

胎仔組織由来低分子量化合物によるニューロン保護**Neuroprotective effect of low-molecular weight compounds derived from fetal tissue**久米 利明¹, 香月 博志¹, 赤池 昭紀¹ (¹京都大学大学院薬学研究科薬品作用解析学分野)

神経変性疾患におけるニューロン死を制御する因子を解明することは、ニューロン死をターゲットとした神経疾患の予防・治療において重要な役割を果たす。我々は興奮性アミノ酸であるグルタミン酸とフリーラジカルによる誘発される神経毒性を神経変性疾患時のニューロン死のキー・ファクターの一つとしてとらえ、内在性物質の神経毒性を抑制する因子を探索してきた。その結果、ウシ胎仔血清からセロフェンド酸を見だし、その単離・構造決定に成功した。セロフェンド酸の基本骨格は *atisane* と呼ばれる環状ジテルペンであり、methylsulfoxide 側鎖をもつ。培養ニューロンを用いた *in vitro* の実験系で、グルタミン酸やラジカルにより誘発されるニューロン死に対するセロフェンド酸の作用を検討した。培養大脳皮質ニューロンにおいて、セロフェンド酸はグルタミン酸により誘発されるネクローシス性およびアポトーシス性ニューロン死の両方を濃度依存的に抑制した。また、培養線条体ニューロンにおける過酸化水素やパラコートにより誘発されるラジカル毒性に対しても保護作用を発現した。セロフェンド酸の神経保護作用機序について検討した結果、ヒドロキシラジカルの生成抑制作用とグルタミン酸誘発ミトコンドリア膜の脱分極およびそれに引き続くカスパーゼ3の活性化抑制作用を持つことが明らかとなった。これらの研究により、セロフェンド酸は、フリーラジカル誘発傷害の減弱作用を有し、さらにミトコンドリア障害により誘発されるアポトーシスカスケードの抑制作用を有することにより、中枢神経系のニューロン生存を促進する低分子量生理活性物質であることが推定される。