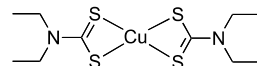


○藤江 智也<sup>1</sup>, 中 寛史<sup>2,3</sup>, 立浪 忠志<sup>4</sup>, 山本 千夏<sup>2,5</sup>, 廣岡 孝志<sup>1</sup>, 安池 修之<sup>2,5</sup>,  
 新聞 泰弘<sup>6</sup>, 熊谷 嘉人<sup>6</sup>, 内山 真伸<sup>2,7</sup>, 鍛冶 利幸<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京理大薬, <sup>2</sup>東京理大総研 BOM, <sup>3</sup>名大物国セ, <sup>4</sup>名大院理, <sup>5</sup>北陸大薬, <sup>6</sup>筑波大院人間総合科学, <sup>7</sup>東大院薬

有機-無機ハイブリッド分子は有機化合物に金属を導入した構造から、分子構造と金属の相互の活性制御が可能である。そのため純粋な有機化合物ではなし得ない新たな生物活性と、それに基づく創薬のリード/リード化合物、および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、血管内皮細胞において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。スクリーニングの結果、銅錯体 Cu10 が細胞傷害性を示すことなく Nrf2 を活性化することが分かった。この活性化は濃度および時間依存的であり、下流防御因子（HO-1,  $\gamma$ -GCS<sub>L</sub>, NQO1）の発現上昇を伴っていた。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、硫酸銅および配位子単独では起こらず、銅を亜鉛または鉄で置換すると消失した。これらの錯体分子で処理したとき、Cu10 により細胞内の銅の蓄積は増加したが、亜鉛および鉄の蓄積に変化は認められなかった。一方、Cu10 によりメタロチオネイン mRNA およびタンパク質の発現が上昇した。このメタロチオネインの誘導は、Nrf2 をノックダウンしたとき有意に抑制された。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、Nrf2 を活性化し、それによって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。Cu10 は、メタロチオネインの誘導機構の解析ツールとして有用であると考えられる。



Cu10