

## 0-12

# ジャワショウガ BANGLE の神経栄養因子様活性作用

## Neurotrophic activity of Javanese ginger BANGLE

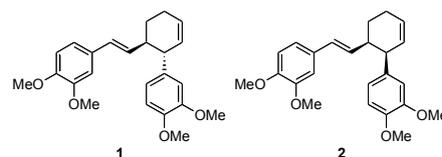
○久保 美和<sup>1)</sup>、仲井 めぐみ<sup>2)</sup>、原田 研一<sup>1)</sup>、松井 敦聡<sup>1)</sup>、  
赤木 正明<sup>1)</sup>、加藤 榮信<sup>3)</sup>、福山 愛保<sup>1)</sup>

1) 徳島文理大学薬学部、2) 高知大学医学部、3) (株) ホソダ SHC

As part of our efforts to discover natural products with neurotrophic properties, we investigated the MeOH extract of the root of BANGLE (*Zingiber purpurenum*) that exhibited neuritogenesis activity in PC12 cells at 25 mg/mL, resulting in the isolation of neurotrophic phenylbutenoid dimers **1** and **2**. Compounds **1** and **2** found not only to significantly induce neurite sprouting of PC12 cells, but also to increase the neurite length and number of neurites in primary cultured rat cortical neurons, and also showed protective activity against cell death caused by deprivation of serum. Furthermore, chronic treatment of these compounds enhanced hippocampal neurogenesis in dementia model OBX mice. These results suggested that compounds **1** and **2** have both neurotrophic effects and neurogenesis, and thus BANGLE might be developed as a valuable food additive for potentially protecting neurodegenerative disease such as Alzheimer disease.

### 【目的】

PC12 細胞の分化誘導活性が認められたジャワショウガ BANGLE から活性本体としてフェニルブテノイド二量体 **1** と **2** を同定した。活性化化合物の神経栄養因子活性について細胞レベルおよび神経変性モデルマウスで検討した。



### 【方法】

細胞：PC12 細胞 (Pheochromocytoma cells) をサンプル混入した DMEM 培地で 96 時間培養後、細胞形態を顕微鏡で観察し、分化誘導活性を検討した。SD 系妊娠ラット 18 日齢胎児脳から取り出した大脳皮質神経細胞をサンプル含有無血清培地 NB/2% B-27 で 7 日間培養後、抗 MAP2 抗体で染色した神経細胞の突起数および神経突起の長さを測定し、神経突起伸展活性を検討した。動物：嗅球摘出マウス (OBX) に、術後 2 週間からサンプルを 1 日 1 回 2 週間経口投与作用した。術後 3 週間から BrdU (5-bromo-2'-deoxyuridine) を 1 日 1 回 1 週間、薬物投与 2 時間後に腹腔内投与した。BrdU の抗体と成熟神経細胞マーカーである NeuN の抗体を用いた蛍光多重免疫染色を行い、一視野あたりの海馬歯状回顆粒細胞層に存在する BrdU-NeuN 両陽性細胞をカウントする方法を用いて海馬神経新生を検討した。

### 【結果・考察】

化合物 **1** と **2** は 30 $\mu$ M の濃度で PC12 細胞の分化誘導活性を示した。一方、ラット胎児大脳皮質由来初代培養神経細胞に対する神経突起伸展促進活性及び神経細胞保護活性について検討した。化合物 **1** と **2** は 3 $\mu$ M の濃度で突起伸展促進活性を示し、30 $\mu$ M の濃度で血清除去によって引き起こされる細胞死に対する保護活性を示した。さらに、形態学的な観察から、1 細胞あたりの突起の数がコントロールと比較して多いことも分った。嗅球摘出 (OBX) マウスに化合物 **1** と **2** を 2 週間摂取させ、摂取開始 2 週間後、摘出した脳の海馬領域の凍結切片を作製した。成熟神経細胞マーカーである NeuN の抗体と新生された細胞を識別するマーカーとして用いられている BrdU の抗体を用いて、一視野あたりの海馬歯状回顆粒細胞層に存在する BrdU-NeuN 両陽性細胞をカウントした結果、コントロール群と比較して化合物 **1**, **2** 投与群において陽性細胞数が有意に増加していることがわかった。

ジャワショウガ BANGLE のメタノール抽出物に NGF 様活性を見出し、PC12 細胞の分化誘導活性を指標に活性成分を探索した結果、活性成分としてフェニルブテノイド二量体 **1** と **2** を同定した。化合物 **1** と **2** は神経再生、それに続く神経細胞成熟の両方に作用する新しい非ペプチド形神経栄養因子物質であることから、これら神経栄養因子化合物を含む BANGLE は、神経変性疾患予防食材としての展開が期待できる。