

要 約

PS501 はアルツハイマー病の実験モデル細胞 (APP_{sw} 細胞) に認められる病変の銅による促進作用を緩解する。

いくつかの実験結果により、金属 (とくに銅) の調整異常がアルツハイマー病の発症に関係していることが指摘されている。本研究においては、APP_{sw} 細胞 (ヒトの神経芽細胞腫由来の培養細胞 SH—SY 5 Y の系統から突然変異したもので、アルツハイマー病の脳に認められる老人斑のベータアミロイドタンパクの前駆タンパク APP_{sw} を過剰に発現するので、アルツハイマー病の実験細胞モデルとして用いられている) について、銅の神経毒性が観察されると共に、それらの作用に対する次のような PS501 の抑制効果が明かにされた。

- 1) PS501 は APP_{sw} 細胞の生育能力を亢進させる。銅は APP_{sw} 細胞の生育能力を阻害するが、PS501 を投与すると、その投与量に依存して生育能力が回復する。
- 2) 銅は APP_{sw} 細胞の SOD 活性およびカタラーゼ活性を阻害する。しかし、PS501 を投与すると、銅により阻害されたそれらの活性の低下が回復する。
- 3) APP_{sw} 細胞に銅を投与すると活性酸素種が発生するが、PS501 を投与すると、その発生が抑制される。
- 4) APP_{sw} 細胞に銅を投与すると NO の発生が亢進するが、PS501 を投与すると、その亢進が抑制される。
- 5) 細胞内カルシウムイオン値の上昇は活性酸素種発生を引き金になることが知られている。APP_{sw} 細胞の $[Ca^{2+}]_i$ は対照細胞に比べ高値 (+47%) であるが、銅によりさらに増加 (+45%; 対照細胞に比べ約2倍) する。PS501 は銅を投与しない場合のみならず、銅により増加した $[Ca^{2+}]_i$ に対しても抑制的に作用する。
- 6) 細胞内での一酸化窒素合成酵素 (iNOS および nNOS) の発現は、銅により著明に増加するが、PS501 を投与すると、これらの発現上昇を阻止する。

また、アポトーシスを促進する内的因子 Bax とアポトーシスを抑制する内的因子 Bcl-2 についても同様な分析をおこなった結果、Bax の発現は銅により著明に増化するが、PS501 を投与すると、その発現上昇を抑制する。他方、Bcl-2 の発現は銅により抑制されるが、PS501 を投与すると、その発現抑制が回復する。

- 7) (6)において明らかになったタンパク発現の変化を遺伝子(mRNA)のレベルで

も検討した。iNOS と nNOS の発現に関与する mRNA 値は銅により上昇するが、PS501 を投与すると、その値が著明に低下する。(6)の結果と勘案すると、PS501 は NO 合成酵素量を低下させることより、NO の発生を制御し、続いておこる ONO⁻による細胞障害を防止することが示唆される。

Bax と Bcl-2 についても同様な分析を行なうと、Bax の発現に関与する mRNA 値は銅により著明に増化するが、PS501 を投与するとその上昇を抑制する。他方、Bcl-2 の発現に関与する mRNA 値は銅により低下するが、PS501 を投与すると、低下した値が回復する。(6)の結果と勘案すると、PS501 はアポトーシスを促進する内的因子 Bax を下方調整するとともに、アポトーシスを抑制する内的因子 Bcl-2 を上方調整することによりベータアミロイドによつて誘導される神経細胞のアポトーシスを抑制することが示唆される。