
トピックス

炎症時におけるナイアシンのGPR109Aを介した神経保護作用**Neuroprotective effects of niacin via GPR109 during inflammation**

はじめに

ナイアシン(ニコチン酸およびニコチン酸アミドの総称)はビタミンB群に属し、その中では最も摂取量が多いことが知られており多くの生理機能を有するビタミンである。ナイアシンは糖・脂質・タンパク質代謝に不可欠であり、欠乏症として皮膚症状、下痢など消化器の障害、認知障害を主訴とするペラグラを発症する。ナイアシンは、NAD(P)、NAD(P)Hに変換された後、多くの酸化還元酵素の補酵素として働く。またADP-リボシル化反応を介したDNAの修復、DNAの合成、細胞の分化調節など重要な生理機能を担っている¹⁾。

炎症性腸疾患(IBM: Inflammatory Bowel Disease)は、腸を中心とする消化管粘膜に炎症が生じる疾患で慢性的な下痢や腹痛を起こす。IBMの患者では精神疾患を合併する率が高く、高い割合で不安やうつ病が併発することが知られている²⁾。近年、脳と消化管の相互作用である脳腸軸(脳腸相関ともいう)が注目されており、腸炎など腸疾患を含む腸内環境の変化が脳機能にも影響することが知られている。これは炎症を起こした腸に由来する炎症性のメディエーターは、血液脳関門に作用し、通過あるいは炎症シグナル伝達により脳内マクロファージであるミクログリアを活性化し、それにより海馬の前駆細胞の成熟や増殖を損なう酵素やメディエーターを産生し、神経変性を促進すると考えられている³⁾⁻⁵⁾。

本稿では、うつ様行動を示す実験的大腸炎モデル動物において、ナイアシン(ニコチン酸)の投与によりうつ様行動や脳内炎症が改善され、バリア機能を示す脳のタイトジャンクションタンパク質が増加し、これらのメカニズムにナイアシン受容体GPR109Aが関与することを示した研究⁶⁾について報告する。

ナイアシン投与による大腸炎ラットの抗炎症作用と海馬のSirt-1/Nrf-2/HO-1シグナル伝達経路を介した抗酸化作用

Wadieらは、Wistar系雄ラットに5%(w/v)デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を含む飲料水を1週間投与し、実験的大腸炎モデルを作製した⁶⁾。実験デザインは以下の通りである。①DSS未投与群(正常群)、②DSS投与群(コントロール群)、③DSS+ナイアシン投与群(DSS投与およびナイアシン(80mg/kg/day)を1週間経口投与)、④DSS+ナイアシン+臭化メペンゾレート(MPN)投与群(DSS投与+ナイアシン投与+GPR109AのブロッカーであるMPN(5mg/kg/day)をナイアシン投与の1時間前に1週間腹腔内投与)の4群に分けて各群10匹で実験を行った。Wadieらがこの実験で使用したナイアシンはニコチン酸である。DSSによる大腸炎の発症メカニズムは、硫酸多糖類による腸粘膜の防御機能障害⁷⁾、マクロファージの硫酸多糖類の貪食によるリソソーム遊離の結果生じる組織障害⁸⁾、腸内細菌叢の変化などが考えられている。

試験開始7日目に行動実験として強制水泳試験およびオープンフィールド試験を行った。強制水泳試験では、うつ様行動の指標である不動時間がDSSの投与により正常群の3倍近くまで増加したが、ナイアシンの投与により正常群の値と同程度にまで減少し、うつ様行動が改善された。一方、GPR109AのブロッカーであるMPNの投与により、ナイアシンの効果は打ち消され、不動時間が有意に増加しDSS投与群とほぼ同じ値を示した。一方、オープンフィールド試験では各群間に有意差は認められなかった。

海馬および結腸の組織学的変化(H&E染色)においても、DSSによる組織の炎症(損傷スコアで評価)がナイアシンの投与により緩和された。脳の海馬におけるタイトジャンクション(ZO-1、オクルージン、クローディン-5)のタンパク質量(ELISAキットで測定)はDSS処理により正常群より50%も減少したが、ナイアシンの

摂取により3つとも有意に増加し、中でもZO-1、オクルージン量は正常群レベルまで回復した。しかしMPN投与群ではナイアシンの効果が消失した⁶⁾。これらの結果からナイアシンによる血液脳関門のバリア機能の回復がGPR109Aを介していることが示唆された。

DSS処理は、海馬のグルタチオン(GSH)量が減少し、抗酸化活性が減少し、海馬のIL-1 β とNF- κ Bが2~3倍に増加し、酸化ストレスと炎症を引き起こした。さらにDSS処理により海馬のSirt-1の発現を50%減少させその下流にある転写因子Nrf-2(抗酸化反応の調節に関与)とそのターゲットタンパク質であるHO-1量も大きく減少した。しかしナイアシンの投与により、海馬のIL-1 β とNF- κ Bが有意に減少し、一方、GSH、Sirt-1、Nrf-2、HO-1の濃度が有意に増加して正常群の値に近づいた。しかしナイアシンのこの効果はMPNの投与により部分的に打ち消された⁶⁾。結論として、DSS誘発性のうつ様行動に対するナイアシンの神経保護効果はGPR109Aを介しており、その機序として、Sirt-1/Nrf-2/HO-1シグナル伝達経路を介したニューロンの酸化ストレスの抑制と抗炎症作用に関与していることを示した。次にナイアシン受容体GPR109Aについて少し触れておく。

ナイアシン受容体 GPR109A

GPR109Aは2003年に発見されたナイアシンに高い親和性を示すGタンパク質共役受容体である。ナイアシンや酪酸をアゴニストとする受容体で、単球、マクロファージ、好中球、樹状細胞、皮膚のランゲルハンス細胞、腸管上皮細胞などの免疫細胞に発現している。大腸炎、ある種の発がん、パーキンソン病、精神疾患などにおけるナイアシンの抗炎症作用はGPR109Aを介していることが報告されている⁹⁾⁻¹¹⁾。SinghらはナイアシンがGpr109Aシグナル伝達を介し結腸マクロファージと樹状細胞の抗炎症作用を促進し、Treg細胞とIL-10産生T細胞の分化を誘導することやGPR109Aを活性化することにより結腸の炎症とがんの発症を抑制すること示した¹²⁾。また、GPR109Aは脂肪細胞にも高発現しており、ニコチン酸が脂肪細胞のこの受容体に結合するとこれが活性化され、続いてGTP結合タンパクを介しアデニル酸シクラーゼが抑制されて、cAMPの産生が低下する¹³⁾。その結果、中性脂肪を分解するホルモン感受性リパーゼの活性が抑制され、血中遊離脂肪酸の減少をもたらす¹⁾。また、GPR109Aの活性化は血中トリグリセリドを低下させることが知られている。このようにGPR109Aの活性化は抗炎症作用、脂質代謝の改善など有益なはたらきがある一方で、

ナイアシン(ニコチン酸)を過剰に摂取した時は皮膚のランゲルハンス細胞のGPR109Aと結合し、プロスタグランジンD₂の生合成を促進させ、皮膚の血管を拡張し、血流の増加によりフラッシング(顔面紅潮、上半身のほてり、かゆみ)が引き起こされる¹⁴⁾。ナイアシンの過剰摂取はGPR109Aを介した副作用を誘発することも考慮する必要がある。

おわりに

今回、脳腸軸を介した脳内炎症における、ナイアシンのGPR109Aを介した脳機能への影響に関する報告を紹介した。ナイアシンの機能はエネルギー代謝、DNA修復、抗炎症、抗酸化、脂質改善、老化や寿命への関与など多岐にわたる。中でもGPR109Aに着目したナイアシンの脳内炎症抑制機序の解明は、慢性炎症に起因する様々な神経変性疾患の理解やそれに対する新しい治療法や予防法につながる可能性がある。

Key words: niacin, GPR109A, Depression, Inflammation, Blood-brain barrier

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

(2024.8.19 受付)

文 献

- 1) 江頭祐嘉合(2021)ナイアシンの生理作用. ビタミン・バイオファクター総合事典(日本ビタミン学会編). pp.177-183, 朝倉書店, 東京
- 2) Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino EV, Ford AC (2021) Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Gastroenterol. Hepatol* **6**, 359-370
- 3) Raison CL, Capuron L, Miller AH (2006) Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* **27**, 24-31
- 4) Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM (2013) Inflammation and

- depression. *Curr Top Behav Neurosci* **14**, 135–151
- 5) Zhang J, He H, Qiao Y, Zhou T, He H, Yi S, Zhang L, Mo L, Li Y, Jiang W, You Z (2020) Priming of microglia with IFN-gamma impairs adult hippocampal neurogenesis and leads to depression-like behaviors and cognitive defects. *Glia* **68**, 2674–2692
- 6) Wadie W, Mohamed SS, Abd El-Haleim EA, Khayyal MT (2023) Niacin modulates depressive-like behavior in experimental colitis through GPR109A-dependent mechanisms. *Life Sci*, **330**: 122004
- 7) Watt J, Marcus R (1975) Experimental ulcerative disease of the colon. *Methods Achiev Exp Pathol* **7**, 56–71
- 8) Abraham R, Fabian RJ, Golberg L, F Coulston F (1974) Role of lysosomes in carrageenan-induced cecal ulceration. *Gastroenterology* **67**, 1169–1181
- 9) Salem HA, Wadie W (2017) Effect of Niacin on Inflammation and Angiogenesis in a Murine Model of Ulcerative Colitis. *Sci Rep* **7**, 7139
- 10) Ibrahim WW, Sayed RH, Kandil EA, Wadie W(2022) Niacin mitigates blood-brain barrier tight junctional proteins dysregulation and cerebral inflammation in ketamine rat model of psychosis: Role of GPR109A receptor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **119**:110583
- 11) Wakade C, Chong R, Bradley E, Thomas B, Morgan J (2014) Upregulation of GPR109A in Parkinson's disease, *PLoS One* **10**: e109818
- 12) Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Thangaraju M, Prasad PD, Manicassamy S, Munn DH, Lee JR, Offermanns S, Ganapathy V (2014) Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* **40**, 128–139
- 13) Chai JT, Digby JE, Choudhury RP(2013) GPR109A and vascular inflammation. *Curr Atheroscler Rep* **15**, 325
- 14) Ikenouchi-Sugita A, Sugita K(2015) Niacin deficiency and cutaneous immunity. *Jpn J Clin Immunol* **38**, 37–44