

29R-am09

心機能改善効果を持つ Nobiletin ターゲット分子の探索

○五十井 愛美¹, 砂川 陽一^{1,3}, 富野 翠¹, 和田 啓道³, 村上 明⁴, 浅川 倫宏², 橋本 正⁵, 刀坂 泰史¹, 鈴木 秀敏¹, 島津 章³, 藤田 正俊⁶, 長谷川 浩二³, 菅 敏幸², 森本 達也¹(¹静岡県大薬・分子病態学, ²静岡県大薬・医薬品製造化学, ³京都医療セ, ⁴京大院農, ⁵セラバリュース, ⁶宇治病院)

【目的】心筋細胞肥大は心不全発症の危険因子であり、この問題を解決することは臨床上極めて重要である。我々は近年様々な生理活性を有することが報告され、機能性物質として注目されている柑橘類果皮成分 Nobiletin が、培養心筋細胞において心筋細胞肥大を抑制し、心筋梗塞モデルラットの心不全の進行を改善することを見出した。しかし、Nobiletin の作用機構は未だ明らかではない。そこで本研究では、Nobiletin の心筋細胞肥大抑制機構を解明するために、ラット心臓抽出蛋白質画分から Nobiletin 結合蛋白質を同定することを目的とした。

【方法】雌性成人 SD ラット心臓組織をホモジナイズして抽出した蛋白質画分に、Biotin 標識 Nobiletin (4 μ M) 又は Biotin (4 μ M, negative control) を加え混和した。続いてこれらを Streptavidin Sepharose に結合後、洗浄することで Biotin 標識 Nobiletin に結合する蛋白質を精製した。得られた蛋白質を SDS-PAGE にて分離してバンドを確認した後、LC/LC-MS/MS 解析を行い、蛋白質を同定した。

【結果】LC/LC-MS/MS 解析により、同定された Biotin 標識 Nobiletin 結合蛋白質から Biotin 結合蛋白質を除くことで、166 個の新規 Nobiletin 結合蛋白質を見出した。この中には、細胞の分化・分裂の制御や細胞保護作用が報告されている分子シャペロン蛋白質 Heat Shock Protein Family、ヒストン脱アセチル化酵素、心肥大反応を制御する転写因子、脂質代謝関連蛋白質などが含まれていた。

【考察】今回、心臓蛋白質画分から新規 Nobiletin 結合蛋白質として 166 個の蛋白質を同定した。この結果から、これらの蛋白質と Nobiletin の心筋細胞肥大抑制効果を詳細に解析することで、Nobiletin の作用機構の解明に繋がる可能性が示された。