

2022年7月22日

みかんの皮で脳内炎症を抑制！ ～ヘスペリジンによるオリゴデンドロサイトの炎症抑制効果を発見～

東京薬科大学 生命科学部 分子神経科学研究室の山内淳司教授の研究チームは、多発性硬化症（MS）などの主要原因とされる脳内炎症を、「みかんの皮」に多量に含まれるフラボノイドで抑制できることを発見しました。これにより、年々増加傾向にある多発性硬化症（MS）及び類似疾患の新たな治療基盤を提供できます。

【ポイント】

◇研究の背景と概略◇

脳内の炎症が主要原因とされる多発性硬化症（MS）またはその類似疾患は、年々増加傾向にある病気です。本研究では、試験管内モデルを用い、みかんの皮に大量に含まれるフラボノイド（ヘスペリジン）が炎症反応を強く抑制することを明らかにしました。これにより、脳内炎症の抑制に関する新たな治療基盤が提供できます。

◇研究の対象◇

ミエリンは、オリゴデンドログリア前駆細胞（オリゴデンドロサイトに発生するグリア系幹細胞）が分化してできた構造体です。ミエリンが「神経細胞から伸びた突起」（「神経軸索」または「アクソン」）を覆うことで、神経の伝導速度を向上させるほか、突起を保護する役割もあります。しかし、ミエリンが自己抗体で破壊される（多発性硬化症など）と、神経突起がむき出しになり神経伝達速度機能が著しく低下します。そして、多発的にミエリンが壊れ、結果として脳内に炎症が広がると考えられています。

◇成果について◇

試験管内において、脳内炎症の主原因である炎症性サイトカインの腫瘍壊死因子 α （TNF α ）やインターロイキン6（IL-6）が、オリゴデンドログリア前駆細胞の分化、成熟を抑制することを明らかにしました。これは、試験管内で脳内炎症の部分的な再構成に成功したことを意味します。ここに、「みかんフラボノイドであるヘスペリジン（研究ではその体内代謝産物であるヘスペリチンを用います）」を添加することで、オリゴデンドログリア前駆細胞の分化、成熟を促進することを明らかにしました。

【概要】

◇内容について◇

- (1) 炎症性サイトカイン（TNF α や IL-6）でオリゴデンドログリア前駆細胞を処理すると、分化および成熟が抑制されました。
- (2) これは、成熟評価マーカーのタンパク質の発現減少でも確認できました。
- (3) 炎症性サイトカインの負の効果（オリゴデンドログリア前駆細胞の分化および成熟の抑制）は、ヘスペリジンで回復しました。
- (4) これらの効果のシグナル伝達経路の根底には、Akt キナーゼ（セリン・スレオニンのリン酸化酵素）があることが判明しました。

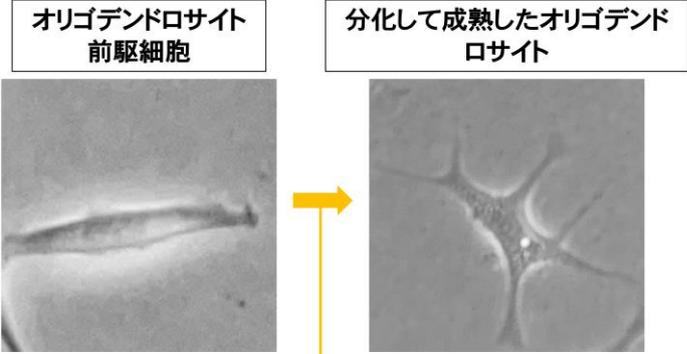
◇展望について◇

- (1) 生命科学的（理学的）な展望としては、ヘスペリジンがどのようなメカニズムでオリゴデンドログリア前駆細胞

の分化、成熟を促進するのかを明らかにすべきであると考えます。

(2) 基礎医学的な展望としては、ヘスペリジンが疾患モデルマウスに効果があるかどうかを確認すべきであると考えています。効果がみられた場合は、さまざまな脳炎モデルに対して効果があるかを検討する必要があります。

(3) さらに、みかんの皮には多くの天然物成分があるため、それらがどのような効用があるかどうかを調べる必要があります。

<p>図 1</p>  <p>陈皮(みかんの皮を乾燥させたもの)</p>	<p>図 2</p>  <p>オリゴデンドロサイト前駆細胞</p> <p>分化して成熟したオリゴデンドロサイト</p> <p>陳皮由来のフラボノイドを添加</p>
<p>国産のみかんの皮を乾燥させた市販物の写真です。みかんの皮には、多種類のフラボノイドが含まれ、なかでも「ヘスペリジン」が最も多いことが知られています。</p>	<p>ヘスペリジンはオリゴデンドログリア前駆細胞(図中では「オリゴデンドロサイト」という用語を使用)それ自体の分化および成熟を強く促進します。</p>

これらの研究は、東京薬科大学 生命科学部 分子神経科学研究室の大学 4 年(卒研究生)の西野聡と修士 1 年(論文投稿時)の藤木耀子らを中心にして行われた研究成果です。

【原著論文】

○ 科学誌名 国際神経学誌 (Neurol.Int.) に掲載されます。

○ 論文題名 Hesperetin, a Citrus Flavonoid, Ameliorates Inflammatory Cytokine-Mediated Inhibition of Oligodendroglial Cell Morphological Differentiation.

○ 著者氏名 Satoshi Nishino, Yoko Fujiki, Takanari Sato, Yukino Kato, Remina Shirai, Hiroaki Oizumi, Masahiro Yamamoto, Katsuya Ohbuchi, Yuki Miyamoto, Kazushige Mizoguchi, and Junji Yamauchi (山内淳司*, 責任著者)

○ 所属

* 東京薬科大学 生命科学部

国立成育医療研究センター薬剤治療研究部(兼任)

東京都医学総合研究所糖尿病研究プロジェクト(兼任)

○ 論文情報

DOI: 10.3390/neurolint14020039

Web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35736620/>

【取材に関するお問い合わせ先】

東京薬科大学 総務部広報課 TEL:042-676-6711 mail: kouhouka@toyaku.ac.jp

【研究に関するお問い合わせ先】

東京薬科大学 生命科学部 分子神経科学研究室 教授 山内淳司

TEL:042-676-7164 Email: yamauchi@toyaku.ac.jp