

氏名

寺島 嗣明

フラボピリドール (FP) は、インドの薬用植物の樹皮から抽出合成された合成フラボノイドの一つである。FP はサイクリン依存性キナーゼ阻害薬であり、特にサイクリン依存性キナーゼ 1、2、4、7、9 を阻害し、抗腫瘍作用を示す。慢性 B 細胞性白血病に対する治療薬として承認されている。FP は抗腫瘍作用以外にも各種生物活性をもっている可能性がある。

血管内皮細胞は誘導型一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (iNOS) を発現し、大量の NO を産生する。NO は血管拡張作用を持つばかりでなく、免疫系の主要な細胞傷害メディエーターでもある。インターフェロン- γ (以下 IFN- γ) は血管内皮細胞に働き、JAK/STAT シグナル経路の活性化を引き起こし、iNOS の発現を導き、大量の NO を産生する。

今回、FP が血管内皮細胞における IFN- γ 誘導 NO 産生にどのように影響するか検討し、その詳細な分子機構を調べた。

方法として、END-D マウス血管内皮細胞を用いて、IFN- γ を作用させ、iNOS を誘導し、NO を産生させた。シグナル分子の活性化は免疫ブロット法、RNA 解析は PCR 法、細胞表面抗原の解析にはフローサイトメトリーを用いた。

その結果、END-D 細胞に細胞毒性を示さない FP 濃度で、IFN- γ 誘導 NO 産生を有意に抑制した。FP は、iNOS 蛋白、mRNA 発現を抑制することによって IFN- γ 誘導 NO 産生を抑制した。FP は IFN- γ シグナルの STAT-1 の活性化を抑制し、さらに、STAT-1 下流の interferon-regulatory factor (IRF-1) も抑制した。しかしながら、FP は STAT1 を活性化する JAK1 には影響を及ぼさなかった。また、FP は END-D 細胞の細胞表面にある IFN- γ 受容体の発現にも影響を及ぼさなかった。

以上のことから、FP が IFN- γ 誘導 NO 産生を抑制することが明らかとなった。その抑制メカニズムは、IFN- γ の受容体の発現抑制でもなく、JAK 1 の不活性化でもなく、STAT1 活性化の選択的抑制であった。このことは、FP がさまざまな腫瘍細胞の STAT3 に対する阻害剤として報告されていることとよく合致する。

さらに、FP は IFN- γ 誘導 NO 産生を抑制することによって抗炎症作用を示し、免疫抑制作用を示す可能性も示唆された。FP によって血管内皮細胞の NO 産生が制御できれば、血管拡張や血管内皮細胞傷害も制御できる可能性もある。今回、抗癌剤である FP が抗腫瘍作用ばかりでなく、多様な生物活性を示すことが明らかになった。