

ID No.212	
研究課題名	NF- κ B活性化経路を精密に阻害する低分子化合物の創製
研究代表者	藤田 美歌子 (熊本大学・准教授)
研究組織	
受入教員	井上 純一郎 (東京大学医科学研究所)
研究分担者	大塚 雅巳 (熊本大学)
研究報告	
<p>転写因子NF-κBは、癌の悪性化に重要な役割を果たすことが知られる。本研究では、癌治療に役立てるため、NF-κBの活性化シグナルを精密に阻害する低分子化合物を創製することを目指す。</p> <p>昨年度において、細胞膜透過ペプチドをもつキレーターの銅錯体(Tat-HPH-Pep-Cu²⁺)は銅イオン(Cu²⁺)と同様に500 μMでNF-κB活性化に対して中程度の阻害効果を示すこと、その一方で細胞膜透過ペプチドをもたないキレーターの銅錯体(HPH-Pep-Cu²⁺)は500 μMで阻害効果を示さないことを明らかにした。本年度は、Cu²⁺やこれらの錯体が細胞膜を透過しているのかどうか、原子吸光分析により調べた。その結果、Tat-HPH-Pep-Cu²⁺やCu²⁺は細胞膜を透過し細胞内に入るが、HPH-Pep-Cu²⁺の細胞膜透過性はこれらより低いことがわかり、細胞膜透過ペプチドの効果が示された。これらの内容に関して、論文発表を行った。</p> <p>また、昨年度においては、HeLa S3細胞を用いてIL-1α刺激によるNF-κBの活性化を観察する系を立ち上げた。さらに、申請者らが開発した4-ジメチルアミノピリジン環とメルカプト基をもつキレーターMF-1やそのジスルフィドであるMF-2とMF-3がNF-κBの活性化を阻害することを見出した。本年度は、MF-2のジメチルアミノピリジン環のジメチルアミノ基を除去したMF-8を合成し、その阻害活性を調べた。その結果、MF-8もNF-κBの活性化を阻害することがわかった。さらに、MF-2がどのようなメカニズムで阻害活性をもつのか調べた。刺激後のIκBの分解およびリン酸化IκBの発現を観察する系を立ち上げ、MF-2の効果をプロテアソーム阻害剤MG-132の効果と比較した。その結果、MG-132存在下では強いリン酸化IκBのバンドとそのポリユビキチン化体と考えられるバンドが観察された。これに対してMF-2存在下ではリン酸化IκBは観察されず、IκBの分解が阻害されていた。MF-2の効果はMG-132とは異なり、プロテアソーム阻害ではないことが示された。さらに詳細なメカニズムの解明に、現在取り組んでいる。</p>	