

## 日本薬学会 第 142 年会 – 新規レチノイド X 受容体アゴニストのミクログリアに及ぼす作用

○富田浩嗣<sup>1</sup>、坪井知恵<sup>1</sup>、中島健一<sup>1</sup>、山口英士<sup>2</sup>、伊藤彰近<sup>2</sup>、井上 誠<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 愛知学院大学薬学研究科薬用資源学講座、<sup>2</sup> 岐阜薬科大学合成薬品製造学研究室

### 【概要】

2022 年 3 月 25 日～28 日にオンライン開催された「日本薬学会第 142 年会」へ参加し、以下の研究内容を発表した。

### 【目的】

アルツハイマー病 (AD) は認知症の代表的な原因疾患であり、細胞外アミロイド β (Aβ) 蓄積と神経原線維変化に特徴づけられる。AD に対する有効な治療薬は未だ開発されていないが、これまでにレチノイド X 受容体 (RXR) アゴニスト bexarotene (BEX) の AD モデルマウスに対する有効性が報告されている。BEX のヒトでの有効性や重篤な副作用などの問題が残るものの、多彩な作用を有する RXR アゴニストは AD 治療薬としての可能性が期待されている。当研究室では、ホオノキの地下部より得た magnaldehyde B を基に、構造アナログの 6OHA を合成し、6OHA が RXR を強く活性化することを見出した。そこで本研究では培養細胞及び実験動物を利用して、6OHA の中枢における作用を調べた。

### 【方法】

マウスミクログリア細胞株 MG5 に 6OHA を添加し、3～12 時間培養後、いくつかの遺伝子の mRNA 量を RT-qPCR により測定した。また、RXR ヘテロダイマーを介した作用を検討するため、6OHA と LXR アゴニスト T0901317 あるいは RAR アゴニスト Am80 の併用効果を検討した。さらに、C57BL/6j マウスに 6OHA を経口投与し、その薬物動態を LC-MS/MS で分析すると共に、脳における mRNA 発現量を測定した。対照薬物として BEX を使用した。

### 【結果および考察】

6OHA は MG5 細胞において、食食関連遺伝子 *Tgm2*、*Axl*、*Mertk*、*Cd36* 及び食食に関連した脂質トランスポーター *Abca1*、神経保護作用が期待される *Ccl6*、*Mt1*、*Mt2* の mRNA 発現を上昇させた。その作用は、T0901317 あるいは Am80 の存在下でさらに増加し、作用の強さは BEX と同等あるいはそれ以上であった。6OHA の C57BL/6j マウスへの経口投与では、投与後 30 分をピークに脳組織に 6OHA の未変化体が検出され、その濃度は BEX より数倍高く、投与後 2 時間をピークに *Abca1*、4 時間をピークに *Tgm2*、*Ccl6* mRNA の発現が増加した。以上の結果より、6OHA は MG5 細胞及びマウス脳において、BEX と同等あるいはそれ以上に食食能と神経保護作用を亢進させる可能性が示唆された。また、MG5 細胞において、6OHA と LXR あるいは RAR アゴニストとの併用により作用の増強が見られたため、マウス脳においても食食能と神経保護作用を増強し、Aβ 凝集や死細胞の除去、神経細胞死の抑制などを介して、強い抗 AD 作用を示すことが期待された。

### 【感想】

今回の発表により研究内容の理解が深まり、参加者からのコメントや質問はとても参考になりました。今後も研究成果が発表できるよう、研鑽に努めます。