



## はじめに

胎盤の医学的応用研究は20世紀の初め頃からみられており、プラセンタ(胎盤)エキスの有効成分としてアミノ酸、ミネラル、ビタミンや細胞増殖因子など、胎児の成長と生命維持に必要な栄養素や成長因子、生理活性物質が提唱されているが、その本態は明らかになっていない。

われわれはこれら成分とともに、エタノールアミン(2-アミノエタノール：以下Etn)の共存が作用発現に重要であることを見出した<sup>1)</sup>。プラセンタエキスが肝再生促進作用を有すること<sup>2)</sup>、Etnが極微量で肝臓の修復に促進的に働くことが知られており<sup>3)</sup>、Etnは細胞増殖因子の作用を増強する分裂促進物質(co-mitogen)である<sup>4, 5)</sup>。

Etnは定常的に生体内に存在するが、肝切除で血中のEtn濃度が上昇することが知られている<sup>6)</sup>。また、細胞増殖の盛んな新生児期に血中Etn濃度が高く(52.5  $\mu$ M)、成人(1.6  $\mu$ M)の30倍以上にも達するが、その他のアミノ酸は大きな差がないことから<sup>7)</sup>、生体では細胞増殖の盛んな時期にEtnが増加しており、胎児期には母親から胎盤を通して積極的に胎児に供給されている可能性が考えられている。そして、上皮系の細胞の増殖にはEtnの供給が必須であることが分かっており<sup>8)</sup>、小腸上皮細胞からもEtnが見出されていることから<sup>6)</sup>、食物の経口摂取で補給することが必要と考えられている。

一方、プラセンタエキスには幅広い薬理作用が知られており、自律神経調整作用、内分泌調整作用、免疫調節作用、抗炎症作用などが挙げられ、特にエイジングケアの目的で用いられることが多い。近年、加齢に伴ってさまざまな組織に慢性的な炎症が惹起されることで、生活習慣病や老化そのものに炎症が密接に関係しているといわれており、疫学調査においてもCRPやIL-6、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカイン濃度が高くなることが報告されている<sup>9)</sup>。

そこで、1g中にEtn約400 $\mu$ gを含有するブタ由来プラセンタエキスあるいはEtnを用い実施した、細胞レベルにおける抗炎症作用に関する試験結果について紹介する。

## 試験方法と結果

## ● 試験1

プラセンタエキスの有効性として肝線維化に対する抑制作用が知られている。肝線維化症は、臓器にコラーゲンを主体とする細胞外マトリクスが過剰蓄積することで発症する疾病であり、ほぼ全ての原因による肝細胞損傷に対して生じる反応

である。特に、アルコールや脂肪肝などで肝細胞が刺激されると、炎症細胞が損傷局所に集積し、線維化を促進するTGF- $\beta$ などを放出して肝星細胞が活性化し、コラーゲン等の細胞外マトリクスの過剰蓄積を引き起こし、臓器の線維化が進行する。

そこで、ヒト肝星細胞株(LX-2)に対して、プラセンタエキスあるいはEtnの存在下に、炎症性応答モデルとしてTGF- $\beta$ で刺激を与え、産生される総コラーゲン量を測定した。

**【方法】** LX-2細胞に0~125mg/mLのプラセンタエキスまたは0~150 $\mu$ g/mLのEtnを添加して、2時間後にrecombinant TGF- $\beta$  2ng/mLを添加した。12時間培養後に培養上清を回収し、総可溶性コラーゲン濃度(QuickZyme Soluble Collagen Assay)および細胞生存率(Cell Counting Kit-8)を測定した。

**【結果】** 図1に示したように、TGF- $\beta$ 刺激により、可溶性コラーゲンの産生量は未処理に比べ90倍程度上昇したが、プラセンタエキスあるいはEtnの共存でTGF- $\beta$ を処理した場合、濃度依存的に可溶性コラーゲン産生の抑制が認められた。

これらの結果から、プラセンタエキス中のEtnがTGF- $\beta$ 刺激による肝星細胞からのコラーゲン過剰産生の抑制効果に関与することが示唆された。

## ● 試験2

プラセンタエキスの抗炎症作用を検討する目的で、ヒトマクロファージ様細胞(dTHP-1)に対して、プラセンタエキスの存在下でエンドトキシン(LPS)刺激を与え、炎症性サイトカインおよび炎症応答因子の発現量をRealtime PCRにて評価した。

**【方法】** ヒト単球様細胞株(THP-1)を用いてdTHP-1へ分化させた後、0~30mg/mLのプラセンタエキスを添加処理して2時間後にLPS 30ng/mLを添加した。5時間インキュベートした後に、細胞を洗浄して、Realtime PCRにより遺伝子の定量を実施した。

**【結果】** 図2に示したように、dTHP-1をLPSで刺激したところ、炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ およびiNOSの発現量が未処理に比べて大幅に増加した。

一方、プラセンタエキスの共存でLPSを処理した場合、濃度依存的に発現量の抑制が認められた。

これらの結果は、プラセンタエキスが主に大腸菌などの膜成分に由来するLPSが引き起こす炎症反応を抑制することを示唆している。

## 考察とまとめ

Etn約400 $\mu$ g/gを含有するプラセンタエキスが肝線維化の主な原因である肝星細胞に対して、炎症で誘導される過剰な

図1 LX-2細胞のTGF-β刺激による可溶性コラーゲンの産生に対するプラセンタエキスの影響 (生存細胞あたりで換算)

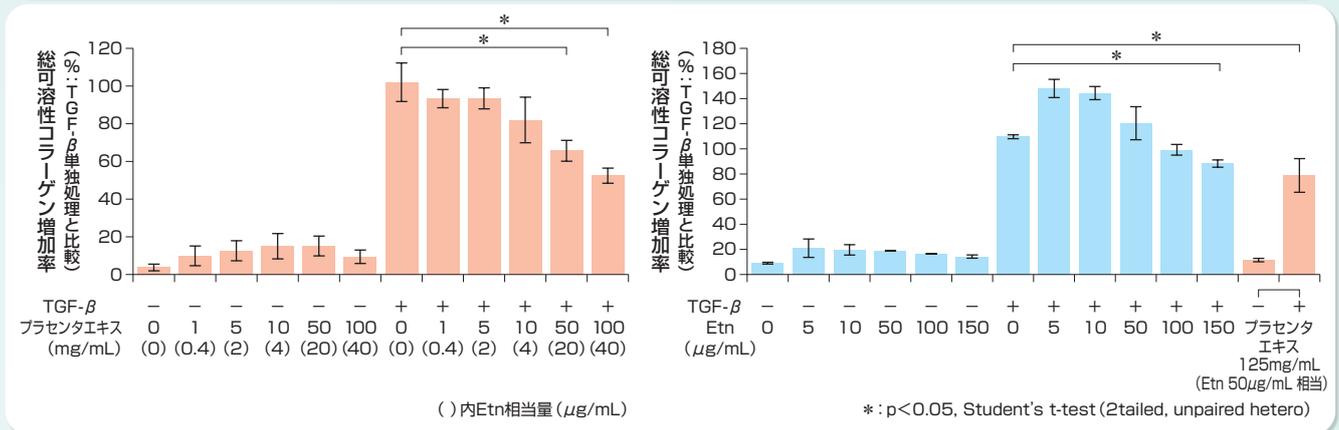
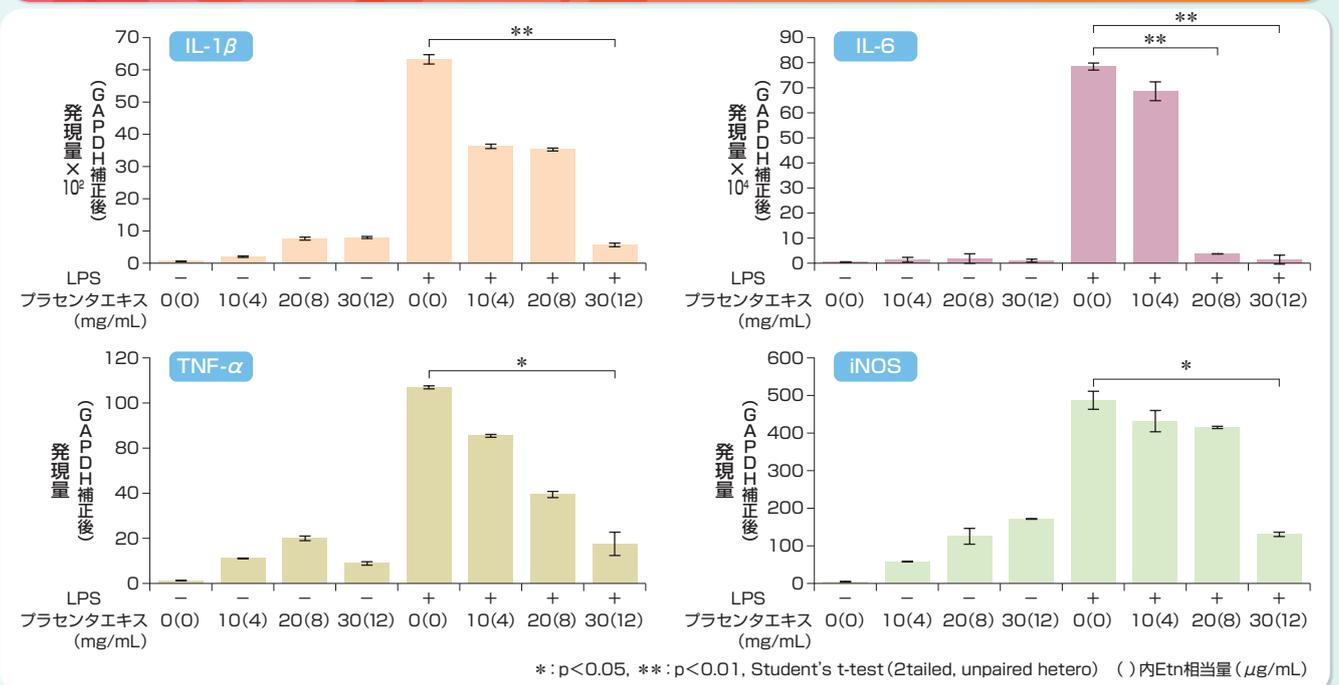


図2 dTHP-1細胞のLPS刺激による炎症性サイトカイン誘導に対するプラセンタエキスの影響



コラーゲン産生を抑制すること、dTHP-1に対してLPSが引き起こす炎症反応を抑制することが確認されたことから、プラセンタエキスが炎症性臓器傷害に対する緩和効果を持つことが示唆された。

Etnは極微量で肝保護作用および肝細胞の増殖促進作用があることが知られており<sup>3)</sup>、肝細胞の増殖に必要な分裂促進物質で<sup>4)</sup>、さらに細胞増殖に必要なアミノ酸を補給できることから、プラセンタエキスは肝再生に有用な栄養素であるといえる。

近年、加齢に伴って炎症が誘導されていることを示唆する報告が目立っており、細胞の老化と炎症との関連の解明が進められている<sup>10)</sup>。

このような慢性的な炎症が原因でさまざまな生理的予備能力が衰えてしまうことによりホメオスタシスの維持能が低下して、疲れやすくなり、皮膚は弾力を失って皺が刻まれ、白髪が増え髪が薄くなり、身体機能が低下していく。

したがって、プラセンタエキスは肝再生のための栄養素を

摂取する目的だけでなく、慢性的な炎症を抑えることも期待され、加齢による生理的予備能力の衰えの防止に大きな貢献をもたらすと考えられる。

【参考文献】

- 1) 特許出願中
- 2) Jung J, et al: Placenta extract promote liver regeneration in CCl<sub>4</sub>-injured liver rat model, *Int Immunopharmacol*, 11: 976-984, 2011
- 3) Murakami T, et al: Ethanolamine stimulates repair processes in acute CCl<sub>4</sub> damage of mouse liver, *Toxicol Lett*, 94: 137-144, 1998
- 4) Kume H et al: Ethanolamine modulates DNA synthesis through epidermal growth factor receptor in rat primary hepatocytes, *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 42: 20-26, 2006
- 5) Kiss Z et al: Ethanolamine, but not phosphoethanolamine, potentiates the effects of insulin, phosphocholine, and ATP on DNA synthesis in NIH 3T3 cells--role of mitogen-activated protein-kinase-dependent and protein-kinase-independent mechanisms, *Eur J Biochem*, 250: 395-402, 1997
- 6) Sasaki H et al: Ethanolamine modulates the rate of rat hepatocyte proliferation in vitro and in vivo, *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 7320-7325, 1997
- 7) Dickinson JC et al: Ion exchange chromatography of the free amino acids in the plasma of the newborn infant, *Pediatrics*, 36: 2-13, 1965
- 8) Kano-Sueoka T et al: Phosphatidylethanolamine deficiency in membrane lipids inhibits keratinocyte intercellular networks formation, *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 37: 691-697, 2001
- 9) 新井康通 ほか: 百寿者研究—その変遷と展望, *医学のあゆみ*, 253: 787-792, 2015
- 10) 大谷直子: 細胞老化の二面性—SASPIによる炎症と発がん促進, *医学のあゆみ*, 253: 753-759, 2015