

## エクオールの関節リウマチ抑制作用およびその作用 機序に関する研究

林, 宜?

<https://hdl.handle.net/2324/1807115>

---

出版情報：九州大学, 2016, 博士（農学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	林 宜蓓				
論文名	エクオール関節リウマチ抑制作用およびその作用機序に関する研究				
論文調査委員	主査	九州大学	教授	氏名	立花宏文
	副査	九州大学	教授	氏名	古屋茂樹
	副査	九州大学	教授	氏名	佐藤匡央

## 論文審査の結果の要旨

大豆イソフラボン的一种であるダイゼインの腸内細菌代謝産物であるエクオールは、高い生理活性を示す機能性成分として注目されている。一方、関節リウマチは慢性関節炎による軟骨や骨の破壊を主な症状とする自己免疫疾患であり、その治療法は未だ確立されていない。本研究は、関節リウマチのモデルであるコラーゲン誘導性関節炎 (collagen-induced arthritis, CIA) マウスを用い、エクオール投与の関節リウマチ抑制効果ならびにその作用メカニズムを明らかにすることを目的としている。

エクオールを経口投与した CIA マウスの患部組織における炎症因子の発現量を測定し、関節リウマチの発症に中心的な役割を果たす炎症性サイトカイン IL-6 ならびにその受容体 IL-6R の発現量が顕著に低下していたことから、エクオールが IL-6 の作用を阻害することで関節リウマチ抑制作用を発揮する可能性を見出している。次に、炎症性サイトカイン産生細胞として炎症に関与するマクロファージに対するエクオールの効果を検討し、エクオールは IL-6R のタンパク質発現量を低下させること、また、その作用はエストロゲン受容体 (ER) のアンタゴニストによる影響を受けなかったことから、ER 非依存的であることを明らかにしている。さらに、エクオールの ER 非依存的ながん細胞増殖抑制作用を担う遺伝子として Pdp5 が見出されていることから、Pdp5 の発現を抑制したマクロファージを調製し、エクオールの IL-6R 発現抑制作用に Pdp5 が関与することを示している。

Pdp5 はマイクロ RNA (miRNA) の転写後修飾に関わることが知られていることから、エクオールの Pdp5 依存的な IL-6R 発現抑制作用における miRNA の関与について検討している。IL-6R 遺伝子配列に基づく標的解析により、IL-6R の発現量を低下させる可能性のある miRNA として miR-320 を見出し、合成 miR-320 を導入したマクロファージの IL-6R のタンパク質発現が抑制されることを示すことで、miR-320 が IL-6R の発現抑制因子であることを明らかにしている。また、エクオールは miR-320 の発現量を Pdp5 依存的に増加させることを見出している。

以上要するに、本論文はエクオールの関節リウマチ抑制作用およびその作用発現に関与する分子カスケードの一端を明らかとしており、食品機能科学の発展に寄与する価値のある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (農学) の学位を得る資格を有するものと認める。