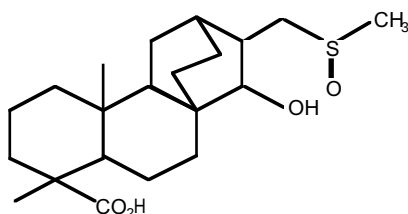


まとめ

京都大学大学院薬学研究科薬品作用解析学分野
赤池昭紀

本シンポジウムは、「薬は脳を救えるか」という問いに対して、ニューロンの死と再生をターゲットとして企画したものであり、難治性中枢変性疾患の根本的治療法に向けた研究戦略の理解が進むことを期待する。以下に、ニューロン死を標的とした医薬品の候補化合物の一つとして、我々が最近発見した内在性神経保護活性物質セロフェンド酸について紹介する。

我々は、主として初代培養大脳皮質ニューロンを用いた *in vitro* の実験系において、グルタミン酸およびNOの神経毒性に対する保護作用を指標にしたスクリーニングから新規な神経保護因子が発見できるとの期待を抱き探索研究を行ってきた。その研究過程において、培養細胞の維持に繁用されるウシ胎仔血清（FCS）が神経保護活性を示すことを見出し、その活性成分に関する研究を進めた結果、主たる神経保護活性成分がエーテルで抽出される疎水性化合物であることが判明した。そこで、NO神経毒性に対する作用を基準に活性画分を絞り込み、分子量382のNO神経毒性を抑制する化合物の単離に成功した。最終的に約250LのFCSから合計約3mgを精製し、純品についてNMR解析を行った結果、以下のようなアチサン型環状ジテルペン構造を持つ新規な物質であることが明らかになった。血清（sero-）に由来し、保護活性（-fend）を示し、カルボン酸を持つことから、serofendic acidと命名した。



セロフェンド酸の化学構造

15-hydroxy-17-methylsulfinylatisan-19-oic acid（分子量 382.2）

セロフェンド酸は低濃度でNOとグルタミン酸の神経毒性を著明に抑制し、特にグルタミン酸神経毒性に対しては100nM以下の濃度で有意な保護作用を示した。セロフェンド酸はNMDA受容体を含むグルタミン酸受容体サブタイプのチャネル電流には全く影響せず、さらにESR解析の結果、NOとの直接の反応も認められなかった。現在、判明している作用機序としては、NO

とスーパーオキシドとの反応により生成しNO細胞毒性の移行分子として知られるヒドロキシ・ラジカル ($\text{OH}\cdot$) の生成を抑制する作用である。このような作用機序から、セロフェンド酸はNOの生理作用には影響を与えずに細胞毒性のみを抑制すると推定され、神経保護薬として理想的な性質を持つと考えられる。

セロフェンド酸はほ乳類で始めて発見された環状ジテルペンであり、胎仔由来の物質である点も従来の生理活性物質にはない特徴である。ヒドロキシ・ラジカルという活性酸素種の中では最も反応性の高い分子の生成を抑制することから、活性酸素の細胞障害が関与する難治性疾患や炎症性疾患に対する応用も期待できる。