

平成14年2月25日

各位

京都大学大学院薬学研究科薬品作用解析学分野

教授 赤池 昭紀 (あかいけ あきのり)

TEL 075-753-4550 FAX 075-753-4579

E-mail aakaik@pharm.kyoto-u.ac.jp

この度、ウシ胎仔血清に由来する新規な低分子量の神経保護活性物質を発見し、その化学構造の決定、薬理作用の解析に成功しました。本研究の成果は、米国 Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS, 米科学アカデミー紀要) に掲載の予定です。PNAS からの連絡によると、2月25日付けの PNAS early edition (Vol. 3, No. 9) に掲載予定とのことで、現地時間の2月25日午後5時 (日本時間の26日午前7時) 以降に新聞報道が可能であるとのことです。

以下が本研究の概要です。

新しい生体内神経保護物質、セロフェンド酸、をウシ胎仔血清から発見

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などの難治性神経変性疾患や脳卒中による脳機能障害には中枢神経系の神経細胞死という現象が重要な役割を果たしている。これらの疾患に伴う神経細胞死を引き起こす原因の一つとして、アミノ酸系の神経伝達物質であるグルタミン酸とガス状生理活性物質である一酸化窒素が注目されており、新しいタイプの難治性疾患治療薬のターゲットとなっている。

我々は、グルタミン酸と一酸化窒素の神経毒性に対する内在性物質の保護作用を検討していく過程において、ウシ胎仔血清中に神経保護活性を示す有望な物質が含まれることを見出し、その活性成分の単離と化学構造の解明を目指して研究をすすめた結果、新しい生体内生理活性物質の発見に至った。この物質は、血清 (sero-) から単離され、神経保護活性 (-fend) を示し、カルボン酸 (carboxylic acid) を含有する物質であることからセロフェンド酸 (serofendic acid) と命名した。

セロフェンド酸は硫黄を含む環状ジテルペンという新規の化学構造を持つ生体内物質であり、その薬理作用も極めてユニークである。すなわち、一酸化窒素神経毒性は抑制するが一酸化窒素自体を除去する作用は示さず、むしろ、一酸化窒素の細胞毒性の実行分子であるヒドロキシ・ラジカルの生成を抑制する。したがって、一酸化窒素の生理作用 (血管弛緩因子、神経伝達物質など) には影響せず、その細胞毒性のみを抑制すると推定される。グルタミン酸一NO 神経毒性を強力に抑制し、その有効濃度 (100 nM) は胎仔血清中に含まれる濃度 (数 10 nM) とほぼ等しいことから、胎児期脳の神経細胞を保護する生理的役割を持つと考えられる。

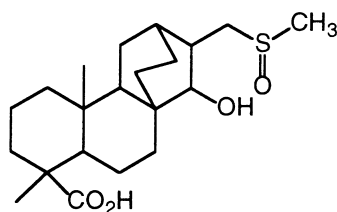
セロフェンド酸は既知の生理活性物質と比べて比較的大量に胎仔血清中に含まれること、血清中で分解されにくいこと、疎水性の低分子量（分子量 382）化合物であることなど、中枢神経系を標的とした薬として非常に優れた性質を持っており、種々の神経変性疾患の治療薬への応用が期待される。セロフェンド酸の発見は、大人には認められない新規な低分子量生理活性物質が胎児体内に含まれることを示す最初の証拠となるものであり、生命科学の分野に重要なブレイクスルーをもたらすものである。

本研究に関する論文の要旨とセロフェンド酸の構造式を以下に記載します。論文のゲラ刷りのコピーを添付しましたのでご参照下さい。

論文タイトル： Isolation of a diterpenoid substance with potent neuroprotective activity from fetal calf serum （ウシ胎仔血清からの強力な神経保護活性ジテルペン化合物の単離）

要旨（原文、英文の翻訳）： 過剰なグルタミン酸受容体刺激とそれに引き続く一酸化窒素（NO）を含むフリーラジカルの産生は、中枢神経系の重症かつ不可逆的な損傷を引き起こす。しかし、このような障害から神経細胞を保護する内在性防御機構については不明の点が多い。我々は、新規な神経保護活性物質の単離に成功し、「セロフェンド酸 serofendic acid」と命名した。セロフェンド酸は、ラット大脳皮質初代培養神経細胞の NO 神経毒性に対する抑制作用を指標に、牛胎仔血清の疎水性分画から発見した物質である。マス・スペクトリー、NMR 解析から、その化学構造には硫黄分子が含まれ、基本骨格がアチサンと呼ばれる環状ジテルペンであることが判明した。セロフェンド酸は哺乳類ではじめて発見された環状ジテルペン化合物であり、その化学構造（15-hydroxy-17-methylsulfinylatisan-19-oic acid）はこれまでに全く報告のない大変ユニークなものである。推定構造をもとに合成したセロフェンド酸は培養大脳皮質細胞におけるグルタミン酸神経毒性と NO 神経毒性に対して著明な保護作用を発現する。しかし、セロフェンド酸はグルタミン酸受容体応答自体には影響を与えない。電子スピン共鳴を用いた解析から、セロフェンド酸は NO ラジカルとは直接の反応を示さないが、NO 神経毒性のカスケードにおいて細胞毒性発現の実行分子として知られるヒドロキシラジカルの生成を抑制することが明らかになった。これらの発見から、セロフェンド酸は、フリーラジカル誘発障害を減弱することにより、中枢神経系の神経細胞の生存を促進する低分子量生理活性物質であることが推定される。

セロフェンド酸の化学構造



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