

疎水性ジペプチドによる神経栄養因子誘導と神経疾患治療薬への可能性**A hydrophobic dipeptide, Leu-Ile, protects against neuronal death by inducing glial cell line-derived neurotrophic synthesis**

新田 淳美¹, 古川 昭栄², 鍋島 俊隆^{1,3} (¹名古屋大院・医・医療薬学・医学部附属病院・薬剤部, ²岐阜薬大・分子生物, ³NPO 法人 J-DO 医薬品適正使用推進機構)

我々は、Leu-Ile が GDNF の産生を誘導することによって神経保護作用を発現することを報告している (Nitta et al., J. Neurosci. Res. 78, 250-258, 2004)。本研究では、Leu-Ile の脳内結合タンパクを同定すると共に、Leu-Ile が、どのようなシグナル経路を介して GDNF の誘導を促進しているのかについて紹介する。Leu-Ile とマウス脳ホモジネイト液を反応させ、特異的に結合したタンパクを LC-MS/MS によって解析したところ、hsc70 と高いホモロジーを示すことがわかった。hsc70 は、hsp90 と結合することによって、Akt の活性を促し、さらに CREB を活性化することが報告されている (Basso et al., J. Biol. Chem. 277, 29858-29866, 2002)。Leu-Ile を添加した培養神経細胞においても、GDNF の産生誘導作用と共に Akt や CREB の活性化が観察され、それぞれの阻害剤で GDNF の産生誘導が抑制された。以上のことから、Leu-Ile は、脳内で hsc70 に結合し、Akt や CREB の活性化を介して、GDNF の産生を誘導し神経保護作用を発現していると考えられる。本ペプチドの脊髄損傷神経変性および薬物依存モデル動物への効果についても紹介するつもりである。また、最近、大学での研究成果を社会に還元することが強く要求されているが、本ペプチドも特許申請を行い、上市を試みようとしているので、その現状についても紹介したい。