

21N-am05

チューブリン結合性キナゾリン化合物の細胞周期 M 期阻害活性の解析

○澤田 潤一¹, 石井 浩介¹, 鈴木 由美子², 松野 研司³, 浅井 章良¹(¹静岡県大薬,²上智大理工,³工学院大先進工)

【目的】チューブリンに結合し細胞周期を M 期で停止させる低分子化合物は抗がん剤のリード化合物として期待される。我々はこれまでにチューブリンのコルヒチン結合部位に結合しチューブリンの重合を阻害するキナゾリン化合物を見出してきた。細胞周期 M 期の進行阻害が予想されるものの、この化合物の細胞への影響は十分に検討されていない。本研究では、このキナゾリン化合物の細胞周期 M 期への影響を明らかにし、その作用機序の解明を目指した。

【方法】チューブリンのコルヒチン結合部位に結合する低分子化合物は微小管形成を阻害することで紡錘体形成を妨げ、細胞周期を M 期で停止させることが知られている。キナゾリン化合物が誘導する HeLa 細胞の M 期表現型をコルヒチンと比較することで、微小管に与える影響を解析した。また、蛍光特性を有したキナゾリン誘導体を用いて G2/M 期における化合物の細胞内分布を観察することで、細胞内における化合物の標的部位を検討した。

【結果および考察】細胞周期を M 期で停止させるのに十分な濃度においてでも、キナゾリン化合物を処理した細胞内には微小管を有した異常な紡錘体が観察された。その微小管は中心体とは結合しておらず、キネトコアに結合していた。M 期停止活性を示す濃度は、微小管の喪失に必要な濃度よりもむしろ中心体の分離を阻害する濃度と一致していた。また、蛍光性キナゾリン誘導体は、M 期に入る直前において中心体周辺に分布することが観察された。これらの結果は、このキナゾリン化合物が M 期初期に起こる中心体成熟を阻害することで異常な紡錘体形成を誘導し M 期停止を引き起こしている可能性を示している。今後の研究では、この化合物の細胞内標的分子を特定することが望まれる。