

1 プログラム細胞死paraptosisの解明と抗がん剤の開発

青木 伸

【目的】プログラムされた細胞死 (Programmed Cell Death : PCD) は、固体の生命維持のために遺伝子によって制御された細胞死であり、発生時の形態形成や恒常性維持、がん、自己免疫疾患、ウイルス感染症等と密接に関わっている。従来、細胞死は「PCD としてのカスパーゼ依存性 apoptosis」と「受動的な死=necrosis」に分類されていたが、最近 necroptosis、autophagic cell death、paraptosis など多様な PCD 様式が明らかになり (下図)、それらを利用するがん治療の可能性が指摘されている。例えば、アポトーシス耐性を獲得したがん細胞の細胞死を誘導するためには、異なる PCD を誘起する薬剤が必要不可欠であると考えられる。paraptosis は近年発見された PCD の一つであり、ルテニウムおよびイリジウム (Ir) などの金属錯体や天然由来の化合物も、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇や小胞体とミトコンドリアの液胞化を伴う paraptosis を誘導することが報告されている。筆者らは、Ir 錯体の代表的な例である Ir (tpy)₃

(1) tpy (=2-(4'-tolyl) pyridine) にペプチドを導入した Ir complex-peptide hybrids (IPHs) (下図の 2、3) が Jurkat 細胞の paraptosis を誘導することを発見した。本研究では、IPHs や、paraptosis を誘導する天然物 (celastrol、hesperidine) が共通のシグナル伝達分子を活性化すると仮定して、ターゲット分子の探索と同定を行い、paraptosis の分子機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】1. IPHs による Jurkat 細胞の paraptosis 誘導と細胞形態変化、細胞内器官への影響、celastrol との比較。2. 細胞内器官内のカルシウムイオン濃度変化の測定。3. IPHs によって誘導される paraptosis の機構解析と autophagy との関連。

【結果】本研究の結果から、IPHs と celastrol が異なる細胞内シグナル伝達経路を活性化して Jurkat 細胞の paraptosis を誘導することが強く示唆された。そして、i) IPHs は数時間単位で paraptosis を誘導するが、celastrol は約一日必要とすること、ii) 死細胞の透過型電子顕微鏡 (tunneling electron microscopy : TEM) 画像から、paraptosis の特徴的な現象であると報告されている細胞内器官の液胞化が誘導させること、iii) IPHs はカルモジュリンまたはカルモジュリンの Ca^{2+} 錯体に結合すること、iv) IPHs は最初に細胞膜へ移行し、その後ミトコンドリアへ移行すること、v) IPHs はリソソームと小胞体の液胞化を誘導するが、celastrol はリソソームの液胞化を誘導すること、vi) IPHs は小胞体からミトコンドリアへの Ca^{2+} 輸送を促進し、ミトコンドリア膜電位を低下させること、それに対して celastrol は細胞質内の Ca^{2+} 濃度を上昇させるが、ミトコンドリア内の Ca^{2+} 濃度とミトコンドリア膜電位には影響しないこと、vii) IPHs は、前記の vi と前後して小胞体ストレスを誘導することが明らかになった。また、IPHs による paraptosis 誘導は autophagy 様現象を伴うが、autophagy は paraptosis に付随して起きた現象であることが示唆された。同時に、Ir 錯体部分を有機分子に置き換えた分子の合成にも成功しており、IPHs と同様のメカニズムで、IPHs よりも強い抗がん活性を有することが示唆されている。今後は、カルモジュリンとの相互作用や、ミトコンドリアと小胞体の接合および膜融合に関与する分子などに着目して詳細な解析を行い、新たな抗がん剤の開発へ展開する予定である。

様々なプログラム細胞死 (PCD) のタイプと paraptosis を誘導するイリジウム錯体-ペプチドハイブリッド

