

P-4-2

新規フェルラ酸誘導体の抗酸化活性評価と細胞保護効果の検討

Antioxidative and cytoprotective effects of new ferulic acid derivatives

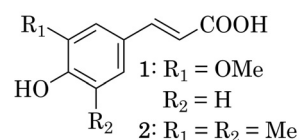
○玄 美燕¹⁾, 岡部 祥子²⁾, 林 浩輔¹⁾, 松崎 広和²⁾, 高山 淳¹⁾,
坂本 武史¹⁾, 岡崎 真理²⁾

城西大学薬学部 1) 医薬品化学, 2) 薬品作用学

Ferulic acid (FA), a phenolic acids derived from lignin, is very abundant in fruits and vegetables. In the present study, we evaluated antioxidant and cytoprotective effects of a series of newly synthesized FA derivatives. By a preliminary screening, we found that FA derivative 2 has a better DPPH radical scavenging activity compared to FA. On further investigation using PC12 cells, derivative 2 showed a low cytotoxicity similar to that of FA. H₂O₂-treatment decreased cell viability and enhanced production of reactive oxygen species (ROS) in PC12 cells. Pretreatment with derivative 2 restored cell viability at lower concentrations than those required in FA and suppressed intracellular ROS production at the same concentration range. Furthermore, immunoblot study revealed that derivative 2 upregulated Bcl-2, an anti-apoptosis marker, and enhanced Erk1/2 phosphorylation in H₂O₂-treated PC12 cells. These results suggest that derivative 2 protects PC12 cells against apoptotic cell death induced by H₂O₂ in part via activation of Erk1/2 pathway.

【目的】

フェルラ酸 (FA, 1) は、植物の細胞壁を構成するリグニンの分解産物であり、比較的強い抗酸化活性を有し、神経細胞保護作用を示す。そこで、より強い効果を示す化合物を探索するため、新たに FA 誘導体 13 種を合成し、FA より抗酸化活性の高かった誘導体 (2) について細胞保護効果の検討を行った。



【方法】

細胞毒性は、PC12 細胞に化合物 (10 μM~3 mM) を添加し、1~48 時間培養後の細胞生存率にて評価した。細胞保護作用は、FA 誘導体の存在下または前処置後に H₂O₂ 処置を行い、細胞死抑制能 (ATP 法、MTT 法) と細胞内の活性酸素種の産生抑制能 (DCFH-DA 法) により評価した。また、酸化ストレスによって誘導されるアポトーシス関連因子 (Erk1/2, p-Erk1/2, Bcl-2 など) の発現量変化を Western blot 法より解析した。

【結果】

2 は FA と同様に細胞毒性が低く、また H₂O₂ による細胞死に対して、FA よりも強い抑制効果を示した。2 は H₂O₂ による細胞内 ROS の増加を濃度依存的に抑制し、その有効濃度範囲において細胞死を有意に抑制した。また、2 は H₂O₂ 処置後の Erk 経路の活性化と抗アポトーシス因子 Bcl-2 の発現を増大させた。

【結論】

以上の結果から、FA 誘導体 2 は抗酸化活性を有すると共に、PC12 細胞の酸化ストレス障害に対して保護作用を示した。そのメカニズムの一つとして、FA 誘導体 2 は、細胞内において Erk1/2 経路の活性化を介して Bcl-2 の発現を増加させ、酸化ストレスによるアポトーシスを抑制する可能性が示された。