

27PB-am091

PC12 細胞におけるフェルラ酸誘導体 FAD012 の酸化ストレス障害抑制メカニズムの検討

○玄美燕¹, 中村 梨花¹, 林 浩輔¹, 加藤 洋介¹, 高山 淳¹, 坂本 武史¹, 松崎 広和¹, 岡崎 真理¹ (¹城西大薬)

【目的】フェルラ酸 (FA) は、比較的強い抗酸化活性を有し、神経細胞保護作用を示すことが明らかになっている。これまでに我々は、FA をシード化合物として合成した FA 誘導体 (FAD) のうち、FAD012 が PC12 細胞の酸化ストレス障害に対して FA より強い細胞保護作用を示すことを見出している。そこで本研究では、その作用メカニズムの解析を行った。

【方法】FAD012 の存在下、PC12 細胞に酸化ストレス (H_2O_2 , 4 h) を誘導した。その 24 時間後、細胞の形態学的変化と細胞死 (Hoechst/PI 染色) を評価した。また、アポトーシス制御因子である cleaved caspase-3、Bcl-2、Bax の発現変化と上流の ERK の活性化を Western Blot 法より解析した。

【結果・考察】Hoechst/PI 染色の結果より、 H_2O_2 処置 24 時間後に PC12 細胞にアポトーシスおよびネクロトーシス様の細胞死が顕著に増加することが明らかになった。FAD012 は、これらの細胞死を濃度依存的に抑制した。Western Blot 法の解析結果により、FAD012 は H_2O_2 処置による経時的な cleaved caspase-3、Bax の発現増大、および Bcl-2 の発現低下を有意に抑制することがわかった。また、FAD012 は、 H_2O_2 処置後早期から ERK の活性化を増強した。以上の結果から、酸化ストレス障害に対する FAD012 の細胞保護作用には、ERK 経路の活性化を介したアポトーシスの抑制が関与する可能性が示された。現在、さらに FAD012 のネクロトーシス様細胞死抑制効果について解析を進めている。