

27N-am10

タモキシフェン誘導体による血管新生メカニズムの解析

○猪又 健太郎¹, 北島 優美¹, 青山 佳代子², 宮本 知実², 中田 健也²,
長原 礼宗⁴, 船津 修^{1,3}, 森田 明典¹, 峯木 茂¹, 椎名 勇², 池北 雅彦^{1,3} (¹東京理
大理工, ²東京理大理工, ³東京理大ゲノム創薬研セ, ⁴東京電大理工)

【目的】血管新生は癌の転移・浸潤などに深く関与しているとされるが、未だその分子機構は未解明な点が多い。リダイフェンはタモキシフェンを基にした合成類縁体群であり、血管新生の分子機構を明らかにすると共に新規血管新生抑制候補分子として注目している。今回我々は、血管内皮細胞を用い、合成類縁体の一つであるリダイフェンDの血管新生抑制活性とその作用メカニズムを解析した。

【方法】ウシ頸動脈内皮細胞 (BAEC) 及びマウス血管内皮モデル細胞株 (MSS31) を用いて以下の実験を行った。1) MTT Assay 及び色素排除法による細胞の生存への影響の検討、2) 傷つけアッセイによる細胞遊走の検定。3) また、ビオチン標識リダイフェンDと細胞抽出液を作用させたものをストレプトアビジン固定化セファロースで分離・精製し、ビオチン標識リダイフェンDの細胞内標的分子をMALDI-TOF-MSで解析した。

【結果・考察】1) リダイフェンD、ビオチン標識リダイフェンD共に添加48時間後において細胞の生存に有意な影響を与えなかった。2) リダイフェンDは同濃度のタモキシフェンと比較し、より効果的に細胞の遊走を阻害した。3) MALDI-TOF-MSの結果、BAECにおいてPAI-RBP1とL-CaDが標的候補分子として同定された。以上より、リダイフェンDは細胞に障害を殆ど与えることなく血管内皮細胞の遊走を抑制し、また、その調節は主にL-CaDが仲介しているという可能性が示唆された。また、PAI-RBP1も標的候補分子の一つであることから、血管新生における基底膜の分解にもリダイフェンDが関与するのではないかと考えられる。