

【目的】オートファジーは真核生物における細胞内の自己分解機構である。その機構は真核生物に広く保存されており、ヒトやマウスをはじめとする哺乳類でも、オートファジーの研究が近年盛んに行われ、その結果オートファジーは様々な疾病や生理現象に深く関わるということが明らかにされてきた。このような観点から、オートファジー活性を薬剤などにより人為的に制御することが様々な企業や研究所などにより目指されているが、まだ理想的な薬剤の登場には至っていない。漢方薬は中医学を起源とし、日本の文化などに適応しながら受容されてきた生薬の組み合わせの体系である。その薬効をもとに古来より伝達されてきたが、その作用機序に対する理解は未だ十分とは言えない。ツムラより販売されている医療用漢方 145 種類のうち、その薬効がオートファジー活性の調節を介在しているものがある可能性を検討するため、本研究を開始した。

【方法】オートファジー活性を定量する **tfLC3** 法を用いて、**Hela** 細胞を全 145 種の漢方処方で処理をした。そのなかで著明なオートファジー抑制活性を示したものに注目して、その作用機序を探索した。様々なオートファジー実行分子への影響を調べた。オートファジー制御機構である **mTORC1** の活性制御への影響を解析した。基質の一つ **TFEB** への影響の機構として、細胞内カルシウム動態およびカルシニューリンの影響を解析した。

【結果】スクリーニングの結果、**TJ-35** 四逆散がオートファジー抑制活性を示すことが明らかとなった。**TJ-35** はオートファゴソーム形成を抑制した。**mTORC1** の基質のうち、特に **TFEB** の脱リン酸化を抑制した。**TFEB** はカルシニューリンにより脱リン酸化された。飢餓環境下に小胞体からカルシウムが流出することを見出し、**TJ-35** はその流出を阻害することで、**TFEB** の脱リン酸化を阻害し、オートファジーを阻害することが判明した。

Ikari, S., S.-L. Lu, F. Hao, K. Imai, Y. Araki, Y.-H. Yamamoto, C.-Y. Tsai, Y. Nishiyama, N. Shitan, T. Yoshimori, T. Otomo, and T. Noda. 2020. Starvation-induced autophagy via calcium-dependent TFEB dephosphorylation is suppressed by Shigyakusan. *PLoS ONE*. 15:e0230156–22. doi:10.1371/journal.pone.0230156.

全漢方処方のオートファジー活性への影響

