

【目的】 イトヒメハギの根を乾燥させた生薬であるオンジは、古来より精神を安定させる作用を有するものとして、漢方薬の構成生薬に使用されてきた。最近では、もの忘れ改善作用を期待した一般用医薬品としてオンジの抽出エキスが販売されるなど、オンジは中枢神経系の機能異常を改善する生薬として知られている。我々はこれまでに動物を用いた検討から、オンジ抽出エキスが抗うつ様作用を有すること、側坐核や海馬においてグリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) の発現を誘導すること、神経細胞の樹状突起スパインの成熟を促進することを示してきた。GDNF は、うつ病患者の血清中において有意に減少していることや、抗うつ薬により発現が誘導されることから、オンジ抽出エキスの抗うつ様作用に GDNF の発現誘導が大きく寄与するものと想定される。そこで本研究では、オンジ抽出エキスに含まれる GDNF 発現誘導活性を有する化合物を同定するために、GDNF 産生細胞であるラット脳由来アストロサイトを用いて、GDNF mRNA 発現量の変化を指標に成分の分画を行った。

【方法】 3日齢の Wistar rat の大脳皮質から振盪法により単離したアストロサイトを実験に用いた。評価化合物を添加した6時間後に定量的 RT-PCR 法により、GDNF の mRNA 発現量を解析した。

【結果】 GDNF の mRNA 発現量の変化を指標に、オンジ抽出エキスから GDNF 発現誘導活性を有する化合物の探索を行った。その結果、強力な GDNF mRNA 発現誘導活性を有する化合物として polygalasaponin XXXII (PS32) を得た。PS32 にはフェニルプロパノイド部分の立体構造の違いにより *E* 体 (*E*-PS32) と *Z* 体 (*Z*-PS32) の二つの立体異性体が存在するが、*Z*-PS32 と比べて *E*-PS32 でより強い GDNF mRNA 発現誘導活性が見られた。*E*-PS32 をアルカリ加水分解し、フェニルプロパノイド部分を除いた desacyl PS32 とフェニルプロパノイド部分である (*E*)-4-methoxycinnamic acid (*E*-methoxy CA) に分離したところ、*E*-methoxy CA は *E*-PS32 よりは弱いものの GDNF mRNA 発現誘導活性が見られたのに対し、desacyl PS32 は GDNF mRNA 発現誘導活性を示さなかった。また、*E*-PS32 の GDNF mRNA 発現誘導活性は、NF- κ B 阻害剤により減弱した。以上の結果から、生薬のオンジは、含有成分 *E*-PS32 のフェニルプロパノイドを含む部分構造により、NF- κ B の活性化を介して GDNF 発現誘導活性を示す可能性が示された。

(E/Z)-polygalasaponin XXXII の構造

