

31E20-am02S

血管内皮細胞の Nrf2 およびメタロチオネインの発現を誘導するハイブリッド分子
○藤江 智也¹, 中 寛史², 立浪 忠志³, 山本 千夏⁴, 廣岡 孝志¹, 安池 修之⁴,
新開 泰弘⁵, 熊谷 嘉人⁵, 内山 真伸⁶, 鍛冶 利幸¹ (¹東京理大薬, ²名大物国セ,
³名大院理, ⁴北陸大薬, ⁵筑波大院人間総合科学, ⁶東大院薬)

【目的】有機化合物に金属を組み込んだハイブリッド分子は無機化合物と有機化合物の両方の特性を併せ持つ。これらハイブリッド分子は創薬のシード/リード化合物として、また研究のツールとしての活用が期待されている。本研究では、金属錯体ライブラリー（15 化合物）から、有害金属や酸化ストレスに対する防御機構を担う Nrf2 およびメタロチオネインの発現を誘導する金属錯体を探索した。

【方法】コンフルエントの培養ウシ大動脈内皮細胞を金属錯体で処理し、Nrf2の発現についてウエスタンブロット法によりスクリーニングした。有望化合物については、Nrf2の下流防御因子HO-1, NQO1および γ -GCSの発現ならびにメタロチオネインの誘導について調べた。細胞内金属量をICP-MSで定量した。形態学的観察により細胞傷害性を評価した。

【結果および考察】スクリーニングの結果、銅錯体Cu10 (図1) が細胞傷害性を示すことなくNrf2の発現を強力に高めることが分かった。Cu10は用量および時間依存的にNrf2を活性化し、HO-1, NQO1, γ -GCS_Lの発現を高めた。このとき、メタロチオネインmRNAおよびタンパク質の発現上昇も認められた。Cu10によるNrf2の発現上昇は代表的なNrf2活性化物質であるスルフォラファンよりも強力であり、硫酸銅、配位子単独ならびにCu10と同じ配位子を持つ亜鉛および鉄錯体には認められないものであった。これらの錯体分子で処理したとき、細胞内の銅の蓄積はCu10によって増加したが、亜鉛および鉄の蓄積に変化は認められなかった。以上より、Cu10は、錯体分子の形成によって細胞内に高く蓄積し、毒性を示すことなく強力にNrf2を活性化し、同時にメタロチオネインを誘導するハイブリッド分子であることが示された。

