

吉備国際大学との共同研究

ブラジル産プロポリスの 神経線維形成とそのメカニズムを確認

— 培養神経細胞を用いた研究成果を国際学術誌に 2008 年 11 月に発表 —

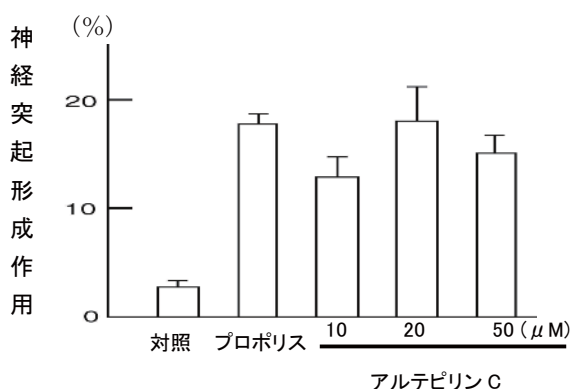
プロポリス^{注1}等のミツバチ産物を製造・販売する株式会社山田養蜂場は、吉備国際大学保健科学部 加納良男 教授と共同研究を行い、世界でも加納教授だけが所有する特殊な培養神経細胞を用いて、ブラジル産プロポリスとその主成分として知られるアルテピリン C が、神経細胞特有の線維（神経突起）を形成することを見出し、このメカニズムの一部を報告しました。この成果は、神経研究の国際的な学術誌“**Neurochemical Research**”に掲載され、科学的に認められました。

今回の研究成果から、将来研究が進んだ後に、認知症や脊髄損傷等による下半身不随といった神経機能障害の改善に役立つ可能性が明らかになりました。

吉備国際大学 加納 教授のコメント

「神経突起を形成しにくい特殊な培養神経細胞にも関わらず、プロポリスとその主成分であるアルテピリン C が顕著な神経突起の形成作用を示し、非常に興味深い。また、細胞内には増殖から分化へと切り替える新しいメカニズムが存在する可能性が分かったので、この点について研究を進めていきたい。」

図 ブラジル産プロポリスとアルテピリン C の神経突起形成作用



培養神経細胞 (PC12m3) の培養液にプロポリスまたはアルテピリン C を添加し、7日間培養した。神経細胞特有の線維（神経突起）の本数を測定し、神経突起の形成作用を検討した。

その結果、プロポリスとアルテピリン C は、神経突起形成作用を示した。
(平均値±標準偏差、n = 3)

本件に関するお問い合わせ

株式会社山田養蜂場 文化広報室 寺田、畑
〒708-0393 岡山県苫田郡鏡野町市場 194
TEL:0868-54-1906 (月～金 9:00～17:30、土日祝除く)
FAX:0868-54-3346 <http://www.3838.com>

参 考 資 料

ブラジル産プロポリスとその主成分アルテピリン C による神経線維(神経突起)の形成作用

1. 研究の目的

ブラジル産プロポリスとその主成分であるアルテピリン C は、認知症や脊髄損傷等による下半身不随といった神経機能障害の改善に役立つ可能性を持っているか検討する。

2. 研究の背景と動機

今日、高齢化にともない認知症高齢者数は急増しており、2002 年の時点で約 150 万人、2015 年には約 250 万人になると推計(厚生労働省、2003 年)されており深刻な事態へと推移しています。認知症以外にも、脳梗塞により生じる麻痺や交通事故等で脊髄損傷による下半身不随等は、いずれも脳や脊髄の神経が何らかの原因で変質したり、ケガなどで傷を受けることによって、情報伝達を円滑に行っていた神経網が壊れ、機能しなくなることによって起こります。これらの治療として、薬の投与やリハビリなどによる神経機能の障害を改善する処置が行われていますが、完全な治療法は未だ確立されていません。

このような治療へ応用することを目指して、神経を活性化して機能を回復させる有効成分や原料を探索する研究が行われています。例えば、研究用に試験管内で生育できる(培養できる)神経細胞を用いた基礎研究において、神経細胞を刺激により活性化し、神経細胞特有の線維(神経突起)を形成させることによって、病気や怪我でダメージを受けた神経網を回復させ、機能改善できないかという研究が行われています。培養神経細胞の一つとして“PC12 細胞”が広く用いられていますが、吉備国際大学 加納教授は、“PC12 細胞”から、神経を活性化する成分を探索するのにより優れた“PC12m3 細胞”を開発され、この細胞を用いた研究に取り組みしていました。この培養神経細胞は、PC12 細胞よりも、基本となる培養条件において神経突起を形成しにくい性質を持つため、培地に添加した物質による神経突起形成作用を明確に判断することができる特徴を持っています。

今回、弊社との共同研究でこの“PC12m3 細胞”を用いて、ブラジル産プロポリスとその主成分であるアルテピリン C が、神経を活性化し、神経特有の線維(神経突起)を形成する作用を示すか、また、その作用を示す細胞内のメカニズムはどのようになっているか、基礎的な研究を行いました。

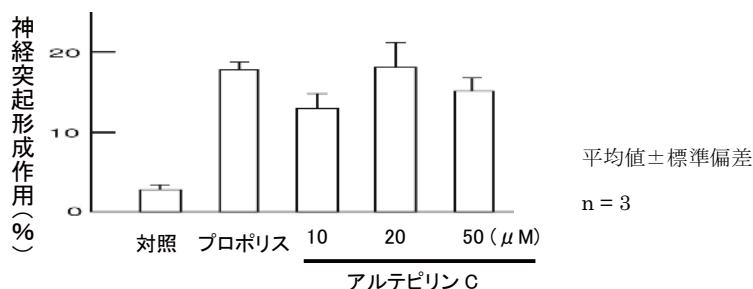
3. 研究結果

(1) 神経突起の形成作用

培養神経細胞(PC12m3 細胞)の培養液にプロポリスエキス(ブラジル産、エタノール抽出物)またはアルテピリン C を添加して7日間培養し、培養神経細胞から伸びた線維(神経突起)の本数を測定し、試験を開始する前と比較して、細胞 1 個あたり神経突起をどれだけ効果的に形成させる作用があるか検討しました。

その結果、プロポリスとアルテピリン C は、培養神経細胞の神経突起を形成する作用をもつことが分かりました。

図 プロポリスとアルテピリン C の神経突起の形成作用



(2)アルテピリン C の作用メカニズム

アルテピリン C が細胞内のどのようなメカニズムによって神経突起を形成させるのか検討しました。

培養神経細胞が、細胞外の刺激によって神経突起を形成する変化を起こすには、細胞外の情報が核に伝わる必要があります。このような細胞外の情報を核へ伝える経路として知られている主要な3つの経路(ERK 経路、p38 経路および JNK 経路)^{注2}に着目し、アルテピリン C の情報がこれらのどの経路を通過して核に伝わっているか調査しました。

その結果、アルテピリン C の情報は、培養神経細胞(PC12m3)内において ERK 経路を經由して p38 経路から細胞核に情報が伝わり、神経突起を形成することが分かりました。

これまでの概念では、細胞内で ERK 経路と p38 経路とは互いに独立して情報を核へ伝えていると考えられていましたが、今回の結果から、一概にそうでなく、未だ確認されていない ERK 経路と p38 経路をつなぐ情報の伝達経路が存在する可能性が明らかとなりました。

4. まとめ

プロポリスとアルテピリン C は、培養神経細胞の神経突起を形成する作用を示し、培養神経細胞内の ERK 経路と p38 経路を經由して、この作用を発現する可能性が示唆されました。このことから、将来研究が進んだのちに、プロポリスとアルテピリン C は、神経疾患である認知症などの治療に役立つ可能性が見出されました。

5. 論文発表

Kano Y, Horie N, Doi S, Aramaki F, Maeda H, Hiragami F, Kawamura K, Motoda H, Koike Y, Akiyama J, Eguchi S, Hashimoto K.: Artepillin C derived from propolis induces neurite outgrowth in PC12m3 cells via ERK and p38 MAPK pathways. **Neurochemical Research**. 33 (9), 1795-1803 (2008).

6. 用語解説

注1) プロポリス・・・ ミツバチが植物の新芽や浸出物と自身の分泌するミツロウを混ぜあわせて作る粘着性の物質で、産地によって起源となる植物や有用成分が異なる。ブラジル産プロポリスは、アルテピリン C 等の桂皮酸誘導体を豊富に含有し、抗酸化作用、抗アレルギー作用および抗腫瘍作用を示すことが報告されている。

注2) ERK 経路、p38 経路および JNK 経路

酵母や線虫からヒトに共通してみられる重要な細胞内の情報伝達機構の一つ。細胞外の情報(栄養因子、サイトカイン、薬物、高浸透圧、物理的刺激など)は、細胞内に伝わり、さらに核内へ伝達される。核では、伝達された情報に対応する遺伝子の情報が読まれ、核から細胞質に指令情報が伝達される。その結果、細胞の分化(機能の発現、形態の変化)、増殖、アポトーシス等が引き起こされる。この細胞外から核への情報(リン酸化のシグナル)の伝達経路(MAP キナーゼ経路: mitogen-activated protein kinases cascade、分裂促進因子活性化タンパク質リン酸化酵素経路)として、ERK (extracellular signal-regulated protein kinases、細胞外シグナル依存性タンパク質リン酸化酵素)経路、p38 経路および JNK (c-Jun N-terminal kinases、c-Jun N 末リン酸化酵素)経路が知られている。これまでの概念では、ERK 経路は古典的なリン酸化の情報伝達経路で主に栄養因子の情報を伝達し、p38 経路および JNK 経路はストレス性の傷害情報を各々伝達し、互いの情報を交差しないと考えられている。

以上