

V-ATPase阻害剤による新規制癌機構と治療戦略

著者	大熊 勝治
著者別表示	Ohkuma Shoji
雑誌名	平成11(1999)年度 科学研究費補助金 特定領域研究 (A) 研究概要
巻	1999
ページ	2p.
発行年	2016-04-21
URL	http://doi.org/10.24517/00060765



V-ATPase阻害剤による新規制癌機構と治療戦略

Research Project

All

Project/Area Number

11140226

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas (A)

Allocation Type

Single-year Grants

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

大熊 勝治 金沢大学, 大学院・自然科学研究科, 教授 (10119563)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

染井 正徳 金沢大学, 薬学部, 教授 (20110546)

横山 謙 金沢大学, 薬学部, 助手 (70271377)

荒井 國三 金沢大学, 薬学部, 講師 (50126562)

太田 哲生 金沢大学, 医学部・附属病院, 講師 (09671290)

Project Period (FY)

1999

Project Status

Completed (Fiscal Year 1999)

Budget Amount *help

¥2,300,000 (Direct Cost: ¥2,300,000)

Fiscal Year 1999: ¥2,300,000 (Direct Cost: ¥2,300,000)

Keywords

バフィロマイシン / プロジギオシン / プロトンポンプ / アポトーシス / 突起進展 / PC12 / 細胞分化 / H⁺ / Cl⁻-シンポーター

Research Abstract

本研究では、V-ATPaseの選択的阻害剤であるバフィロマイシンと比較しつつ、H⁺/Cl⁻-シンポーターであるプロジギオシン類のプロトン輸送阻害機構と細胞増殖阻害・細胞死誘導機構、癌抑制機構を明らかにし、ひいては理想的制癌剤の開発を目指した。

その結果、(1)プロジギオシン類(タンビヤミン類を含む)は、そのH⁺/Cl⁻-シンポーター活性により各種プロトンポンプを脱共役するが、その活性発現には最低2個のピロール環の存在が必須であることが明らかになった。しかし、プロジギオシンより強力な新たなH⁺/Cl⁻-シンポーターは見い出されなかった。(2)H⁺/Cl⁻-シンポーターはリソソームのpHを上昇させ、細胞質のpHを低下させた。(3)しかし、細胞質pHの低下が細胞増殖抑制・細胞死の原因である可能性は、その作用が弱塩基で阻害されないことから否定的である。(4)バフィロマイシン同様、プロジギオシン類も神経突起伸展(NOG)・アポトーシスを誘導するが、NOG誘導とアポトーシス誘導の情報伝達経路は両反応で異なっていることが判明した。即ち、両反応とも新たなRNA及び蛋白質合成を必要とし、K-252aやA-キナーゼ非依存性、MAPキナーゼ依存性であるが、セリン-スレオニンホスファターゼ、チロシンキナーゼ、チロシンホスファターゼに非依存性である点で、アポトーシス誘導はNOG誘導と異なっている。(5)細胞死は、カスパーゼ3/9の支配下にあり、ミトコンドリアからのシトクロームc放出を伴うことが明らかとなった。(6)バフィロマイシン結合蛋白質同定用のアフィニティープローブは作成の基本条件が確立され、ジアジアリン誘導体の作成をするばかりとなった。(7)プロジギオシン類やそれ以外の

H⁺/Cl⁻-シンポーター類もヌードマウスに移植した肺癌細胞の増殖を抑制しアポトーシスを誘導した。(8)高度好熱菌V-ATPaseの再構成に成功し、ATP加水分解・プロトン輸送とATP合成との関係を明らかにした。

Report (1 results)

1999 Annual Research Report

Research Products (4 results)

All Other
All Publications

[Publications] Tetsuo Ohta: "Activated lansoprazole inhibits cancer cell adhesion to extracellular matrix components"Intern. J. Oncol.. 15(1). 33-39 (1999) ▼

[Publications] Hajime Ohtani: "Potential Role of Vacuolar H₂O₇-ATPase in Neointimal Formation in Cultured Human Saphenous Vein"J. Thorac. Cardiovasc. Sur.. (in press). (2000) ▼

[Publications] Ken Yokoyama: "V-type ATPase/synthase from Thermus thermophilus, subunit structure and operon"J. Biol. Chem.. (in press). (2000) ▼

[Publications] 大熊勝治: "細胞生物学実験法 1.細胞培養法"廣川書店. 154 (1999) ▼

URL:

Published: 1999-03-31 Modified: 2016-04-21