

## アミロイド $\beta$ が誘導する PC12 細胞死に対する サンズコン由来 RXR アゴニストの抑制作用

王 蔚, 中島 健一, 平居 貴生, 井上 誠

愛知学院大薬 薬学研究科 薬用資源学講座

### 【概要】

2017年3月、仙台国際センター、東北大学川内キャンパスで開催された「日本薬学会第137年会」に参加し、以下の研究内容をポスター発表した。

### 【目的】

レチノイド X 受容体 (RXR) は、リガンド依存的に遺伝子発現を制御する転写因子である核内受容体の一種である。他の核内受容体とヘテロダイマーや RXR 同士でのホモダイマーを形成し、他の核内受容体とは異なった特徴を有している。我々はこれまでにマメ科 *Sophora tonkinensis* の根を基原とする生薬であるサンズコンから RXR アゴニストとしてプレニルフラバノン (SPF1 と SPF2) を単離し、それらの生物活性について検討してきた。現在、超高齢化社会を迎える日本において認知症患者が急増しており、さまざまな社会問題になりつつある、そこで、今回アルツハイマー病に着目し、アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) による神経細胞死に対する SPFs の作用を検討した。

### 【方法】

神経成長因子 (NGF) で分化させた神経細胞様 PC12 細胞を用いて、 $A\beta$  により誘導される細胞死に及ぼす SPFs の効果を MTT 法及び Hoechst 33342 染色法で検討した。また、抗アポトーシス作用を示す Bcl-2 タンパク質の発現に及ぼす SPFs の効果を western blotting 法で測定し、抗酸化作用関連遺伝子 mRNA の発現に及ぼす SPFs の作用を RT-qPCR 法で調べた。

### 【結果】

PC12 細胞を SPF1、SPF2、あるいは、合成 RXR アゴニストのベキサロテン (BEX) で処理するこ

とにより、 $A\beta$  による細胞死 (アポトーシス) は抑制された。抗アポトーシス作用を示す Bcl-2 の  $A\beta$  による減少は SPFs 及び BEX で回復する傾向が見られた。また、RXR アゴニストで 12 時間処理することにより、抗酸化作用に関与する Nrf2 及び Hmox1 遺伝子の mRNA が有意に誘導されることが観察された。

### 【考察】

$A\beta$  による PC12 細胞のアポトーシスが、SPFs 及び BEX で抑制されたことより、RXR アゴニストは神経細胞に対して保護作用を示すことがわかった。また、Hoechst 33342 を用いた核染色の結果及び  $A\beta$  により減少した Bcl-2 を回復させた結果より、SPFs はアポトーシスシグナルに作用を及ぼしていることが示唆された。一方、SPFs で処理することにより抗酸化作用関連遺伝子 Nrf2 及び Hmox1 遺伝子の mRNA が誘導され、SPFs は  $A\beta$  によるアポトーシスシグナル伝達系における活性酸素の産生を抑制している可能性が推察された。

### 【結論】

今回サンズコン由来の RXR アゴニスト SPFs が  $A\beta$  により誘導される神経様細胞のアポトーシスを抑制作用を見出した。今後、SPFs の  $A\beta$  による神経細胞死の抑制作用に関する研究をさらに進めることにより、SPFs のアルツハイマー病の予防・治療への応用が期待される。

### 【感想】

この度日本薬学会で発表させていただき、指導してくださった薬用資源学講座の井上誠教授、平居貴生准教授、中島健一助教、並びに研究室の学

生たちのサポートに感謝いたします。また、学会発表の際には、多くの先生からの質問及び助言をいただき、今後の研究の発展のために役立てたいと思います。3日間薬学会に参加させていただき、私自身の研究だけではなく、興味を持っている研究分野の先端的な内容も勉強できました。今回の学会での発表及び参加は私自身の成長に貴重な経験となりました。