

## 農産物・魚介類中における脳血管性認知症予防物質の探索と単離・構造解析

木葉敬子, 永田哲也, 定金豊, 川原正博\*

(九州保健福祉大学薬学部分析学講座)

【目的】高齢化に伴い, 老年性認知症患者数は年々増加傾向にある。脳血管性認知症は, 老年性認知症全体の約3分の1を占め, 脳梗塞(脳虚血)後の神経細胞死が原因と考えられている。この神経細胞死は, 脳虚血後にシナプス間隙に過剰放出されたグルタミン酸と亜鉛によって引き起こされることが判明している。従って, 神経細胞を亜鉛から保護することが可能な物質は, 脳血管性認知症の予防・治療薬候補となり得る。演者らは, 亜鉛に対する感受性が高い GT1-7 細胞(不死化視床下部神経細胞)を用いて亜鉛毒性を抑制する物質の高速かつ簡便なスクリーニング系を開発し, 様々な農産物や魚介類などの抽出液などの保護効果を検討した。

【方法】GT1-7 細胞を無血清条件下で培養した1日後, 塩化亜鉛水溶液(20~50  $\mu\text{M}$ )を投与し, 24時間後の細胞生存率をWST-1法により測定した。亜鉛投与直前に候補物質をGT1-7細胞に加え, 細胞生存率の変化を観察した。亜鉛毒性の抑制活性が存在した抽出液に対しては, ラット海馬初代培養神経細胞を用いて活性の確認を行った。また, ゲルろ過, HPLC-MS等により活性成分の単離同定と構造解析を行った。

【結果及び考察】農産物として様々な果実抽出液の検討を行った結果, マンゴー抽出液に顕著な活性を見出した。この活性は, 未熟な果実でより強く, 抗酸化活性とは相関しなかった。分画により活性成分は水溶性低分子であることが判明した為, 順相HPLCにより分離・同定を行い, 最終的にcitric acidが活性の本体であることを見出した。また, 様々な魚介類抽出液についても検討を行い, ウナギ抽出液中に含まれるcarnosine( $\beta$ -alanyl histidine)に活性が存在することを見出した。さらに, 他の魚介類抽出液中にcarnosine以外の活性成分が存在することも見出しており, 現在, 単離と構造決定を行っている。Carnosineは脳内では嗅球に高濃度で含まれている。嗅球には亜鉛が豊富に存在するにも関わらず, 虚血時には侵されにくいことを考えると, carnosineは内在性の神経細胞保護物質として働いている可能性もあり, 現在その作用メカニズムについても検討を進めている。