

30amC-270S

南米原生植物 *Pterogyne nitens* 由来グアニジンアルカロイド nitensidine A は破骨細胞傷害活性を示す。

○村瀬 隼人¹, 田島 靖浩¹, 佐竹 一紘¹, 三谷 勇仁¹, 中川 大¹, 石川 智久², Luis Octavio REGASINI³, Vanderlan da Silva BOLZANI³, Gert FRICKER⁴, Thomas EFFERTH⁵(¹中部大応用生物, ²理研オミックス基盤研究領域, ³Institute of Chemistry, San Paulo State University, ⁴Institute of Pharmacy and Molecular Biotechnology, University of Heidelberg, ⁵Institute of Pharmacy and Biochemistry, University of Mantz)

【目的】破骨細胞は、骨を溶解することによって骨の健康状態を制御する多核の巨細胞である。過剰な骨の溶解は、骨の脆弱化を導き、骨折のリスクを高めるので、我々は、破骨細胞による過剰な骨の溶解を抑制できる化合物を探索している。本研究では、南米原産植物 *Pterogyne nitens* に由来するグアニジンアルカロイドを用いて、破骨細胞にたいするその影響を解析した。

【方法】 ddY マウス(オス、6~9 週齢) の大腿骨と脛骨から採取した骨髓細胞($1-1.5 \times 10^7$ cells/dish) を Leukoprol (4000 U/ml)、GST-RANKL (100 ng/ml)、TGF- β_1 (1 ng/ml) 存在下で 3 日間培養し、単核破骨細胞を調製した。そして、この単核破骨細胞(3×10^4 cells/well) を 96-well half-area culture plate 上でさらに 24 時間培養し、多核破骨細胞を調製した。グアニジンアルカロイドの影響は、多核破骨細胞をグアニジンアルカロイド存在下で 24 時間培養し、培養系に存在する多核破骨細胞の数を計測することによって評価した。

【結果および考察】4 種のグアニジンアルカロイド(galegine, nitensidine A, pterogynidine, pterogynine) と 2 種の合成グアニジンアルカロイド類縁体 (nitensidine AT, nitensidine AU) を用いて評価を行った結果、脂肪族側鎖が最も長い nitensidine A が最も低濃度で作用した ($IC_{50} = 0.93 \mu M$)。また、nitensidine A のイミノ基の窒素原子を硫黄原子 (nitensidine AT) あるいは酸素原子 (nitensidine AU) に置換すると、多核破骨細胞死を誘導する活性が顕著に低下した。これらの結果は、グアニジンのイミノ基およびそのアミノ基に付加された脂肪族側鎖の数と長さがグアニジンアルカロイドの多核破骨細胞に対する傷害活性を規定することを示唆する。