

21N-am08S

膜タンパク質 ABCA7 を増加させる新規天然物

○楠本 高志¹, 堂前 純子², 田中 直伸¹, 柏田 良樹¹, 辻 大輔¹, 伊藤 孝司¹, 石田 竜弘¹, 奥平 桂一郎¹ (¹徳島大院医歯薬, ²中部大学応用生物学部)

【目的】ATP-Binding Cassette, Sub-Family A, Member 7(ABCA7)は ATP のエネルギーにより物質輸送を行う ABC タンパク質ファミリーに属する膜タンパク質である。近年 ABCA7 の遺伝子多型がアルツハイマー病リスク因子であることが報告されており、ABCA7 の機能低下によりアルツハイマー病リスクが増加することが示唆されている。これまで、ABCA7 は中枢神経系のミクログリアに高発現し、貪食反応に関与することから、アルツハイマー病の原因となるβアミロイドを除去するのに重要だと考えられてきた。ABCA7 の発現は細胞内コレステロールによる制御を受けているが、ABCA7 の発現を増加させる化合物はこれまでほとんど報告されていない。以前の検討で、天然物が ABCA7 タンパク質を増加させることを明らかにしており、さらなる検討を行った。

【方法】徳島大学薬学部が独自に保有する化合物ライブラリー中に含まれる天然物を、マウスマクロファージ様単球細胞株 J774 やマウス株化ミクログリア細胞等に添加し、ABCA7 タンパク質の発現量をウエスタンブロット法により、Abca7 mRNA 量の変化を定量的リアルタイム PCR 法により評価した。

【結果】本検討において、マクロファージ細胞株のみならず、株化ミクログリア細胞においても天然物が ABCA7 タンパク質の発現を増加させた。天然物の添加により、Abca7 mRNA 量が増加したことから、転写を亢進していることがわかった。本天然物は配糖体であることが必要で、非糖部のアグリコンでは ABCA7 増加活性を認めなかった。細胞応答シグナルの解析により、本天然物による発現の誘導は既報の制御機構と異なることが明らかになった。今後機能との関わりについて調べることで、アルツハイマー病に関わるメカニズムの解明に役立てたい。