

講演番号：3A14a11

講演日時：3月17日 11:10～ 共通講義棟北 A14 会場

がん細胞に活性酸素種産生を誘導する化合物のスクリーニング

Screening for small-molecule inducers of reactive oxygen species

○河村 達郎^{1,2}、WILKE Julian^{1,2}、渡辺 信元^{1,3}、ZIEGLER Slava²、WALDMANN Herbert²、長田 裕之^{1,4} (1 理研 CSRS・理研-マックスプランク連携、2 マックス・プランク分子生理学研究所、3 理研 CSRS・生理活性物質探索、4 理研 CSRS・ケミカルバイオロジー)

○Tatsuro KAWAMURA^{1,2}、Julian WILKE^{1,2}、Nobumoto WATANABE^{1,3}、Slava ZIEGLER²、Herbert WALDMANN²、Hiroyuki OSADA^{1,4} (1RIKEN-MPI Joint, RIKEN CSRS, 2MPI Mol. Physiol., 3Bio-Active Comp. Discov., RIKEN CSRS, 4Chem. Biol., RIKEN CSRS)

【背景・目的】がん細胞では正常な細胞と比べて活性酸素種(Reactive Oxygen Species; ROS)の基礎レベルが高いため、さらなる酸化ストレスの誘導による細胞死誘導が1つのがん治療戦略として注目されてきた。一方、ROS は量・種類・局在に応じて細胞増殖や細胞死など様々な細胞応答を引き起こすため、細胞のレドックス制御機構や ROS の役割については未解明な点も多い。そこで本研究では、がん細胞のレドックス制御系のさらなる理解と制御を目的とし、がん細胞に ROS 産生を誘導する化合物のスクリーニングを行った。

【結果】ROS 検出試薬として CM-H₂DCFDA を用い、ヒト骨肉腫 U-2 OS 細胞の ROS レベルを測定するハイスループットなアッセイ系を構築した。そしてこのアッセイ系を用いることにより、ドイツ・マックスプランク分子生理学研究所の 186, 117 化合物のスクリーニングを行った結果、704 化合物に強い ROS 産生誘導活性を見出した。ヒットした 704 化合物が細胞内の主要な抗酸化物質であるグルタチオンのレベルに与える影響を解析したところ、一部の化合物はグルタチオン枯渇誘導活性を示し、強いグルタチオン枯渇誘導活性を有する化合物のいくつかは 4,5-dihalo-2-methylpyridazin-3-one (DHMP)あるいは 2,3,4,5(6)-tetrachloro-6(5)-methylpyridine (TCMP)を共通部分構造として有していた。これら DHMP, TCMP 含有化合物は細胞のグルタチオン枯渇、ROS 産生の誘導のみでなく、同濃度域で細胞毒性を示した。さらに、DHMP や TCMP を含む化合物は *in vitro* で酵素非存在下において還元型グルタチオンのチオール基と共有結合することを見出した。DHMP の一種である 4,5-dichloro-2-methylpyridazin-3-one や TCMP に関連した 2,3,4,5-tetrachloropyridine を含む化合物の細胞毒性の報告はあったもののその作用機序は不明であったが、本研究により DHMP, TCMP 含有化合物が還元型グルタチオンと直接結合し、グルタチオン枯渇、ROS 産生を伴う細胞死を誘導することを明らかにした。本研究で見出した DHMP あるいは TCMP 含有化合物が細胞機能解析のためのツールとなることが期待される。

reactive oxygen species, glutathione, cancer