

# 脳由来神経栄養因子 BDNF 遺伝子発現誘導活性を有する生薬由来化合物および漢方方剤エキスの探索

申請代表者 福地 守 富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 分子神経生物学 助教 (現 准教授)  
(現 高崎健康福祉大学薬学部)

## ■背景および目的

脳由来神経栄養因子 (BDNF) は、記憶・学習などの高次脳機能発現に必須の因子である。そのため、様々な神経・精神疾患において脳内 BDNF 発現低下が認められている。したがって、脳内 BDNF 量を増加させる薬剤は、BDNF の持つ神経保護作用を介して疾患により低下した脳機能を改善することが期待される。最近我々は、発光を利用して BDNF 遺伝子発現変化を可視化可能な BDNF-Luc マウス由来の脳皮質神経細胞初代培養系を用いて、BDNF 遺伝子発現を活性化する薬剤を探索するスクリーニング法を確立した (図 1)。そこで本研究では、この方法を用いて BDNF 遺伝子発現を誘導する生薬や和漢薬などの伝統医薬品の探索を行った。

## ■結果および考察

120 種類の生薬エキスのうち、11 種類、約 1 割の生薬エキスを BDNF 遺伝子発現誘導活性が認められた (図 2)。また、96 種類の生薬由来化合物のうち、トリカブトの主要成分である Aconitine、Hypaconitine、Mesaconitine の 3 つに活性が認められた (図 3)。これらは、テトロドトキシン感受性の Na<sup>+</sup> チャンネルを活性化し、神経細胞を過興奮させる。神経細胞における BDNF 遺伝子発現は、神経活動依存的に活性化するため、これら成分による BDNF 遺伝子発現誘導は、神経細胞の過興奮によるものであること

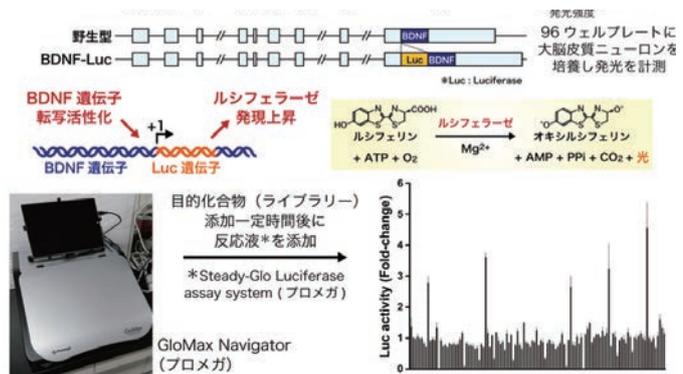


図 1 BDNF 遺伝子発現誘導剤の探索法

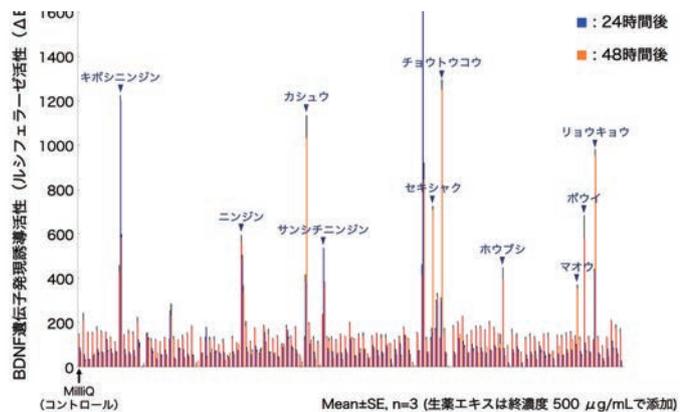


図 2 BDNF 遺伝子発現を誘導する生薬エキスの探索

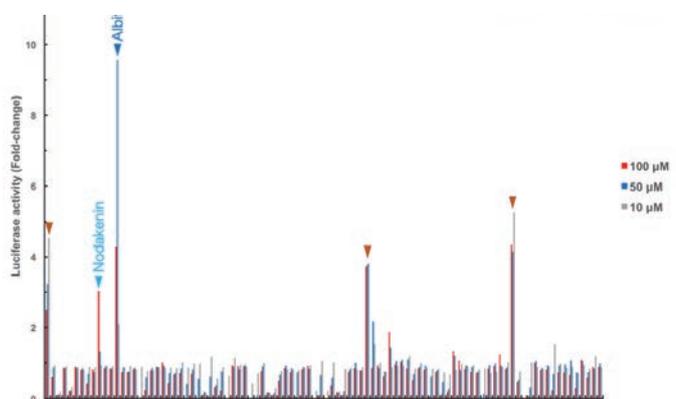


図 3 BDNF 遺伝子発現を誘導する生薬由来化合物の探索

が示唆された。また、Albiflorin が強く BDNF 遺伝子発現を誘導することが明らかとなった (図 3)。生薬エキスライブラリーを用いた解析結果において、赤芍エキスに BDNF 遺伝子発現誘導活性が見出されたため、BDNF 遺伝子発現誘導活性を有する赤芍中の活性成分は Albiflorin である可能性が考えられた。

## ■結論および今後の課題・展望など

本研究により、神経細胞において BDNF 遺伝子発現を活性化する生薬エキスを初めて同定することに成功した。また、生薬由来化合物のうち Albiflorin に特に強い活性が認められた。Albiflorin が海馬における BDNF 発現を増加させることや抗うつ様効果を有することが報告されている (Wang et al., 2016 J Ethnopharmacol) ことを考慮すると、Albiflorin はうつ病などの精神疾患の治療薬シーズとなる可能性が期待され、さらに認知症などの神経変性疾患の治療薬シーズとしての可能性も期待できる。また、本研究と並行して進めている富山大学和漢医薬学総合研究所共同研究により、人參、山椒、釣藤鈎エキスがマウスの脳の機能性に影響を与えることが示唆された。今後、疾患モデル動物を用いてこれら生薬エキスが各疾患による症状にどのように影響するのか検討を進める必要がある。これら研究成果に基づき、将来的には脳神経系の疾患の治療や予防を目的とした医薬品、機能性食品の開発に結びつくことが期待される。