

1. 研究の背景

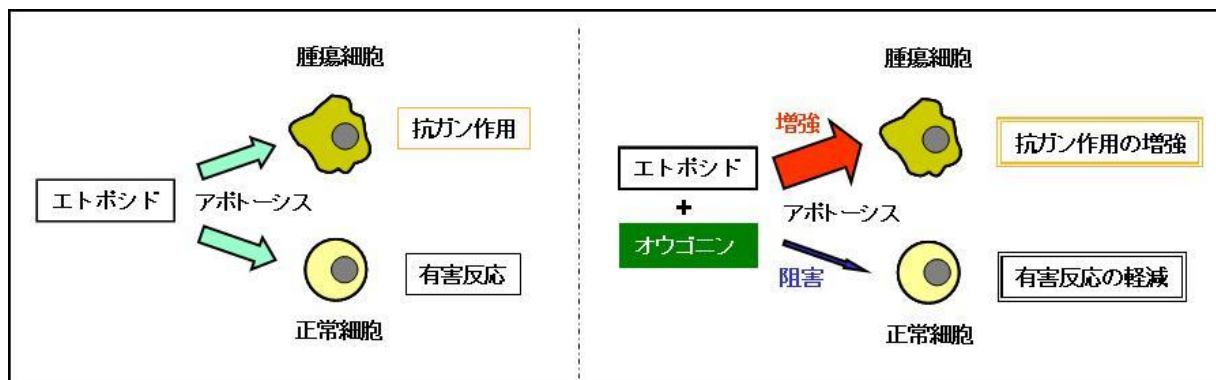
アポトーシスの異常はがんや神経変性疾患などの種々の疾患に関与すると考えられていることから、外来化合物でこれを調節することができれば疾患の治療手段の一つになると考えられます。このような観点から、数多くの既知または新規化合物についてアポトーシスへの影響を初代培養正常細胞と腫瘍細胞の実験系で検討してきました。その過程でアポトーシスを調節する化合物をいくつか見だし、将来的に薬として応用できる可能性があるものや細胞機能を調べる上で利用できそうな化合物についてはその作用機構を追究しています。

2. 研究内容

これまでの検討の結果、単なるアポトーシス誘導物質、あるいは阻害物質という枠を超えた化合物を見いだしました。以下に紹介するオウゴニンや第四級アンモニウム化合物はその代表例です。

(1) オウゴニン

オウゴニンは下図に示すとおり、正常細胞では誘導剤の種類にかかわらずアポトーシスを抑制しますが、腫瘍細胞では抗がん薬のエトポシドで誘発されるアポトーシスのみを増強します。このような特徴はがんの治療への適用を考えた場合に極めて都合のよい作用であると考えられます。オウゴニンはまったく異なる標的に作用してそれぞれの作用を発揮していることが予想されますが、そのうちのアポトーシス増強作用に関しては、エトポシドの排出経路であるP糖タンパク質をオウゴニンが阻害することによって、細胞内濃度が高まるためであることを明らかにしています。このP糖タンパク質阻害によるエトポシドの細胞内濃度の上昇は正常細胞でも観察されますが、それにもかかわらず正常細胞ではオウゴニンはアポトーシスを抑制します。このことおよび誘導剤非選択的な抑制作用であることなどから、アポトーシス抑制作用に関しては、アポトーシス実行の鍵となるポイントをオウゴニンが強力に抑制していることが予想され、現在、作用機構を調べている段階です。



(2) 第四級アンモニウム化合物(QAC)

QACは自身がアポトーシスを誘発する一方で、他の誘導剤で誘発されたアポトーシスを抑制するという非常にユニークな化合物です。本化合物は陽イオン性の極性基と疎水性側鎖からなる両親媒性化合物で界面活性作用を有していますが、上述の作用はいずれも臨界ミセル濃度より低い濃度で発現します。陰イオン性あるいは非イオン性界面活性剤などにはこのような作用が見られないことから、極性基の正電荷が作用発現に重要であること、また、疎水性側鎖が短すぎると作用が消失し、ある範囲内では側鎖長に依存して作用が強くなることから細胞膜への挿入が予想されます。現在、QACが細胞膜機能を変化させるのではないかと考え、脂質ラフトへの影響などを検討中です。

3. 研究の適用分野

抗がん薬による正常細胞のアポトーシスは骨髄抑制などの有害反応の原因であるため、これを抑制できれば治療効果の向上につながる可能性があります。さらに、抗がん薬にエトポシドを選択した場合には、その抗腫瘍作用をも強めるという一石二鳥の効果が期待できます。このように、オウゴンinはがん化学療法補助薬として利用できる可能性があります。

一方、QACは最近注目されている脂質ラフトなどの細胞膜ドメインとアポトーシスとのかかわり等を調べるツールの一つとして有用ではないかと考えています。

氏名 李 英培・榎本理世

所属 神戸学院大学薬学部 薬理学研究室

◇研究歴

- ・アポトーシス実行過程におけるヒストン化学修飾の役割
- ・アポトーシス制御物質の探索とその作用機構
- ・オウゴンinのアポトーシス増強および抑制機構
- ・第四級アンモニウム塩化合物のアポトーシス抑制作用機構

◇専門分野

- ・薬理学

◇代表的な研究論文

- ・Enomoto R, Sugahara C, Suzuki C, Nagase I, Takamura Y, Yoshikawa A, Hosoda A, Hirano H, Yokoi T, Lee E: Wogonin prevents glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis without diminishing its anti-inflammatory action. *J Pharmacol Sci*, 104(4), 355-65, 2007.
- ・Lee E, Enomoto R, Suzuki C, Ohno M, Ohashi T, Miyauchi A, Tanimoto E, Maeda K, Hirano H, Yokoi T, Sugahara C: Wogonin, a plant flavone, potentiates etoposide-induced apoptosis in cancer cells. *Ann N Y Acad Sci*, 1095, 521-6, 2007.
- ・Enomoto R, Suzuki C, Ohno M, Ohashi T, Futagami R, Ishikawa K, Komae M, Nishino T, Konishi Y, Lee E: Cationic surfactants induce apoptosis in normal and cancer cells. *Ann N Y Acad Sci*, 1095, 1-6, 2007.
- ・Enomoto R, Sugahara C, Komai T, Suzuki C, Kinoshita N, Hosoda A, Yoshikawa A, Tsuda Y, Okada Y, Lee E. The structure-activity relationship of various YO compounds, novel plasmin inhibitors, in the apoptosis induction. *Biochim Biophys Acta*. 1674:291-298, 2004.
- ・Enomoto R, Komai T, Yoshida Y, Sugahara C, Kawaguchi E, Okazaki K, Kinoshita H, Komatsu H, Konishi Y, Lee E. Terfenadine induces thymocyte apoptosis via mitochondrial pathway. *Eur J Pharmacol*. 496(1-3):11-21, 2004.
- ・Enomoto R, Tatsuoka H, Komai T, Sugahara C, Takemura K, Yamauchi A, Nishimura M, Naito S, Matsuda T, Lee E. Involvement of histone phosphorylation in apoptosis of human astrocytes after exposure to saline solution. *Neurochem Int*. 44(6):459-67, 2004.

連絡先: 神戸学院大学産学連携研究センター事務局 松浦

TEL 078-974-4606 FAX 078-974-4661 E-mail lsc@pharm.kobegakuin.ac.jp