

## 30M-am07

Coptisineの平滑筋細胞選択的増殖抑制活性の機序解析 (2)

○鈴木 裕可<sup>1</sup>, 田邊 宏樹<sup>2</sup>, 大野 高政<sup>2</sup>, 井上 誠<sup>2</sup>, 水上 元<sup>1</sup> (<sup>1</sup>名市大院薬, <sup>2</sup>愛知学院大薬)

[目的] 我々はこれまでに、黄連に含有されるイソキノリンアルカロイド coptisine が、初代血管平滑筋細胞 (VSMC) に対し、選択的細胞増殖抑制作用を示すことを明らかにしてきた。そこで今回、その作用機序を調べるために、様々な増殖因子に及ぼす影響に焦点を絞り検討した。

[方法・結果] 雄性 SD ラット (10 週齢) の大動脈から、血管平滑筋細胞を単離し、実験に用いた。Coptisine が platelet-derived growth factor (PDGF)、hepatocyte growth factor (HGF)、insulin-like growth factor (IGF-1)、fibroblast growth factor (FGF)、vascular endothelial growth factor (VEGF)、heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) の mRNA 発現量に及ぼす影響を RT-PCR 法を用いて検討したところ、coptisine は PDGF mRNA 発現を抑制し、さらに PDGF の転写を直接調節している early growth response-1 (Egr-1) の mRNA 発現を抑制していた。また、coptisine が、Egr-1 により制御を受けると報告されている multi-drug resistance 1 (MDR1) の mRNA 発現に及ぼす影響を real time-PCR 法により、タンパク質発現に及ぼす影響をウエスタンブロット法によりそれぞれ検討したところ、coptisine は MDR1 の mRNA とタンパク質、いずれの発現量も上昇させていた。しかし、RNAi を用いた実験により coptisine による VSMC MDR1 の発現上昇作用は、VSMC 増殖抑制作用には関与していなかった。

[考察] Coptisine の VSMC 増殖抑制作用の 1 つの作用点として、Egr-1、PDGF の mRNA 発現抑制作用が考えられた。今後、coptisine による MDR1 発現上昇作用の意味をも含めて、さらに詳細に coptisine の VSMC 細胞増殖抑制作用機序を検討する予定である。