

30M-am03

テネシン由来のインテグリン活性化ペプチド TNIII による血管新生阻害
○加納 沙奈美¹, 西坂 真悠¹, 島村 真理子², 深井 文雄¹ (¹東京理大院薬, ²都臨床研)

【目的】創傷治癒過程や腫瘍増殖に必須の過程である血管新生においては、血管内皮細胞の組織内への移動と増殖が律速段階となる。当研究室では、テネシン (TN)-C 由来のペプチド TNIII が、1 インテグリン活性化作用に基づいて、ヒト皮膚微小血管内皮細胞 (HDMEC) の移動、増殖を抑制することを明らかにしてきた。本研究では、ペプチド TNIII の作用発現のシグナル伝達機構を解明すると共に、本ペプチドが実際の血管新生に及ぼす作用を解析した。

【方法・結果・考察】TNIII による HDMEC 増殖抑制について、細胞周期関連シグナル分子の活性化動態をウエスタンブロットにより解析した結果、TNIII は Rb のリン酸化及び cyclin D の発現を抑制することが明らかとなった。また、TNIII はインテグリン直下のシグナル分子である FAK (Tyr925) のリン酸化抑制を介して、Ras/MAPK 経路の活性化を抑制することが示された。したがって、TNIII は FAK の活性化阻害に基づき、Ras/MAPK 経路活性化及び細胞周期の進行を抑制することが示された。さらに、TNIII が濃度依存的に活性酸素種 (ROS) の産生を促進すること、抗酸化物質 N-acetylcysteine が TNIII による HDMEC の増殖抑制および増殖関連シグナル抑制をブロックすることが明らかとなった。以上より、TNIII によって産生された ROS がプロテインチロシンホスファターゼの活性を阻害し、FAK (Tyr925) のリン酸化に必要な Src の活性化を阻害した可能性が推測された。一方、もう一つの律速段階である移動に関しては、TNIII は Rac の活性化を抑制し、細胞移動先端にみられるラメリポディアの形成を阻害することが示された。さらに、鶏卵漿尿膜法 (CAM 法) により、TNIII が濃度依存的に血管新生を阻害することが確認され、TNIII の血管新生抑制薬剤としての可能性が示唆された。