

O6-2 有機ロジウム化合物を活用した血管内皮細胞のパールカン発現抑制機構の解明への試み

○松崎 紘佳¹, 原 崇人¹, 吉田 映子¹, 藤原 泰之², 山本 千夏³, 斎藤 慎一⁴, 鍛冶 利幸¹

(¹ 東京理大・薬, ² 東京薬大・薬, ³ 東邦大・薬, ⁴ 東京理大・理一)



【目的】パールカンは内皮細胞が産生するヘパラン硫酸プロテオグリカンの主要分子種であり、内皮細胞の増殖を促進することが示唆されている。それゆえ、内皮細胞の傷害に起因する血管病変を理解する上で、パールカンの発現調節機構を明らかにすることは重要である。しかし、適当な解析ツールが存在しなかったこともあり、詳細な研究が行われずにいる。有機-無機ハイブリッド分子(以下、ハイブリッド分子)は分子変換反応を通じて化学領域に革新をもたらしたが、生物学領域での活用例は少ない。我々はこれまでに、potassium tetrachloro (1,10-phenanthroline)-rhodate (以下、Rh-Phen) が内皮細胞のパールカン発現を顕著に抑制することを見出している。本研究の目的はRh-Phenによるパールカン発現抑制機構の特性を明らかにすることである。

【方法】ウシ大動脈由来血管内皮細胞にRh-Phenおよびその誘導体を処理した。パールカン遺伝子の発現は定量的RT-PCR、タンパク質の発現はウェスタンブロット法を用いて解析した。

【結果および考察】先行研究はRh-Phenによるパールカンの発現抑制は、配位子である1,10-phenanthrolineまたは無機金属の塩化ロジウム単体によっては引き起こされず、Rh-Phenが有するハイブリッド分子特有の構造により引き起こされる現象であることを明らかにしている。そこで、Rh-Phenの誘導体を用いてパールカンの発現抑制に重要な構成要素を検討した。Rh-Phenの2,9位メチル基置換体ではパールカンの発現抑制の消失が認められた。一方、5位ニトロ基置換体ではパールカンの発現抑制が増強したことから、Rh-Phenによるパールカンの発現抑制には分子内におけるロジウムが求電子性を有することが重要であることが示唆された。しかしながら、求電子性化合物による活性化が知られるNrf2は、Rh-Phenでは活性化されなかった。また、Rh-Phenによる小胞体ストレス誘導性因子GRP78およびGRP94の発現誘導も認められなかった。内皮細胞においてパールカンはcyclic AMPにより発現抑制されることが報告されている。そこで、cyclic AMP合成酵素であるadenylyl cyclaseとcyclic AMPにより活性化されるprotein kinase Aの関与をそれぞれの阻害剤SQ22536とH89を用いて検討したが、Rh-Phenによるパールカン発現抑制への影響は認められなかった。内皮細胞はパールカンによって増殖が促進されることから、細胞増殖を制御するMAPKs (ERK, JNK, およびp38 MAPK)の活性化にRh-Phenが及ぼす影響を検討した。その結果、Rh-Phen処理による時間依存的なp38 MAPKの活性化が認められたが、p38 MAPK阻害剤SB203580の前処理によってRh-Phenによるパールカン発現抑制の回復は認められなかった。MAPKsと同様に内皮細胞の増殖を促進させること知られているAktの活性化にRh-Phenが及ぼす影響を検討したところ、Rh-Phenの濃度および時間依存的なAkt活性化の抑制が認められた。Aktを介したパールカンの発現調節機構はこれまでに報告がなく、現在その分子機構の詳細を検討中であるが、本研究結果は新たなパールカン発現調節機構の存在を示すことを通じて、ハイブリッド分子を生物学領域へ応用することの有用性を提示するものである。

Mechanism of perlecan suppression by an organorhodium compound in vascular endothelial cells

○Hiroka Matsuzaki¹, Takato Hara¹, Eiko Yoshida², Yasuyuki Fujiwara², Chika Yamamoto³, Shinichi Saito⁴, Kaji Toshiyuki¹ (¹Fac. of Pharm. Sci., Tokyo Univ. of Sci., ²Sch. of Pharm., Tokyo Univ. Pharm. & Life Sci., ³Fac. of Pharm. Sci., ⁴Fac. of Sci. Dev. I, Tokyo Univ. of Sci.)

In this study, we show that an organorhodium compound suppresses the expression of perlecan via previously unreported pathway.