

28P1-am227

カルノシンによる神経細胞死抑制活性とその作用機構の解明

○定金 豊¹, 木葉 敬子¹, 川原 正博¹(¹九州保福大薬)

[目的] 老年性認知症の約半数を占める脳血管性認知症の発症は、脳虚血後に誘導されるグルタミン酸の過剰放出による神経細胞死が深く関わっている。この神経細胞死は脳内の亜鉛により増強され、EDTA などで亜鉛を取り除くと神経細胞の脱落が抑制されることが明らかになっている。亜鉛の神経細胞死を抑制する物質は脳血管性認知症の予防物質候補になるとの視点から、我々は亜鉛に対して高感受性の細胞 GT1-7 を使用したスクリーニング系を開発した。今回は、この系を使用して様々な魚介類由来の抽出液を検索した結果、カルノシン (γ -alanylhistidine) に神経細胞死抑制活性を見出したことを報告する。

[方法] 試料存在下で亜鉛を添加し24時間後のGT1-7細胞の生存率を活性の指標とした。カルノシンの定量は多孔性グラファイトカーボン HyperCarb カラムを装着した HPLC で行った。

[結果と考察] カルノシンは 2mM 以上で亜鉛による神経細胞死を有意に抑制した。HPLC でカルノシン含量を定量する方法を開発し、様々な魚介類を調べた結果ウナギ肉中の含有量が多いことが明らかになった(図: 約 120mg/100g)。

加熱処理で作製したウナギ肉の抽出液(カルノシン 2mM を含む)は、有意に亜鉛による神経細胞死を抑制した。亜鉛添加で誘導される遺伝子を DNA マイクロアレイで特定し、代表的な 3 種の遺伝子(亜鉛トランスポーター ZnT1、メタロチオネイン MT1 と MT2) 誘導を調べた。EDTA 添加により誘導は阻害できたが、カルノシンは阻害できなかった。この結果は、亜鉛キレート能をもつカルノシンではあるが、EDTA とは異なり細胞内部で抑制機能を発揮していることを示している。

