

トピックス

ミクログリア細胞におけるトリプトファン・ナイアシン代謝鍵酵素と炎症 Tryptophan-Niacin Metabolic Key Enzymes and Inflammation in Microglial Cells

ナイアシンは、トリプトファン 60 mg から 1 mg に転換されることが知られている。転換率は食事条件、ホルモン、疾病などで変化するが、その転換率に大きな影響を与える酵素として tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO), 2-amino-3-carboxymuconate-6-semialdehyde decarboxylase (ACMSD), quinolinate phosphoribosyltransferase (QPRT) があり、TDO, QPRT は律速酵素, ACMSD [EC4.1.1.45] は鍵酵素として知られている¹⁾。TDO は肝臓のみに活性が認められるが、ACMSD, QPRT は肝臓、腎臓、脳でも発現している。ACMSD は、2-amino-3-carboxymuconate-6-semialdehyde (ACMS) を非酵素的に閉環してキノリン酸 (QA: ナイアシンの材料となるが、中枢神経系に多量に存在すると神経毒として作用) となる反応を制御し、ACMS を TCA 回路へ導く酵素である (図 1)。ACMSD 活性とトリプトファンからナイアシンへの転換率は逆相関の関係にあり、ACMSD の阻害剤ピラジニアミド (抗

結核薬) をラットに投与すると転換率が上昇することが知られている²⁾。2018 年に ACMSD に対しピラジニアミドより特異的かつ強力な阻害剤 (TES-991, TES-1025) が Katsyuba らにより開発され、これらの阻害剤を C57BL/6J マウスに混餌投与すると、肝臓、腎臓、脳の NAD 含有量が有意に増加することが報告された³⁾。さらにマウスの初代肝細胞にもこれらの阻害剤を添加すると用量依存的に NAD レベルを増加させた³⁾。逆に、ヒトの ACMSD を過剰発現させたトランスジェニックマウスは、ナイアシン欠乏症を示した⁴⁾。過去および最近のエビデンスから、ACMSD はトリプトファン・ナイアシン代謝の鍵酵素といわれている。この酵素は種を超えて保存されておりマウスとヒトのオルソログの相同性は 85%、C.エレガンスとヒトで 45%である⁵⁾。

一方、ACMSD は、栄養シグナル、ホルモンシグナルで活性が変動する⁶⁾⁻⁸⁾が、ACMSD と脳内炎症との関係は明らかではない。そこで、我々はマウス由来ミクログリア細胞を用いて、LPS による炎症を誘導した時の ACMSD の変動、および血液脳関門を通過するフラボノイドの一種アピゲニンとケルセチンの影響について検討したのでその一部を紹介する。

アピゲニンはセロリ、パセリ、紫蘇など様々な野菜に含まれるフラボノイドである (図 2)。中でもパセリ 100 g 中には 215 mg のアピゲニンが含まれている。アピゲニンは抗がん作用、抗炎症作用、抗酸化作用等が報告されている⁹⁾¹⁰⁾。Kurniati らは、マウス由来のミクログリア

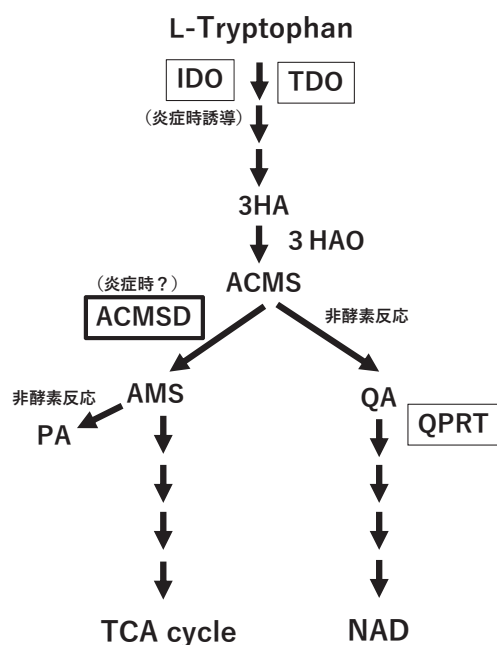


図 1 トリプトファン・NAD 代謝の概要

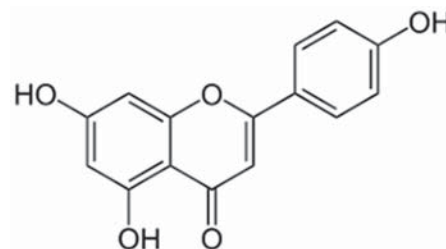


図 2 アピゲニンの構造式

細胞 (MG6) の培養液にリポ多糖 (LPS) 100 ng/mL を添加して 24 時間～48 時間培養し、炎症を誘導した結果、炎症マーカーである一酸化窒素 (NO) および炎症性サイトカイン IL-6 の分泌が LPS の添加により有意に増大することを示した¹¹⁾。また、LPS 添加後、30 時間において、Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO : LPS などの炎症刺激により遺伝子発現と活性が誘導される酵素でこの実験ではポジティブコントロールとして測定) の遺伝子発現も有意に上昇し、48 時間後には LPS 無添加群の 5.5 倍に上昇した。一方、ACMSD の発現は、LPS 添加 24 時間後に有意に低下し、30 時間後には対照群 (LPS 無添加) の 1/14 まで低下した。炎症時の IDO の増加、ACMSD の減少は神経毒キノリン酸の増加や NAD⁺ の増加が予想される。一方、ミクログリア細胞にアピゲニン (0～20 μM) を LPS とともに同時に添加し培養すると、用量依存的に NO および IL-6 の分泌が有意に低下し炎症が抑制された。そしてアピゲニンの添加により IDO の有意な減少および ACMSD の有意な上昇が観察された (つまり LPS 無添加の正常値に近づいた)。そのメカニズムとして NFκB 経路および Mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路の阻害の関与を明らかにした¹¹⁾。IDO は、JNK/p38 MAPK および NF-κB シグナルによって、IDO プロモーター領域に結合する c-Jun または NF-κB を介して、発現が誘導される。一方、ACMSD は、転写因子 hepatocyte nuclear factor-4α (HNF4α) と転写コアクチベーター peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator (PGC) 1α により正に制御される¹²⁾¹³⁾。HNF4α の転写活性は、炎症シグナルである Erk/MAPK, JNK/MAPK, NF-κB 経路の活性化によって阻害されることが報告されている¹⁴⁾¹⁶⁾。また、NF-κB 経路の活性化が抑制されると PGC1α の発現が増強することも報告されていることから¹⁷⁾、これらの転写因子を介して ACMSD 発現が回復・増加した可能性が考えられた。また我々は玉葱や緑茶にも含まれるフラボノイドのケルセチンでもほぼ同様の効果を確認した (投稿準備中)。

脳内ミクログリアの炎症により、ナイアシンおよび神経毒キノリン酸の産生に大きな影響を及ぼす ACMSD の発現が変動することは興味深い。さらに野菜などに含まれ血液脳関門を通過するアピゲニンやケルセチンがこの酵素の発現に影響することから、脳内炎症を伴うようなある種の疾病予防に寄与するかもしれない。今後 *in vivo* でのより詳細な研究が待たれる。

Key words :niacin, NAD⁺, ACMSD, microglia, apigenin

Laboratory of Food and Nutrition, Division of Applied Biochemistry, Graduate School of Horticulture, Chiba University, 648, Matsudo, Matsudo-shi, Chiba 271-8510, Japan

Yukari Egashira

千葉大学大学院園芸学研究院応用生命化学領域

江頭 祐嘉合

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2023.6.2 受付)

文 献

- 1) 福渡努 (2010) ナイアシン栄養におけるトリプトファン経路の重要性. 日本栄養・食糧学会誌 **63**, 135-141
- 2) Shibata K, Fukuwatari T, Sugimoto E (2001) Effects of dietary pyrazinamide, an antituberculosis agent, on the metabolism of tryptophan to niacin and of tryptophan to serotonin in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* **65**, 1339-1346
- 3) Katsyuba E, Mottis A, Zietak M, De Franco F, van der Velpen V, Gariani K, Ryu D, Cialabrini L, Matilainen O, Liscio P, Giacchè N, Stokar-Regenscheit N, Legouis D, de Seigneux S, Ivanisevic J, Raffaelli N, Schoonjans K, Pellicciari R, Auwerx J (2018) De novo NAD⁺ synthesis enhances mitochondrial function and improves health. *Nature* **563**, 354-359
- 4) Palzer L, Bader JJ, Angel F, Witzel M, Blaser S, McNeil A, Wandersee MK, Leu NA, Lengner CJ, Cho CE, Welch KD, Kirkland JB, Meyer RG, Meyer-Ficca ML (2018) Alpha-Amino-Beta-Carboxy-Muconate-Semialdehyde Decarboxylase Controls Dietary Niacin Requirements for NAD⁺ Synthesis. *Cell Rep* **25**, 1359-1370
- 5) Fukuoka S, Ishiguro K, Yanagihara K, Tanabe A, Egashira Y, Sanada H, Shibata K (2002) Identification and expression of a cDNA encoding human alpha-amino-beta-carboxymuconate-epsilon-semialdehyde decarboxylase (ACMSD). A key enzyme for the tryptophan-niacin pathway and "quinolinate hypothesis". *J Biol Chem* **277**, 35162-35167
- 6) Sanada H, Miyazaki M (1984) Effect of high-protein diet on liver alpha-amino-beta-carboxymuconate-epsilon-semialdehyde decarboxylase in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* **30**, 113-123
- 7) Egashira Y, Murotani G, Tanabe A, Saito K, Uehara K, Morise A, Sato M, Sanada H (2004) Differential effects of dietary fatty acids on rat liver alpha-amino-beta-carboxymuconate-epsilon-semialdehyde decarboxylase activity and gene expression. *Biochim Biophys Acta* **1686**, 118-124
- 8) 柴田克己 (1998) トリプトファン - ナイアシン転換率に及ぼすホルモンの影響. ビタミン **72**, 85-96
- 9) Chen P, Huo X, Liu W, Li K, Sun Z, Tian J (2020) Apigenin

- exhibits anti-inflammatory effects in LPS-stimulated BV2 microglia through activating GSK3 β /Nrf2 signaling pathway. *Immunopharmacol Immunotoxicol* **42**, 9–16
- 10) Madunić J, Madunić IV, Gajski G, Popić J, Garaj-Vrhovac V(2018) Apigenin: a dietary flavonoid with diverse anticancer properties. *Cancer Lett* **413**, 11–22
- 11) Kurniati D, Hirai S, Egashira Y (2022) Effect of apigenin on tryptophan metabolic key enzymes expression in lipopolysaccharide-induced microglial cells and its mechanism. *Heliyon* **9**: e12743
- 12) Shin M, Kim I, Inoue Y, Kimura S, Gonzalez FJ(2006) Regulation of mouse hepatic α -amino- β -carboxymuconate- ϵ - semialdehyde decarboxylase, a key enzyme in the tryptophan-nicotinamide adenine dinucleotide pathway, by hepatocyte nuclear factor 4 α and peroxisome proliferator-activated receptor α . *Mol Pharmacol* **70**, 1281–1290
- 13) Koshiguchi M, Hirai S, Egashira Y(2018) PGC1 α regulates ACMSD expression through cooperation with HNF4 α . *Amino Acids* **50**, 1769–1773
- 14) Veto B, Bojcsuk D, Bacquet C, Kiss J, Sipeki S, Martin L, Buday L, Balint BL, Aranyi T(2017) The transcriptional activity of hepatocyte nuclear factor 4 alpha is inhibited via phosphorylation by ERK1/2. *PLoS One* **12**, 1–19
- 15) Won KJ, Park JS, Jeong H(2019) Repression of hepatocyte nuclear factor 4 alpha by AP-1 underlies dyslipidemia associated with retinoic acid. *J Lipid Res* **60**, 794
- 16) Lv DD, Zhou LY, Tang H (2021) Hepatocyte nuclear factor 4 α and cancer-related cell signaling pathways: a promising insight into cancer treatment. *Exp Mol Med* **53**, 8–18
- 17) Barroso WA, Victorino VJ, Jeremias IC, Petroni RC, Ariga SKK, Salles TA, Barbeiro DF, de Lima TM, de Souza HP (2018) High-fat diet inhibits PGC-1 α suppressive effect on NF κ B signaling in hepatocytes. *Eur J Nutr* **57**, 1891–1900