

P-041 血管内皮細胞の増殖制御機構を解析するツールとしての有機-無機ハイブリッド分子

○中村 武浩¹, 吉田 映子¹, 滝田 良², 内山 真伸², 鍛冶 利幸¹
(¹東京理大・薬, ²東大院・薬)

【目的】血管内皮細胞は、血管のトーンスや血液凝固線溶系を調節するだけでなく、血液と血管内皮下組織を隔てる障壁として機能している細胞である。この障壁機能には、内皮細胞単層を維持するための内皮細胞増殖が重要である。内皮細胞層修復の遅れは、動脈硬化病変進展の要因となる。内皮細胞の増殖を促進する細胞増殖因子はいくつか知られているが、同様の活性を有する低分子量化合物は知られていない。当研究室では、無機亜鉛が内皮細胞の増殖活性を上昇させることを見出しているが、無機亜鉛の非特異的作用のため解析が難しくそのメカニズムの解明に至っていない。有機化合物と無機化合物の特性を併せ持つ有機-無機ハイブリッド分子は、従来の純粋な無機・有機化合物ではなし得ない、特異な生物活性をもたらすことが可能である。本研究の目的は、亜鉛金属錯体ライブラリーを構築し、その中から血管内皮細胞の増殖を制御する化合物を探索することである。

【方法】32種の亜鉛錯体から成る亜鉛錯体ライブラリーを構築した。ウシ大動脈血管内皮細胞を 1×10^4 cells/cm²に播種し、24時間培養後、新鮮な培地中で24時間亜鉛錯体処理した。処理終了前4時間に³H]Thymidineでパルスラベルし、酸不溶性画分への放射活性を測定した。有望化合物について、形態学的観察およびLDH逸脱量により細胞傷害性を評価し、細胞内金属蓄積量をICP-MSを用いて定量した。

【結果および考察】亜鉛錯体ライブラリーを用いたスクリーニングの結果、Zn-12 [Zn(2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)Cl₂] (図1)が細胞傷害性を示すことなく、従来の無機亜鉛による増殖能の活性化よりも、顕著にその活性を高めることを見いだした。しかしながら、配位子には増殖促進活性は認められなかった。また、その構造類縁体Zn-11, Zn-13, Zn-14, Zn-19, Zn-21にも、内皮細胞の増殖活性は認められなかった。次に、Zn-12と同じ配位子を持つ重金属(Cd, Co, Cu, Fe, Hg, Mn, NiおよびPb)錯体を合成し、内皮細胞の増殖に対する影響を検討した。その結果、いずれの化合物においてもZn-12のような強い増殖活性は認められなかった。これらの結果は、Zn-12の強力な内皮細胞増殖促進活性が、2,9位の置換基としてメチル基を有するZn-12の配位子の構造と導入された亜鉛の相互作用に基づくことを示唆している。Zn-12およびそれを構成する配位子、無機亜鉛(ZnSO₄またはZnCl₂)、Zn-11について、細胞内への亜鉛蓄積量を検討した結果、増殖活性を有するZn-12および無機亜鉛について亜鉛の蓄積量が増加したが、その蓄積量に大きな差は認められず、細胞内の標的分子への親和性あるいは無機亜鉛の供給能が亜鉛イオンよりもZn-12の方が高いことが示唆された。強力な内皮細胞増殖促進活性を有する低分子量化合物が得られた意義は大きく、Zn-12をツールとして内皮細胞増殖を担う生体システムの解明されることが期待される。

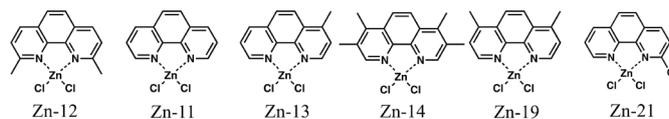


図1. 亜鉛錯体ライブラリー

Organic-inorganic hybrid molecule as a tool to analyze the mechanisms of vascular endothelial cell proliferation.

○Takehiro Nakamura¹, Eiko Yoshida¹, Ryo Takita², Masanobu Uchiyama², Toshiyuki Kaji¹ (¹Fac. of Pharm. Sci., Tokyo Univ. of Sci., ²Grad. Sch. of Pharm. Sci., Univ. Tokyo.)

Since organic-inorganic hybrid molecules can have unique biological activities, zinc complexes may be useful tools to analyze vascular endothelial cell proliferation. In the present study, we found a zinc complex Zn-12—Zn(2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)Cl₂—that strongly stimulates vascular endothelial cell proliferation in vitro. Characterization of the stimulatory activity of Zn-12 was investigated and discussed.