

# 27P-am235

VEGF 阻害剤 AAL993 による HIF-1 活性化抑制とその作用機序

○潘 鉉承<sup>1</sup>, 宇野 正治<sup>1</sup>, 中村 浩之<sup>1</sup>(<sup>1</sup>学習院大理)

【目的】低酸素誘導性転写因子 HIF (Hypoxia-inducible factor) は、低酸素条件下で安定化され血管新生誘導因子である血管内皮増殖因子 (VEGF) 及び血小板由来増殖因子 (PDGF) を産生し、がん細胞の増殖や転移を促進する作用があり、がん分子標的として近年注目されている。そこで HIF 阻害剤開発の一環として本研究では、VEGF 受容体 (VEGFR) 阻害剤である AAL993/ZK260253 による HIF 活性化抑制作用及びその作用機序について解析した。

【方法】ヒト子宮がん細胞 HeLa を低酸素 (1% O<sub>2</sub>) 条件下で培養後、細胞内各種蛋白のレベルを Western blot 法により、HIF-1 $\alpha$  及び VEGF mRNA レベルを RT-PCR 法により検出した。また、HIF の転写活性は HRE-Luc を安定発現させた HEK293 細胞を用いてレポーターアッセイにより、培養液上清中の VEGF の量を ELISA 法により測定した。さらに、HIF-1 $\alpha$  の細胞内局在を蛍光免疫染色法により解析した。

【結果・考察】低酸素条件下で AAL993 は HIF-1 $\alpha$  レベルの亢進を濃度依存的に抑制した。また、AAL993 は低酸素による HIF の転写活性化を阻害し、VEGF 産生を抑制した。さらに、AAL993 は低酸素による HIF-1 $\alpha$  の分解経路を影響せず HIF-1 $\alpha$  mRNA のレベルを低下することにより HIF-1 $\alpha$  の発現を抑制した。このような AAL993 の HIF-1 $\alpha$  の発現抑制作用には ERK の活性化抑制が大きく関与しており、VEGFR の非依存的な作用であることが分かった。これらの結果から、AAL993 は VEGFR の阻害作用だけでなく、低酸素による HIF-1 $\alpha$  の活性化経路を抑制することにより血管新生を抑制する作用があることが示唆された。