

## 27Zn-am07

新規タモキシフェン類縁体リダイフェンB誘導アポトーシスにおけるミトコンドリアの関与

○長原 礼宗<sup>1</sup>, 野口 陽平<sup>1</sup>, 椎名 勇<sup>2</sup>, 中田 健也<sup>2</sup>, 池北 雅彦<sup>3</sup> (1東京電大理工, <sup>2</sup>東京理大理, <sup>3</sup>東京理大理工)

【目的】タモキシフェンは、エストロゲン受容体に結合し、エストロゲンの結合を阻害することによりアポトーシスを誘導させるため、これまでに抗癌剤としてよく利用されてきた。これまでに我々は、新規なタモキシフェンの類縁体、リダイフェン-B (RID-B) を合成し、RID-B がエストロゲン受容体の存在しない細胞においてもアポトーシスを誘導することを明らかにした。今回は、RID-B によるエストロゲン受容体非特異的なアポトーシス誘導機構を検討した。

【方法】エストロゲン受容体を持たないヒト白血病細胞 Jurkat をモデルに用いた。細胞内の NADH 量を測定する手段としては WST-8 法を用い、細胞増殖抑制能を検討した。また、DNA の断片化をアガロースゲル電気泳動により、およびカスパーゼ活性の変化を、発色基質を用いた測定をすることによりアポトーシスの指標とした。ミトコンドリア傷害の確認には膜電位を、JC-1 色素を用いることで定量評価した。

【結果・考察】RID-B はエストロゲン受容体の存在しない Jurkat 細胞に対し、アポトーシスを誘導し、それはカスパーゼ-3、-8、-9 の活性上昇を伴っていた。カスパーゼ-3 の阻害剤を添加したところ、DNA の断片化は抑えられたが、カスパーゼ-9 の活性は低下しなかったことから、RID-B 誘導アポトーシスにはカスパーゼ活性が必須であり、このカスパーゼの活性化にはミトコンドリアの関与が考えられた。RID-B によりミトコンドリア膜電位の低下が優位に確認され、また bcl-2 の強制発現により膜電位の添加を抑制させると RID-B のアポトーシスが抑えられたことから、RID-B 誘導アポトーシスにはミトコンドリアが関与していることが示唆された。