Gill, S., Dougherty, B.A., Nelson, K., Quackenbush, J., Zhou, L., Kirkness, E.F., Peterson, S., Loftus, B., Richardson, D., Dodson, R., Khalak, H.G., Glodek, A., McKenney, K., Fitzgerald, L.M., Lee, N., Adams, M.D., Hickey, E.K., Berg, D.E., Gocayne, J. D., Utterback, T.R., Peterson, J.D., Kelley, J. M., Cotton, M. D., Weidman, J.M., Fujii, C., Bowman, C., Watthey, L., Wallin, E., Hayes, W.S., Borodovsky, M., Karp, P.D., Smith, H.O., Fraser, C.M., & Venter, J.C. (1997) *Nature*, 388, 539–547.
- 10) Parkhill, J., Wren, B.W., Mungall, K., Ketley, J.M., Churcher, C., Basham, D., Chillingworth, T., Davies, R.M., Feltwell, T., Holtroyd, S., Jagels, K., Karlyshev, A.V., Moule, S., Pallen, M. J., Penn, C.W., Quail, M.A., Rajandream, M.A., Rutherford, K. M., van Vliet, A.H., Whitehead, S., & Barrell, B.G. (2000)

Nature, 403, 665–666.

- 11) Seto, H., Jinnai, Y., Hiratsuka, T., Fukawa, M., Furihata, K., Itoh, N., & Dairi, T. (2008) *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 5614–5615.
- 12) Hiratsuka, T., Furihata, K., Ishikawa, J., Yamashita, H., Ito, N., Seto, H., & Dairi, T. (2008) *Science*, 321, 1670–1673.

大利 徹

(富山県立大学工学部生物工学科)

An alternative menaquinone biosynthetic pathway operating in microorganisms
Tohru Dairi (Biotechnology Research Center, Toyama Prefectural University, 5180 Kurokawa, Imizu-city, Toyama 939-0398, Japan)

間葉系幹細胞の基礎と臨床応用

1. はじめに

幹細胞とは自己増殖能と多分化能を有する細胞で、胚性幹細胞 (ES 細胞) や山中らにより創製された人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) がよく知られている。しかし、我々の体内にも幹細胞は存在し、例えば造血幹細胞については基礎研究ならびに臨床応用も活発である。また、間葉系幹細胞とよばれる幹細胞も存在し、中胚葉由来の骨・軟骨へ分化する。この分化能を利用して、骨関節疾患の再生医療において臨床応用が開始されている。間葉系幹細胞は種々組織から得られるが、古くよりその存在が知られ¹⁾、現在臨床応用のための細胞ソースとして用いられている組織は骨髓である。骨髓に含まれる細胞は大きく二つに分かれ、血球系の細胞とそれを支持する間質細胞が存在する。本稿ではこの骨髓に含まれる間質細胞を培養し、繊維芽細胞様の形態をもってシャーレ上に付着増殖する細胞群を間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells: MSC) と呼ぶ²⁾。上述のように、MSC は骨や軟骨に分化することは知られていたが^{1,2)}、この数年外胚葉や内胚葉由来の組織細胞へも分化することが報告されている³⁻⁵⁾。また、MSC は血管内皮細胞へも分化するのみならず VEGF (血管内皮細胞成長因子: vascular endothelial growth factor) を多量に分泌する⁶⁻⁸⁾。これらの経緯をふまえて我々は骨・関節疾患のみならず心疾患患者に対しても患者自身の MSC を用いる再生医療を医療機関とともに開始している。患者自身の MSC を用い

る理由のひとつとして、他人（同種）の細胞は移植により拒絶されることが挙げられる⁹⁾。しかし、この点において、MSCは移植免疫を回避し、同種への移植でも免疫抑制剤を使用せずに定着することが最近報告されている^{10,11)}。これらのMSCに関する動向、特に血管再生と同種移植に焦点をあてて概説する。

2. 細胞移植による血管再生療法

下肢虚血疾患の骨髄を利用しての再生医療が開始されている。松原や室原らは、全身あるいは腰椎麻酔下に患者腸骨より500-800 mlの骨髄液を採取し、比重遠心法により骨髄単核球を分離して数十個所の下肢虚血部位に移植している。2000年より多施設臨床試験を行い移植された患者に明らかな副作用は認めず、良好な結果を得たと報告している¹²⁾。浅原らは骨髄細胞を培養するとその中の一部が血管内皮細胞に分化することを見だし、この細胞を血管内皮前駆細胞（endothelial progenitor cells, EPC）と名付けた。これまで生体における血管再生は、既存の血管から分枝が派生・伸張することによる機序（血管新生 angiogenesis）のみと考えられていたが、胎児期のようにEPCが新たな血管を発生させる機序（脈管形成 vasculogenesis）が生じている可能性を明らかにした¹³⁾。現在、浅原らは神戸先端医療センターにおいて重症下肢虚血疾患患者の治療を行っている。患者の骨髄からEPCを末梢血に誘導するため、あらかじめG-CSF（granulocyte colony stimulating factor）を皮下注射しEPCを誘導したのち、採取した末梢血から単核球を採取する。その後、EPCを多く含む細胞分画としてCD34陽性細胞を磁気により分離して、患部に移植している。

3. 間葉系幹細胞（MSC）と心・血管再生

さて、上記のEPCは表面抗原のCD34が陽性である。この点に関して、後述するようにMSCはCD34ならびにCD45は陰性であり、EPCとは明らかに異なった表面抗原提示を示す¹⁴⁾。最近の報告ではMSCは心筋細胞へも分化しうることが報告されている。福田らはマウスの骨髄由来MSCを長期培養することにより、自己拍動を伴う細胞集団を得、MSCが*in vitro*で心筋細胞へ分化したことを初めて報告した¹⁵⁾。最近では、梅澤らにより骨髄以外の組織由来MSCによる心筋分化も報告されている¹⁶⁾。このようにMSCは心筋細胞へ分化しうることが、MSCは血管内皮細胞へも分化可能である。実際、我々はMSCと多孔体のセラミックの複合体を作製したのち皮下へ移植するモデルによ

り、MSCがセラミック気孔内で増殖分化して効率よく骨形成を起こす実験系を構築していた。この際、移植するMSC（CD34、45陰性）をレトロウイルスでマーキングすることにより、移植されたドナー細胞を移植部位で追跡してみた。そうすると、移植細胞はセラミック気孔表面で増殖分化して骨芽細胞になるが、セラミックに接していない細胞は非常に効率よく内皮細胞へ分化し血管再生を引き起こすことを報告した¹⁷⁾。さらに、永谷らはラット心筋梗塞モデルによりマーキングされた移植MSCが血管新生を引き起こすのみならず、心筋細胞にも分化しさらに心機能を亢進することを報告している^{6,7)}。これらの結果は明らかにEPCとは異なる細胞（MSC）による新生血管誘導であり、かつMSC移植による心機能亢進を示している。

4. MSCの増殖とサイトカイン分泌能力

骨髄中に含まれるMSCの数は総有核細胞数の0.001-0.01%と非常に低い割合とされている。すなわち、骨髄1ミリリットル中には約100万個の様々な細胞が含まれているが、その中のMSCの数は10~100個程度である²⁾。しかし、MSCはシャーレ上で比較的容易に増殖する。図1左上にみられるように、新鮮骨髄をシャーレ上に播種すると大多数は赤血球であり、この段階でMSCを見いだすのは不可である。しかし、数日後には多数の赤血球を駆逐するようにシャーレの底に繊維芽細胞様の形態の細胞が出現し始め、約10日でシャーレを覆い尽くすように増殖する（図1左下）。ただ、この初期培養だけでは得られるMSCの数は少なく、通常はこの細胞をトリプシン等によりシャーレからはがし、さらに多数のシャーレ上に播種（継代）して総細胞数を増やす。得られた細胞はFACS解析により、血球系細胞に存在するCD34やCD45は陰性であり、MSCに多く存在するとされているCD105やCD29は強陽性である（図1右下）。このようにして増殖されたヒト骨髄由来MSCとヒト皮膚由来繊維芽細胞を同一条件でさらに培養し、分泌される種々サイトカインをアレイ（Human Angiogenesis Antibody Array I: RayBiotech, Norcross, GA, USA）により検出した⁸⁾。図2Aにみられるように、種々のサイトカインの分泌が検出されたが、VEGFの分泌はMSCでは明らかであったが繊維芽細胞では検出できなかった。さらに、このVEGF分泌量を定量するとMSCからは高濃度の分泌を確認できたが繊維芽細胞からの分泌は極微量しか検出されなかった（図2B）。

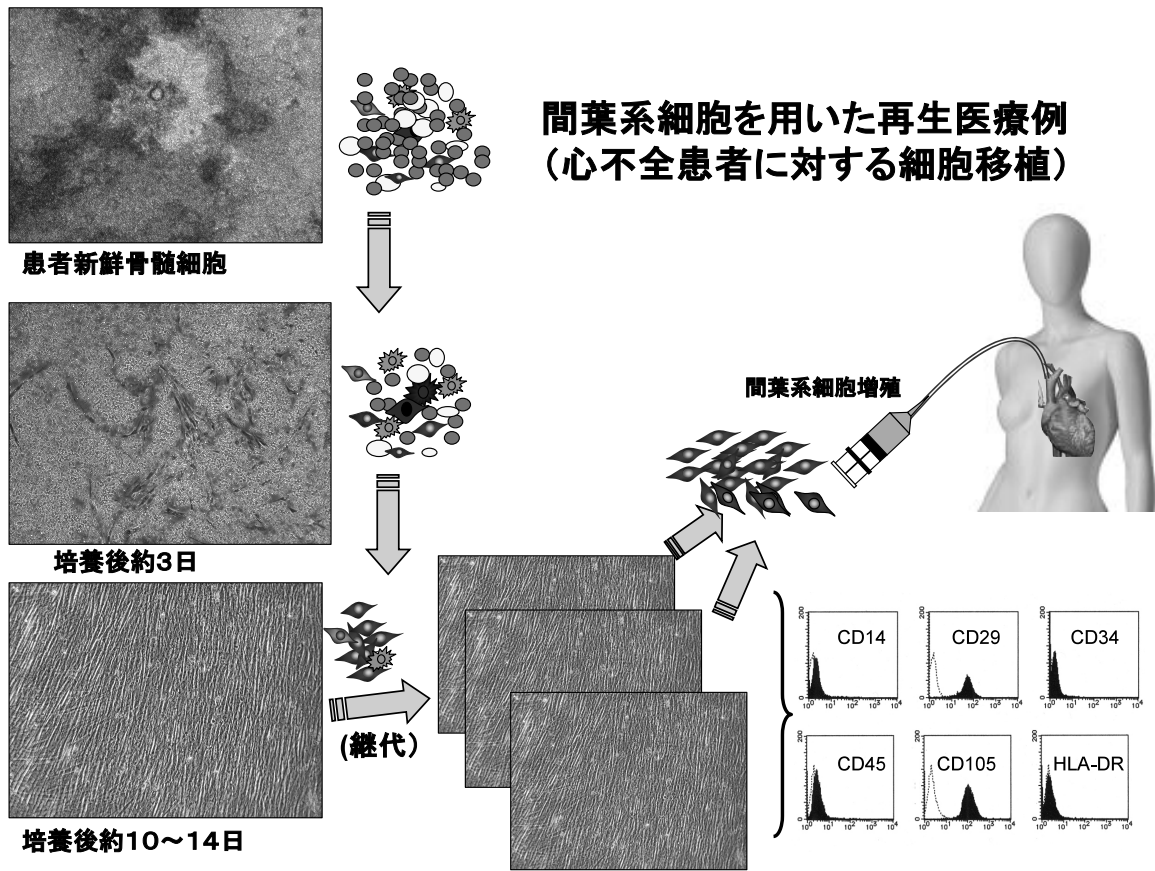


図1 ヒト（患者）骨髓からの間葉系幹細胞（MSC）の増殖
 約10日でシャーレを覆い尽くすように増殖し、継代によりさらなる細胞増殖が生じる。
 このMSCは血液系のマーカーを示さず、この細胞を用いての心・血管再生が行われる。

5. MSCを用いる治療技術

上記のように、骨髓MSCは移植により血管内皮細胞へ分化し、新生血管を形成するのみならず一部は心筋細胞にも分化しうる。さらに、血管誘導因子であるVEGFを多量に産生する能力をもつ。これらの結果や大動物を用いた経験をふまえ、我々は国立循環器病センターと共同で患者MSCを増殖ののち、心筋障害部位へ移植する再生医療を開始した。すなわち、MSCの血管新生能力ならびに心筋への分化能力を期待して細胞移植を行った。特筆すべきは、上記の虚血疾患に対する骨髓単核球による治療では約500 mlあるいはそれ以上の骨髓量が必要であるのに対し、骨髓MSCによる治療は、わずかに約15 mlの骨髓で可能なことである。すなわち、患者からの細胞（骨髓）採取は局所麻酔下で行うことが可能であり、心筋への移植もカテーテルを用いるので局所麻酔下で可能である（図1右上）。

このように、患者にとっての負担が少なく非侵襲的な治療である。

以上は、患者MSCを用いての心・血管再生治療であるが、このMSCをビタミンC、リン酸やデキサメサゾンの存在下に、さらに培養を継続することにより、MSCは骨形成細胞である骨芽細胞に分化するとともに骨基質を産生する。我々は、このMSC由来の骨芽細胞を用いての骨再生を2001年より行っているが、紙面の関係上詳細は文献を参照されたい^{18,19)}。

6. MSCを用いての同種移植

以上、患者の骨髓の細胞からMSCを体外で増殖させて、同一患者にその細胞を用いて治療する方法を述べてきた。このような新しい治療技術はドナー不足で問題となっている組織・臓器移植におきかわる治療法となる可能性を秘めている。しかし、細胞の増殖・分化能には個人差があ

A

NEG	アンジオゲニン	EGF	EAN-78
NEG	アンジオゲニン	EGF	EAN-78
IL-6	IL-8	レプチン	MCP-1
IL-6	IL-8	レプチン	MCP-1
TIMP-1	TIMP-2	トロンボポエチン	VEGF
TIMP-1	TIMP-2	トロンボポエチン	VEGF

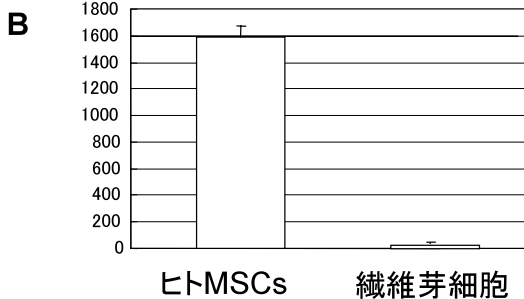
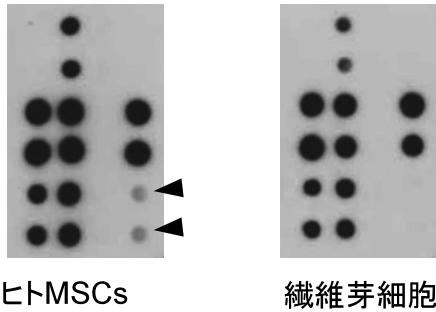


図2 サイトカインアレーを用いてのヒトMSCとヒト繊維芽細胞 (fibroblast) のサイトカイン分泌

(A)アレー (RayBio™ Human Angiogenesis) 上のサイトカインに対する抗体の位置と検出できたサイトカインのスポット. 黒矢印に示されるように, VEGFはMSCから検出されるが繊維芽細胞からは検出されない.

NEG = negative control; EGF = epidermal growth factor; IL = interleukin; TIMP = tissue inhibitor of metalloproteinase

(B) VEGF分泌のELISAによる定量

文献8の図より改変

り, 全ての患者細胞が同様の挙動を示すのではない. また, MSCは数継代を経るとその増殖能は低下するとともに分化能も低下する. そのため, 安定した増殖と分化能を有する他人の細胞を保存しておき, 必要に応じてその保存細胞を用いて治療することが考えられる. この他人の細胞を用いる移植は同種移植であり, 我々が行っている患者自身の細胞を用いるのは自家移植である. 同種移植の場合は患者から細胞を採取する必要がないという利点を有するが, 問題は他人の細胞を移植するので, 移植された細胞は患者の体にとって異物と認識され, 拒絶されることであ

る. すなわち, 移植免疫反応が生じる. また, 既知ならびに未知の感染症を引き起こす可能性も高い.

我々は同一の個体 (レシピエント) において, 自家ならびに同種細胞の増殖, 引き続いての分化過程を検証できるユニークな実験系を確立している¹⁷⁾. 具体的には白色のFischer344 (RT1^{lv}) ラット大腿骨より骨髓を採取し, セラミックとハイブリッドを行い他のFischer344 (RT1^{lv}) ラット皮下に移植する (図3). この場合, 両者ともRT1^{lv} 遺伝子座をもっており, 同系移植 (一卵性双生児間に相当する移植) である. すなわち自家の細胞移植と同じである. また, 同種として, 黒色のACI (RT1^a) あるいは白色のLewis (RT1^l) のラット骨髓細胞もセラミックとハイブリッド後Fischer344 (RT1^{lv}) に移植する. このように, Fischer344の皮下にFischerの骨髓あるいは同種 (LewisもしくはACI) の骨髓とセラミックのハイブリッドを移植する. これにより, 移植環境が同一であり, 同じ個体のレシピエントに自家ならびに同種の細胞が移植されるので実験結果に信頼性が生じる. この場合, ドナーとしてLewisを用いると軽度の不適合 (minor mismatch) であり, ACIを用いると高度の不適合 (major mismatch) である. 図3にみられるように, Fischer/Fischer間の移植では効率よく骨形成がみられたが, Lewis/Fischer間は拒絶反応によると思われるリンパ球を含む炎症性の細胞浸潤がみられ, 骨形成は全く生じなかった¹⁷⁾. また, 当然のことながら, major mismatchのACI/Fischer間でも同様の反応がみられ, 骨髓MSCの増殖ならびに骨芽細胞への分化のプロセスが阻害され, 骨形成は全く生じなかった. しかし, 免疫抑制剤 (FK506; tacrolimus) を投与することにより例え major mismatch間でもMSCは生着し分化能を発揮した¹¹⁾.

以上の結果は新鮮骨髓細胞を用いた結果である. 当然のことながら用いた細胞にはMSCのみならず血液系の細胞も多量に含まれる. この点において, MSCは免疫抑制の機能を有し, 免疫抑制剤を用いなくても同種のMSCは移植により生着する可能性が報告されている. そこで, 我々は上記の移植実験系を用いて, Fischer344ならびにACIラットにおいて血液系細胞の含まれないMSCを用いての実験を行った. 自家MSCの場合は移植によりセラミック気孔内に良好な骨形成を生じるのみならず, 高いアルカリホスファターゼ活性や骨に特異的なオステオカルシンの発現がみられたが, 同種の場合 (majorのみならず minor mismatchでも), 生着するには免疫抑制剤の使用を必要とした²⁰⁾. 以上, 例えMSCでも他人のMSCは移植により拒絶され, 治療に用いるには免疫抑制剤を必要とすることが明

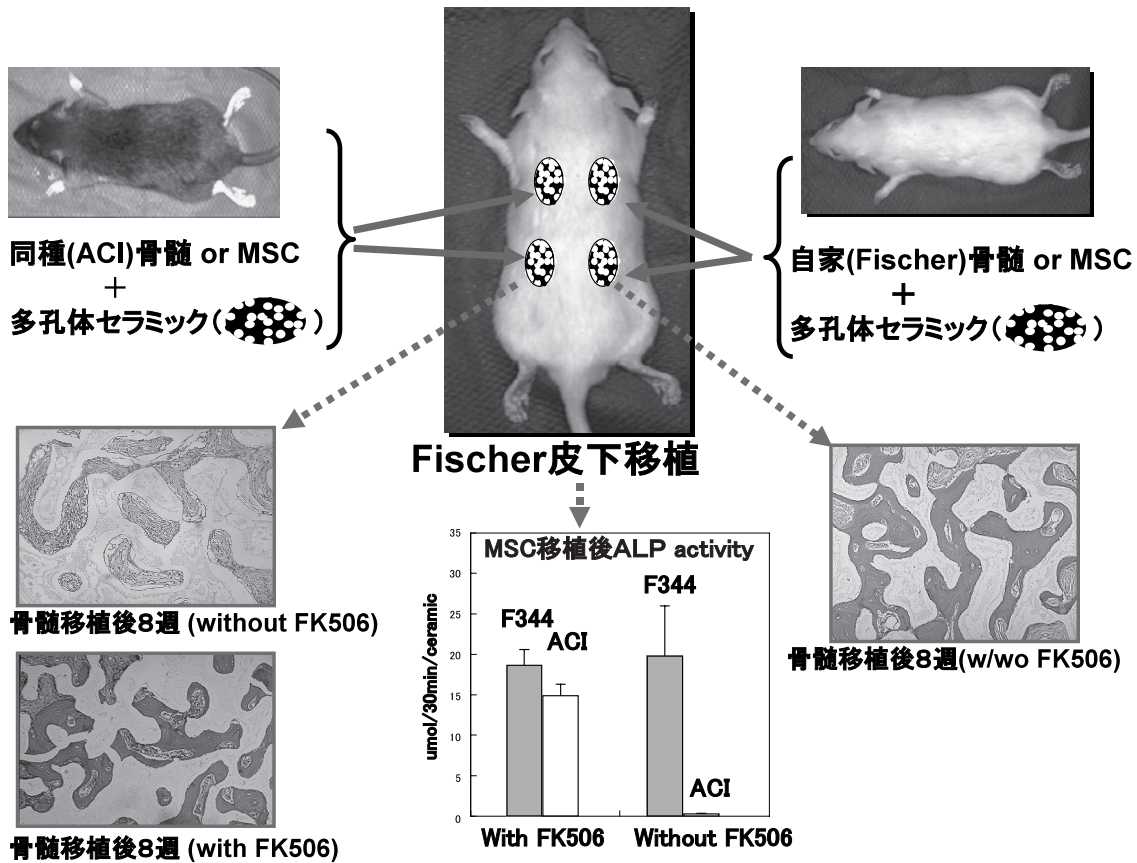


図3 自家細胞と同種細胞の移植実験モデルと *in vivo* 骨再生
 多孔体のセラミックを骨髄細胞あるいは間葉系幹細胞 (MSC) と複合化させてラット皮下に移植する。ドナーとして ACI (黒色) あるいは Fischer (白色) を用い、レシピエントとして Fischer を用いた。一部のラットには免疫抑制剤 (FK506) を投与した。
 文献 9, 20 の図より改変

らかになった。

7. おわりに

古くより、骨髄には MSC の存在が知られ¹⁾、この細胞は骨や軟骨に分化することが多く報告されている^{1,2)}。さらに、本稿で述べたように、この細胞は血管への分化能ならびにその分化をサポートするサイトカインも分泌することが明らかになった。臓器・組織の再生には血管新生が必須であり、この点からもこの幹細胞は種々の疾患治療に有用である。このようにこの MSC を用いることにより、いままでの治療ではなしえなかった難治性の疾患治療が期待できる。また、患者自身の MSC でなく、他人の MSC を用いての治療技術開発も可能であるが、免疫抑制剤の投与を必要とする。重要な点は、体外での培養という技術により MSC を増殖でき、少量の骨髄採取で種々の疾患治療が可

能である点である。さらに、本稿ではあまり触れなかったが、MSC は神経³⁾や肝細胞^{4,5)}にも分化しうる細胞である。このように MSC は様々な能力をもつ細胞であるが、その起源は不明な点が多い。さらに、増殖能と種々の組織細胞への分化能力には限度があり、“幹”細胞と呼ぶには少し距離を置く必要があると思われる。我々はこの能力を高めるために、転写因子の導入を MSC にこころみている²¹⁾。本稿を読まれた研究者がこの分野に興味を持たれ、さらなる進展を引き起こすことを期待したい。

謝辞

産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門の組織・再生工学グループのメンバーの協力に感謝する。なお、心再生研究は国立循環器病センターの諸先生方のご指導のもとに行い、特に北村惣一郎名誉総長、永谷憲歳先生

に深謝する。また、同種移植の研究は奈良県立医科大学整形外科の先生方との共同により行った。

- 1) Caplan, A.I. (1991) *J. Orthop. Res.*, 9(5), 641-650.
- 2) Ohgushi, H. & Caplan, A.I. (1999) *J. Biomed. Mater. Res.*, 48, 913-927.
- 3) Dezawa, M., Kanno, H., Hoshino, M., Cho, H., Matsumoto, N., Itokazu, Y., Tajima, N., Yamada, H., Sawada, H., Ishikawa, H., Mimura, T., Kitada, M., Suzuki, Y., & Ide, C. (2004) *J. Clin. Invest.*, 113(12), 1701-1710.
- 4) Theise, N.D., Nimmakayalu, M., Gardner, R., Illei, P.B., Morgan, G., Teperman, L., Henegariu, O., & Krause, D.S. (2000) *Hepatology*, 32, 11-16.
- 5) Ikeda, E., Yagi, K., Kojima, M., Yagyuu, T., Ohshima, A., Sobajima, S., Tadokoro, M., Katsube, Y., Isoda, K., Kondoh, M., Kawase, M., Go, M.J., Adachi, H., Yokota, Y., Kirita, T., & Ohgushi, H. (2008) *Differentiation*, 76, 495-505.
- 6) Nagaya, N., Fujii, T., Iwase, T., Ohgushi, H., Itoh, T., Uematsu, M., Yamagishi, M., Mori, H., Kangawa, K., & Kitamura, S. (2004) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 287(6), 2670-2676.
- 7) Nagaya, N., Fujii, T., Iwase, T., Ohgushi, H., Itoh, T., Uematsu, M., Yamagishi, M., Mori, H., Kangawa, K., & Kitamura, S. (2005) *Circulation*, 112, 1128-1135.
- 8) Kagiwada, H., Yashiki, T., Ohshima, A., Tadokoro, M., Nagaya, N., & Ohgushi, H. (2008) *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, 2(4), 184-189.
- 9) Akahane, M., Ohgushi, H., Yoshikawa, T., Sempuku, T., Tamai, S., Tabata, S., & Dohi, Y. (1999) *J. Bone Miner. Res.*, 14, 561-568.
- 10) Arinzech, T.L., Peter, S.J., Archambault, M.P., van den Bos, C., Gordon, S., Kraus, K., Smith, A., & Kadiyala, S. (2003) *J. Bone Joint. Surg. Am.*, 85-A, 1927-1935.
- 11) Aggarwal, S. & Pittenger, M.F. (2005) *Blood*, 105, 1815-1822.
- 12) Tateishi-Yuyama, E., Matsubara, H., Murohara, T., Ikeda, U., Shintani, S., Masaki, H., Amano, K., Kishimoto, Y., Yoshimoto, K., Akashi, H., Shimada, K., Iwasaka, T., & Imaizumi, T. (2002) *Lancet*, 360, 427-435.
- 13) Asahara, T. & Kawamoto, A. (2004) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 287(3), C572-579.
- 14) Kotobuki, N., Hirose, M., Takakura, Y., & Ohgushi, H. (2004) *Artif. Organs*, 28(1), 33-39.
- 15) Makino, S., Fukuda, K., Miyoshi, S., Konishi, F., Kodama, H., Pan, J., Sano, M., Takahashi, T., Hori, S., Abe, H., Hata, J., Umezawa, A., & Ogawa, S. (1999) *J. Clin. Inv.*, 103, 697-705.
- 16) Nishiyama, N., Miyoshi, S., Hida, N., Uyama, T., Okamoto, K., Ikegami, Y., Miyado, K., Segawa, K., Terai, M., Sakamoto, M., Ogawa, S., & Umezawa, A. (2007) *Stem Cells*, 25(8), 2017-2024.
- 17) Akahane, M., Ohgushi, H., Kuriyama, S., Akahane, T., & Takakura, Y. (2002) *J. Orthop. Sci.*, 7, 677-682.
- 18) Ohgushi, H., Kotobuki, N., Funaoka, H., Machida, H., Hirose, M., Tanaka, Y., & Takakura, Y. (2005) *Biomaterials*, 26, 4654-4661.
- 19) Morishita, T., Honoki, K., Ohgushi, H., Kotobuki, N., Ma-

tsushima, A., & Takakura, Y. (2006) *Artif. Organs*, 30(2), 115-118.

20) Kotobuki, N., Katsube, Y., Katou, Y., Tadokoro, M., Hirose, M., & Ohgushi, H. (2008) *Cell Transplant.*, 17(6), 705-712.

21) Go, M.J., Takenaka, C., & Ohgushi, H. (2008) *Exp. Cell Res.*, 314(5), 1147-1154.

大串 始

(産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門)

Basic science and clinical applications of mesenchymal stem cells

Hajime Ohgushi (Research Institute for Cell Engineering (RICE), National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 3-11-46 Nakouji, Amagasaki City, Hyogo 661-0974, Japan)

炎症に關与する酸化脂質メディエーター

はじめに

リン脂質やコレステロールエステルなどを構成する多価不飽和脂肪酸は酸化に最も鋭敏な生体構成成分であり、プロスタグランジンなどの生理活性脂質の起源であることはいうまでもない。一方、生体における脂肪酸の酸化反応は酵素反応を介した合目的なものに限らず、フリーラジカル連鎖反応を介する脂質過酸化反応のように、脂肪酸の酸化的分解により短鎖アルデヒドなど様々な酸化物を生成する反応も含まれる。これまでの研究から、プロスタグランジンのような生理活性脂質だけでなく、こうした脂質過酸化反応によって生成される化合物の多くが細胞応答誘発作用を示す脂質メディエーターになりうるということが明らかになってきた。一方、最近筆者らはn-6系多価不飽和脂肪酸に由来した短鎖アルデヒドの一つである4-ヒドロキシ-2-ノネナール(HNE)が、マクロファージなどにおいてプロスタノイド合成の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の遺伝子発現を特異的に誘導することを見いだした。また、その誘導機構の解析過程において、HNEによるCOX-2の誘導には細胞培養に用いる血清成分が必須であることを見いだした。さらに、同定された血清成分は、以前より動脈硬化症発症の初期過程におけるマクロファージ泡沫化への関与が示唆されてきた分子であった。本ミニレビューは、COX-2誘導分子としてのHNEの発見から、血清成分の同定、さらにHNEと血清成分が協調し