日本応用糖質科学会平成22年度大会 ポスター賞受賞

角谷 亮 (Ryo Kakutani)

江崎グリコ株式会社 健康科学研究所

〒555-8502 大阪市西淀川区歌島 4-6-5

TEL: 06-6477-8425 FAX: 06-6477-8362 E-mail: kakutani-ryou@glico.co.jp

経口投与によるグリコーゲンの免疫賦活効果とその効果発現メカニズムの解析

京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻修了。江崎グリコ株式会社入社後、生物化学研究所へ配属。2009年より同社健康科学研究所所属。

図2. 酵素合成グリコーゲンの合成方法

グリコーゲンは天然に存在する α -1,4/1,6 グルカンであり、枝分かれの多い構造をもつグルコースポリマーである(図1)。グリコーゲンの分子量は $10^6 \sim 10^8$ にも達するが、その分子サイズは直径 20~50 nm 程度であり、非常に高度にパッキングされた球状の形態をとっている。グリコーゲンは動物の肝臓や筋肉に多く含まれており、血中のグルコース濃度の調節や筋肉活動へのエネルギー供給など、主に貯蔵多糖としての役割を担っている。一方、動物の脳、皮膚、胸腺、膵、軟骨等の様々な組織にも存在することが知られているが、貯蔵多糖以外の機能についてはよくわかっていない。また、グリコーゲンはカキや馬肉、トウモロコシなど、様々な食品に含まれているが、外部から摂取したときの生理機能について詳細に研究した例は少ない。我々は、3種の酵素(イソアミラーゼ [EC 3.2.1.68], アミロマルターゼ [EC 2.4.1.25], ブランチンゲンゼイム [EC 2.4.1.18])を用いてでんぷんからグリコーゲンを合成する方法を開発し(図2)¹⁾、得られた酵素合成グリコーゲン(Enzymatically Synthesized Glycogen; ESG)を用いて、グリコーゲンの生理機能を分子レベルで解明することを目的として研究を行っている。この合成方法により ESG の分子量および鎖長を自在に制御することができ、さらには、エンドトキシン(内毒素)等の不純物が極めて少ないグリコーゲンを作製できるため、ESG は天然グリコーゲンと比較して生理機能研究に非常に適したグリコーゲンである。

近年、ホタテおよびカキ由来グリコーゲンの抗腫瘍効果が報告された。これら天然のグリコーゲンは、抽出および精製方法によって活性が異なり、その活性の差は、得られたグリコーゲンの分子の大きさや微細構造に関係するものと推測されたが、明確な結論は得られていなかった。

そこで我々は、グリコーゲンの免疫賦活機能について明らかにするため、以下の実験を行った。

図1. グリコーゲンの構造と分子形状

まず始めに、マウスマクロファージ様細胞 RAW264.7 に対して、分子量の異なる ESG がどのような細胞刺激活性を示すか検討した。その結果、5,000~7,000 k の分子量をもつ ESG は、RAW264.7 の NO 合成や、TNF- α および IL-6 などの炎症性サイトカイン産生を顕著に誘導したのに対し、5,000 k 以下もしくは 7,000 k 以上の分子量の ESG では、その誘導能が低いという結果が得られた。これらの ESG の微細構造を調べたところ、ESG の外部枝分かれ構造と細胞刺激活性には相関関係がみられなかった。グリコーゲンの外部鎖構造ではなく、その分子量が細胞刺激活性に極めて重要であることを示した²⁾。

次に、経口摂取によるグリコーゲンの生理機能について検討した。ESG は腫瘍移植マウスの腫瘍サイズ増加を抑制し、寿命を延長した。この効果は、ESG 経口投与による末梢での Natural killer 細胞の活性上昇によるものであることを示唆する結果を得た。また、ESG が小腸のパイエル板細胞を直接刺激することを見出した。さらには、これらのパイエル板細胞が、自然免疫に重要なレセプターである Toll-like receptor 2 (TLR2) を介して ESG を認識することを示す結果を得ている。ESG は唾液や膵液の消化酵素に対して耐性を持っていることから³⁾、経口投与された ESG はある程度の大きさを保持して小腸に到達し、腸管免疫系を活性化して全身免疫を高めていることが推察された。

これまで β -グルカンの免疫賦活効果に関する報告は多くなされてきたが、 α -グルカンについては非常に少ないものであった。我々は本研究で、 α -グルカンであるグリコーゲンが免疫賦活効果を有することを示した。今後はさらに詳細な検討を重ね、グリコーゲンの細胞刺激メカニズムを分子レベルで解明していきたい。

最後に、本研究を進めるにあたり御指導頂きました多くの先生方および共同研究者の方々に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) H. Kajitara, R. Kakutani, T. Akiyama, H. Takata, and T. Kuriki: *Biocatal. Biotransform.*, **26**, 133-140 (2008).
- 2) R. Kakutani, Y. Adachi, H. Kajitara, H. Takata, T. Kuriki, and N. Ohno: *Carbohydr. Res.*, **342**, 2371-2379 (2007).
- 3) H. Takata, H. Kajitara, T. Furuyashiki, R. Kakutani, and T. Kuriki: *Carbohydr. Res.*, **344**, 654-659 (2009).