

研究題目:新規合成レチノ安息香酸の神経突起伸長機構の解析

研究者:吉見 陽児

所属機関:山陽小野田市立山口東京理科大学

要旨:

ビタミン A (レチノール) とその類縁化合物であるレチノイドは、動物の成長・機能維持、細胞の分化増殖制御などの作用を有している。生体内ではビタミン A から不可逆的に生成するレチノイン酸は、従来から医薬品としての応用が注目されてきたが、催奇形性や過剰症などの性質を有することから適用の際には限界があった。そのため、臨床応用のための検討と共に種々のレチノイド化合物が合成され各化合物の副作用等の解析が行われてきた。近年、レチノイン酸類縁体として七員環を有する安定な新規レチノ安息香酸が斎藤慎一教授 (東京理科大学理学部化学科) らにより多数合成されている。

このような背景下、本研究では斎藤慎一教授らが合成した新規合成レチノ安息香酸について、神経芽細胞種由来株細胞株を用いた神経突起伸長作用を指標として、これら化合物の突起伸長誘導能と構造間での活性相関および作用機序を明らかにすることを目的として研究を進めた。

第一段階では、神経芽細胞種 SK-N-SH-N 細胞を用いて各種レチノ安息香酸を 4 日間作用させた後、伸長した神経突起の長さを測定し各種レチノイドの構造と突起伸長能との相関について解析した。第二段階では、各種レチノ安息香酸の作用メカニズムを明らかにするために、レチノ安息香酸を作用した際のレチノイン酸受容体、および各種リン酸化タンパク質の各発現量の変化をウェスタンブロット法、およびリン酸化アレイ法を用いて評価した。その後、変化が認められたシグナル系に関しては各種の阻害剤を用いて神経突起伸長に及ぼす影響を調べ、レチノ安息香酸の作用メカニズムを明らかにすることとした。

これらの結果から、各レチノ安息香酸の七員環に結合する側鎖の違いによって神経突起伸長効果が異なること、具体的には七員環の 4 位と 6 位の 2 か所にトリメチルシリル (TMS) 基を有し、安息香酸部位はパラ位にカルボン酸を有する、という 2 つの条件を満たす化合物にのみ、神経突起伸長作用を有することが明らかとなった。さらに、新規レチノ安息香酸の神経突起伸長メカニズムを解析した結果、レチノイン酸受容体 RAR $\beta$  が関与し、RAR $\beta$  の発現量の増加

が突起伸長に必須であることが考えられた。レチノ安息香酸によって誘導された神経突起伸長に関わるシグナル伝達経路に関しては、ERK1/2とmTORが関わっていることが明らかとなった。さらに、ERK1/2はRARβの上流に位置する一方、シグナル伝達経路の中で、mTORはRARβの上流に位置していないことが示された。一方、レチノイン酸によって誘導された神経突起伸長効果は、ERK1/2阻害剤で抑制されたが、mTOR阻害剤では抑制されず、レチノ安息香酸の作用メカニズムとは異なっていた。

本研究の結果から、レチノ安息香酸の神経突起伸長を促進するメカニズムには、RARβ、ERK1/2、mTORが関与していることが明らかとなった。また、レチノ安息香酸は、レチノイン酸の類縁化合物であるにも関わらずレチノイン酸とは異なる経路を経由して生理活性を示すことが新たに示された。さらに興味深いことに、類似構造を有するレチノ安息香酸でも異なる作用を示したことから、各レチノ安息香酸の神経突起伸長効果は各化合物により異なる作用メカニズムによることが示唆された。

本研究で得られた知見はレチノイン酸に代わるより有効な新しいレチノイド開発の一助になるものと考えている。