

令和3年6月3日

報道機関 各位

熊本大学

ウコンの精油成分由来の化合物が神経保護作用を示す新たなメカニズムを解明

(ポイント)

- ウコンの精油成分の一つである ar-turmerone が中脳切片培養を用いた薬物誘発パーキンソン病モデルに対し、ドパミン神経に直接作用することで、神経保護作用を示すことを発見しました。
- Ar-turmerone 誘導体がドパミン神経における Nrf2^{*1} 活性化を誘導することで、より強い神経保護作用を示すことを発見しました。
- 本研究結果から、ar-turmerone 誘導体が新規パーキンソン病治療薬として活用されることが期待されます。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部の関貴弘准教授、香月博志教授らの研究グループは、同大学院生命科学研究部の中島誠教授、崇城大学大学院薬学研究科の杉浦正晴教授らとの共同研究により、ar-turmerone とその誘導体が中脳切片培養を用いた薬物誘発パーキンソン病モデルに対し、ドパミン神経に直接作用することで、神経保護作用を示すことを発見しました。また、そのメカニズムとして、細胞の抗酸化能を高める Nrf2 が活性化することを発見しました。

パーキンソン病は、中脳の「黒質」と呼ばれる部分に存在するドパミン神経が選択的に変性・死滅し、作られるドパミンの量が減少することが原因で発症する疾患です。現在、減少したドパミンを補充するなどの対症療法が行われていますが、ドパミン神経変性を抑制する治療薬は臨床応用されていません。

今後は同定した ar-turmerone 誘導体が新規パーキンソン病治療薬として活用されることが期待されます。なお、本研究は文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。本研究結果は令和3年5月3日（スイス時間午前8時）に学術雑誌 Cells（MDPI 出版社）のオンライン版に公開されました。

(説明)

[背景]

パーキンソン病は、中脳の黒質から線条体に投射（情報伝達）するドパミン神経が選択的に死滅し、作られるドパミンの量が減少することが原因の神経変性疾患であり、手足の震え（振戦）、無動、筋固縮などの運動障害が症状として見られます。現在、減少したドパミンを補充するなどの対症療法が

行われていますが、ドパミン神経変性を抑制する治療薬は臨床応用されていません。

これまでの研究で、パーキンソン病患者の中脳の黒質では、ミクログリア^{*2}の活性化による炎症反応が観察されることや、ミクログリア活性化を誘導するとドパミン神経の変性が誘導されることが報告されています。また、中脳の生体内での状態を模した実験（中脳切片培養）でミクログリア活性化を誘導すると、黒質のドパミン神経が選択的に変性することや、その神経変性に活性化ミクログリア由来の一酸化窒素（NO）が関与することも報告されています。以上のことから、ミクログリアの活性化による炎症反応がパーキンソン病におけるドパミン神経変性に関与しており、ミクログリアに対する抗炎症作用を有する化合物はドパミン神経変性を抑制すると考えられています。

そこで、本研究では、抗腫瘍作用やミクログリアに対する抗炎症作用を示すことが報告されている、ウコンの精油の主要成分ar-turmeroneについて解析を行いました。研究の目的は、（1）ar-turmeroneが抗炎症作用を介してドパミン神経変性を抑制するかどうかを解明すること、（2）ar-turmeroneに構造が近い化合物で、ar-turmeroneよりも抗炎症作用やドパミン神経保護作用が強い化合物（誘導體）を同定すること、の2点とし、ミクログリア細胞株であるBV2細胞や中脳切片培養を用いた解析を行いました。

[研究の内容]

Ar-turmeroneは不斉炭素^{*3}を持ち、天然では全て図1Aのような構造で存在しています（S-Tur、図1A）。このS-Turを基に合計8つの類縁体を作製し、リポ多糖（LPS）^{*4}刺激により誘導されるBV2細胞の活性化による炎症反応に対する抑制作用を指標に、S-Turよりも強い抗炎症作用を示す類縁体の同定を試みました。その結果、(R)-ar-turmerone（R-Tur、図1B）、ar-atlantone（Atl、図1C）、analog 2（A2、図1D）がS-Turよりも強い抗炎症作用を持つ類縁体として同定されました。

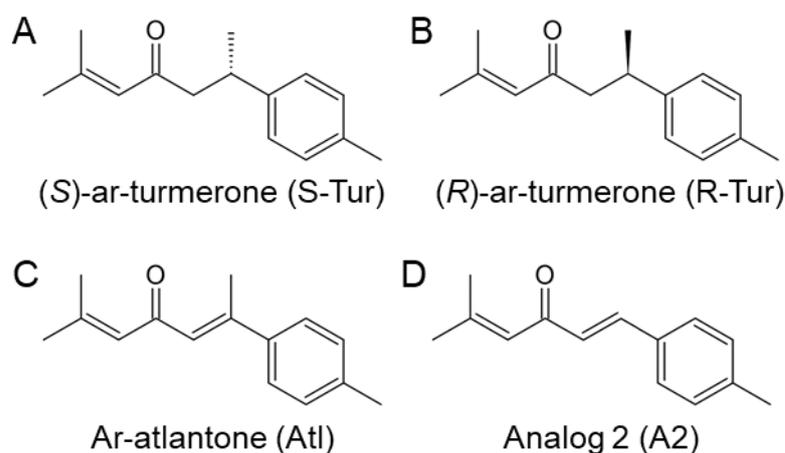


図 1 本研究で用いた aromatic-turmerone 及びその類縁体

続いて、S-Turを含むこの4化合物が、ドパミン神経の変性に対して抑制効果を示すかを検討するために、インターフェロン γ 刺激^{*5}及びLPS刺激（IFN- γ /LPS）によりミクログリア活性化を誘導した中脳切片培養を観察しました。

すると、これら4化合物は全てIFN- γ /LPSで誘導されるドーパミン神経数の減少を有意に抑制しました（図2A,B）。しかし、活性化ミクログリアから放出されドーパミン神経変性に関わるNOの産生は全く抑制されませんでした（図2C）。また、S-Tur、Atl及びA2の3化合物は、ミクログリア活性とは関係なくドーパミン神経を選択的に障害する毒素であるMPP⁺*⁶が誘導するドーパミン神経変性を抑制しました。以上の結果から、S-Tur及びその誘導体であるAtl、A2は、ドーパミン神経に直接作用し、神経保護効果を示すことが解明されました。

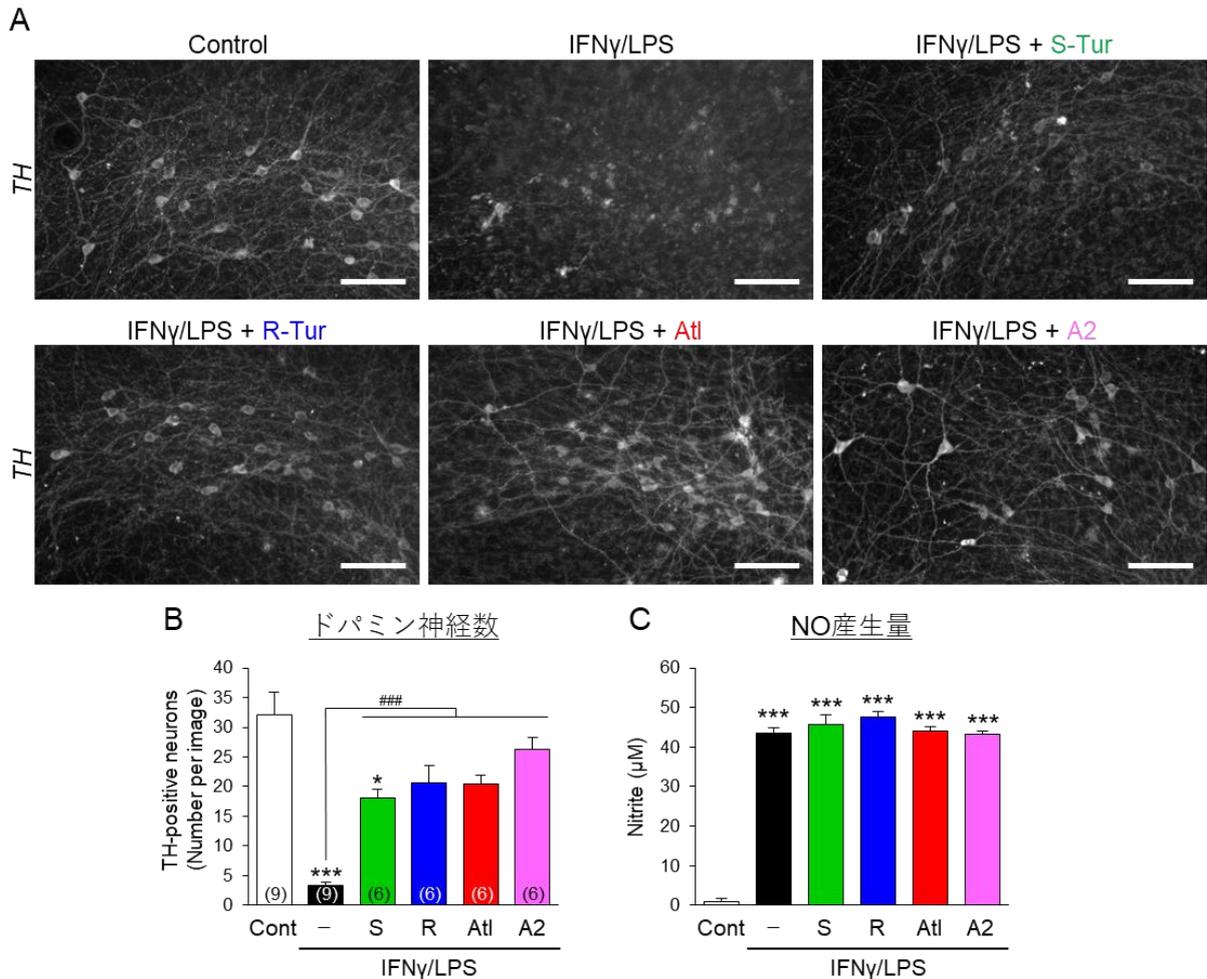


図2 ラット中脳切片培養における IFN γ /LPS 誘発ドーパミン神経変性に対する ar-turmerone 誘導体の効果

A. IFN γ /LPS と ar-turmerone 誘導体を共処置した中脳切片に対するドーパミン神経マーカー tyrosine hydroxylase (TH) の免疫染色画像。Scale bar: 100 μ m。

B. ドーパミン神経数の定量解析。

C. 中脳切片培養から産生された NO 産生量の定量解析。* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ vs. control, ### $p < 0.001$ ($n = 6-9$, one-way ANOVA, followed by a post hoc Tukey test)。

さらに、ドーパミン神経前駆細胞株や中脳切片培養を用いた解析から、Atl及びA2の神経保護作用は、細胞の抗酸化能を高める転写因子であるNrf2の活性化を介していることが明らかとなりました。

[成果]

本研究では、**ar-turmerone**及びその誘導体が、既に報告されているミクログリアに対する抗炎症作用とは関係なく、中脳切片ドパミン神経を直接保護する、という新たなメカニズムを解明したものです。特に、**At1**及び**A2**という2種類の誘導体は**Nrf2**の活性化を介して、抗酸化タンパク質の発現を増大することで、神経保護作用を示すことを示したものです（図3）。

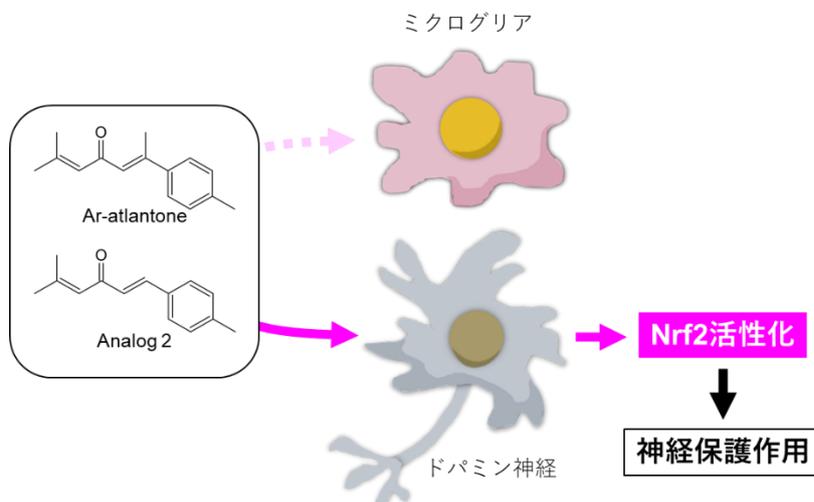


図2 ラット中脳切片培養における ar-atlantone 及び analog 2 のドパミン神経保護効果のメカニズム

これら2化合物はミクログリアの炎症性活性化は抑制しないが、ドパミン神経に直接作用して Nrf2 を活性化することで、神経保護作用を示す。

[展開]

本研究で同定した類縁体A2はNrf2を強力に活性化するため、強い抗酸化作用を示すことが想定されます。この化合物はドパミン神経保護薬として新規パーキンソン病治療薬としての応用も考えられますが、肝疾患や腎疾患など酸化ストレスを原因とする多くの疾患の治療に応用することも期待できます。

[用語解説]

*1 Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2)

DNA に結合して遺伝子の発現を制御する転写因子の一つであり、抗酸化酵素や解毒代謝酵素の遺伝子発現を調節している。通常は Keap1 タンパク質と結合して分解されているが、細胞が酸化ストレスなどを受けると、Nrf2 は Keap1 から離れ、転写因子として働くことにより、細胞の抗酸化能を増大させる機能を持つ。

*2 ミクログリア (microglia)

脳内に常在するグリア細胞(中枢神経系を構成する神経以外の細胞)の一種であり、脳内の免疫機能を担っている。パーキンソン病などの神経変性疾患の多くでは、脳内のミクログリアが過剰に活性し、炎症が起こることが神経変性に関わると考えられている。

*3 不斉炭素 (asymmetric carbon)

4つの異なる原子や置換基が結合している四面体構造の炭素原子。不斉炭素をもつ分子は、右手と左手の関係のように鏡像関係にある立体構造を取りうる。このよう

な関係にある分子を鏡像異性体と呼ぶ。

***4 リポ多糖 (lipopolysaccharide, LPS)**

グラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分であり、脂質及び多糖から構成される物質（糖脂質）。マクロファージやミクログリアなどの免疫系を活性化させる目的で用いられる。

***5 インターフェロン γ (IFN γ)**

一部の免疫細胞から放出されるサイトカイン（生理活性物質）であり、免疫細胞による炎症を強化する働きを持つ。

***6 MPP⁺ (1-methyl-4-phenylpyridinium ion)**

ドパミン神経選択的毒素。ドパミン神経に選択的に取り込まれ、ミトコンドリア機能を傷害することで、ドパミン神経変性を誘導する。

（論文情報）

論文名：Aromatic-turmerone analogs protect dopaminergic neurons in midbrain slice cultures through their neuroprotective activities

（和訳）芳香環ターメロン類縁体は自身の神経保護作用により中脳切片培養におけるドパミン神経を保護する

著者：Yuria Hori, Reiho Tsutsumi, Kento Nasu, Alex Boateng, Yasuhiko Ashikari, Masaharu Sugiura, Makoto Nakajima, Yuki Kurauchi, Akinori Hisatsune, Hiroshi Katsuki and Takahiro Seki

掲載誌：Cells, 10:1090 (2021)

doi：https://doi.org/10.3390/cells10051090

URL：https://www.mdpi.com/2073-4409/10/5/1090

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部（薬）

准教授 関 貴弘

電話：096-371-4182

e-mail：takaseki@kumamoto-u.ac.jp

崇城大学大学院薬学研究科

教授 杉浦 正晴

電話：096-326-3898

e-mail：msugiura@ph.sojo-u.ac.jp