



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

プロスタグランジン : 生物活性分子機構

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 正昭 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/331

研究成果報告

1. 研究成果の要約

プロスタグランジン (PG) 類は、生体の恒常性の維持や防御プロセスに関与する重要な内因性生理活性物質として知られている。最近では、睡眠や覚醒などの脳内生理や細胞の増殖・分化にも関与することが明らかになり、PG 研究は新たな局面を迎えつつある。その焦点は多彩な生理作用を示す PG の活性発現機構の分子レベルでの解明と、その情報に基づく精緻な PG 機能制御物質の創製である。本研究では、独自に案出した3成分連結 PG 化学合成法による特異的 PG 受容体リガンドの設計および合成を機軸に、PG 類の生物活性分子機構の解明を目指した。

A 型および J 型の不飽和 PG 類は強い抗腫瘍および抗ウイルス作用を示すことが知られている。本研究では、まず、天然抗腫瘍性 PG である Δ^{12} -PGJ₂ などと共通の生物活性を示す Δ^7 -PGA₁ メチルエステルを化学合成し、これを探索分子として PG の示す特異な細胞内挙動である influx/efflux 系の形成や核内への非代謝的な不可逆的蓄積の化学的シミュレーションに成功した。また、癌細胞の薬剤耐性に直結する PG 細胞外排出機構が、細胞内グルタチオンによる PG の抱合反応と、GS-X ポンプと呼ばれる膜タンパク質による PG-グルタチオン抱合体の細胞外輸送であることを明らかにした。続いて、この知見を基に、GS-X ポンプ機能探索分子 GIF-0017 を設計し、その合成に成功した。GIF-0017 は GS-X ポンプの内在性基質であるロイコトリエン C₄ や PG-グルタチオン抱合体などの輸送を競合的に阻害し、GS-X ポンプと強く相互作用することが確認された。実際、この GIF-0017 の ³⁵S 放射ラベル体を合成し、光親和性標識実験を行うことにより MRP1/GS-X ポンプタンパク質 (180 kDa) の捕獲にも成功した。さらに、GIF-0017 を基に細胞膜透過性の高い GS-X ポンプ阻害剤 GIF-0019 を設計・合成し、この阻害剤を Δ^7 -PGA₁ メチルエステルと併用することで耐性癌細胞の PG 感受性が上がることを実証した。これらの成果により薬剤耐性癌に対する化学療法の新たな可能性が示された。PG による細胞増殖抑制機構に関しては、 Δ^7 -PGA₁ メチルエステルを探索分子として HL-60 細胞での作用を詳細に検討し、PG が p53 非依存的にサイクリン依存性キナーゼ阻害タンパク質である p21 の産生を特異的に誘導することを明らかにした。p21 の発現により細胞周期の調節に直接関わる pRB タンパク質のリン酸化が阻害され、c-myc 遺伝子などの発現を指令する転写因子の活性が抑制されて細胞周期が G1 期で停止し、増殖が抑制される。この知見により制癌制 PG 類は遺伝子 DNA の損傷を伴うことなく細胞増殖を停止させる特異な薬剤であることが明らかになった。さらに、 Δ^7 -PGA₁ メチルエステルの代謝に関する構造相関研究から代謝安定な類縁体の創製に成功し、これら PG が Δ^7 -PGA₁ メチルエステルよりはるかに強くかつ特異的な p21 誘導活性とサイクリン E 抑制活性を示すこ

とを見いだした。一方、 Δ^7 -PGA₁ メチルエステル誘導体が NRK (normal rat kidney) 細胞においてシャペロンタンパク質の一つである BiP/GRP78 タンパク質を特異的に誘導することを発見した。また、蛍光基を導入した探索分子 GIF-0010 を合成し、その活用によって PG が細胞内の小胞体 (ER) に不可逆的に局在すること、この局在と BiP/GRP78 遺伝子の発現が相関していることを明らかにした。BiP/GRP78 の誘導は p21 誘導とは異なったメカニズムによるものであり、PG が未解明の生理機能を持つ可能性を示唆している。