

業績紹介：ハイブリッドリポソームのヒト大腸がん細胞に対する細胞周期停止と
アポトーシス誘導

上岡龍一

(崇城大応用生命科学・A03 計画研究代表者)

論文題目："Remarkable inhibitory effects of hybrid liposomes on growth of human colon cancer cells through induction of cell cycle arrest along with apoptosis"

著者：Yuji Komizu, Hidetsugu Ueoka, Koichi Goto, Ryuichi Ueoka

雑誌巻号：Int. J. Nanomedicine, 2011, 1913-1920 (2011)

ハイブリッドリポソーム(HL)[1]は、リン脂質とミセル系界面活性剤を緩衝水溶液中で超音波処理することにより調製でき、HL 自身がアポトーシス誘導型の制がん効果を示すこと、その制がんメカニズムに“HLの揺らぎ(流動性)”や“がん細胞膜の揺らぎ”が重要であることを報告している[2]。HL は、種々のがん細胞にアポトーシスを誘導しており、例えば、肺がん、胃がん、大腸がん、肝臓がんなどで明らかになっている。

一方、HL の制がん機構における細胞周期への影響についてはほとんど分かっていない[3]。そこで本論文では、HL の大腸がん細胞に対するアポトーシス誘導および細胞周期について検討し、以下のような知見が得られた。

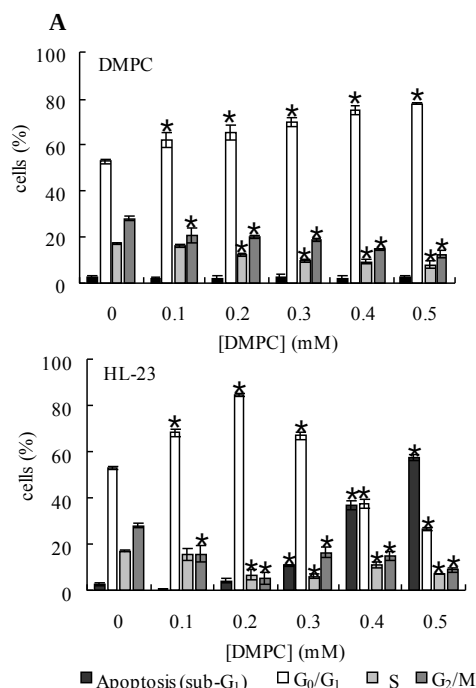
In vitro での細胞増殖抑制試験から、HL-n(DMPC/ $C_{12}(EO)_n$; n=21, 23, 25)は、ヒト大腸がん(HCT116)細胞に対して、濃度依存的に細胞増殖を抑制した。HL-n の50%細胞増殖抑制濃度(IC₅₀)は、DMPC 単一リポソームの約 1/2 であった。HL-n は、HCT116 細胞の増殖を顕著に抑制することが分かった。

次に、細胞死の解析(Annexin V binding assay および TUNEL assay)に関し、HL-n は、HCT116 細胞に対して、アポトーシスを誘導することを明らかにした。

さらに、細胞周期の解析より、HL-n は、低濃度条件(IC₅₀ 値付近の 200 μ M)で、細胞周期の G₀/G₁ 期で停止を誘導し、高濃度濃条件(IC₅₀ 値以上)で、アポトーシスを誘導することを明らかにした(図)。しかし、DMPC 単一リポソームでは、G₀/G₁ 期での細胞周期の停止が認められたものの細胞死は観測されなかった(図)。一方、G₀/G₁ 期で細胞周期を停止するメカニズムに関し、

G₁からS期への移行のチェックポイントで重要な働きをする p21^{WAF1/Cip1} タンパク質の関与について検討した。その結果、HL-23 処理した HCT116 細胞において p21 タンパク質の有意な増加が明らかになった。HL による G₁/G₀ arrest に CDK (Cyclin-dependent kinase) のインヒビターである p21 の関与が示唆された。

以上のことより、“がん細胞膜の揺らぎをターゲットとするハイブリッドリポソームのがん抑制メカニズムへの細胞周期停止の関与”を初めて明らかにした。



B

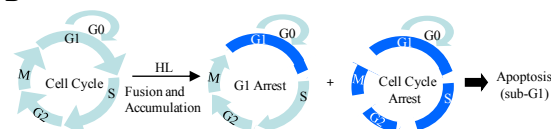


図 ハイブリッドリポソームの大腸がん細胞に対する G₀/G₁ arrest およびアポトーシス誘導

*p < 0.05 vs. control

参考文献

- [1] R. Ueoka et al., J. Am. Chem. Soc., **110**, 1588-1595 (1988).
- [2] R. Ueoka et al., Curr. Pharm. Des. **17**, 1709-1719 (2011).
- [3] T. Towata et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., **20**, 3680-3682 (2010).

シンポジウム報告 第 49 回日本生物物理学会年会

竹内 恒

(産総研・A03 公募研究代表者)

林久美子

(東北大・A01 公募研究代表者)

2011 年 9 月 16 日-18 日、第 49 回日本生物物理学会年会が兵庫県立大学・姫路書写キャンパスで開催されました。年会 2 日目 (9:00-11:30) に行われた本新学術領域研究共催のシンポジウム「生命の揺らぎを探る新たなアプローチ: New approaches for probing biomolecular fluctuations」について報告させていただきます。本シンポジウムは、加藤晃一先生 (岡崎統合バイオ)、芳坂貴弘先生 (北陸先端大) により企画されました。本シンポジウムにおいて、本新学術領域研究に属する若手研究者の活躍をアピールするため座長が募集され、私たち (竹内恒・林久美子) が一部講演について座長を務めさせていただきました。以下に講演者と講演題目をまとめさせていただきます (敬称略)。

1. 加藤晃一 (岡崎統合バイオ・A01 計画研究代表者)
ユビキチン-プロテアソームシステムにおけるオリゴマータンパク質の構造揺らぎ
2. 高橋聡 (東北大・A01 公募研究代表者)
ライン型共焦点顕微鏡によるタンパク質フォールディングや基質結合過程のサブミリ秒ダイナミクス
3. 新井宗仁 (東大・A02 公募研究代表者)
系統的アミノ酸置換によるタンパク質の揺らぎ問題への挑戦
4. 出羽毅久 (名古屋工大・A03 公募研究代表者)
脂質・DNA 複合体の動的構造と細胞内核酸送達能
5. 林重彦 (京大・A03 公募研究代表者)
QM/MM reweighting 自由エネルギー SCF 法による酵素反応分子機構の解析
6. 西村千秋 (帝京平成大・A01 公募研究代表者)
天然揺らぎ構造の蛋白質折りたたみへの関与
7. 芳坂貴弘 (北陸先端大・A02 計画研究代表者)
タンパク質の揺らぎ研究への非天然アミノ酸導入技術の応用

竹内: 「揺らぎ」をテーマにした本シンポジウムの座長を務めさせていただき、この難しい問題に取り組むためには最先端の技術革新が求められることを改めて痛感するとともに、幅広い分野の研究者が一堂に会するこの本新学術領域研究の意義を再認識することができたように思います。本シンポジウムを成功に導いていただいた、オーガナイザー、講演者、参加者の方々に感謝するとともに、このような機会を与えていただいたことに深く感謝いたします。

林: 200 名ほどを収容できる会場は立ち見が出るほど盛況で、雰囲気の良いシンポジウムでした。英語での質疑応答にも関わらず、質問が絶えないことに驚きました。シンポジウム座長は若手研究者にとって必要な経験。一部座長を若手が行うという新しい試みは是非、今後も続けてほしいと思いました。



学会開催地である姫路のランドマーク。姫路城 (現在は保存修理中なので修理前)



兵庫県立大学・姫路書写キャンパス



日本物理学会 2011 年秋季大会領域 12 シンポジウム報告 生命現象に関与する構造変化を俯瞰する

伊野部智由

(富山大先端ライフサイエンス若手育成拠点・A03 公募研究代表者)

西村千秋

(帝京平成大薬・A01 公募研究代表者)

濱田大三

(神戸大医・A03 公募研究代表者)

榎 互介

(名大理・A03 公募研究 (代表 濱田大三) 連携研究者)

水口峰之

(富山大薬・A02 公募研究代表者)

2011 年 9 月 21 日から 24 日に富山大学にて開催された日本物理学会 2011 年秋季大会において、標記のシンポジウムが開催されました。

本シンポジウムは、日本物理学会の領域 12 (ソフトマター物理・化学物理・生物物理) が主宰するシンポジウムであり、同領域の運営委員である榎互介 (名大理・A03 公募研究 (代表 濱田大三) 連携研究者) のオーガナイズによるもので、そのテーマは、生物システムにおける階層性・秩序構造を維持する生体分子における階層的構造変化を捉え、その背景にある「機構」「原理」を見いだすことを目的として、蛋白質、生体膜における構造変化 (揺らぎ) を俯瞰するというものです。

以下に示すように、オーガナイザーの榎による趣旨説明に引き続き、7 つの講演が行われました。

1. 趣旨説明 榎 互介 (名大理・A03 公募研究 (代表 濱田大三) 連携研究者)
2. 分子内ダイナミクスがもたらす、高次分子間相互作用の制御 濱田大三 (神戸大医・A03 公募研究代表者)
3. 生体膜の曲率を制御・感知する分子機構 伊藤俊樹 (神戸大医)
4. 散乱法による脂質・蛋白質系の階層構造と機能解析 平井光博 (群馬大工)

5. アミロイドの構造多形とその生理的影響 田中元雅 (理研脳)

6. プロテアソームによる蛋白質アンフォールディングと分解: その初期過程 伊野部智由 (富山大先端ライフサイエンス若手育成拠点・A03 公募研究代表者)

7. 天然変性蛋白質 PQBP-1 の動的な構造変化 水口峰之 (富山大薬・A02 公募研究代表者)

8. NMR で見たアポミオグロビンの過渡的折りたたみ中間体の構築原理 西村千秋 (帝京平成大薬・A01 公募研究代表者)

このシンポジウムでは、実験系の研究者による発表のみが行われました。しかしながら、恐らく、理論系研究者にとっても、十分に魅力ある話題が提供されたと思います。それぞれの講演テーマは「蛋白質の分子間相互作用」「フォールディング」「ミスフォールディング」「アンフォールディングと分解制御」「膜形態制御」という、様々なジャンルの生命現象に対する研究とそれらを見出すための独特の研究手法を織り交ぜた、多岐に富んだ内容でした。しかしながら、全ての異なる生命現象において、生体分子の「柔らかさ」や「揺らぎ」が関与しているという共通の性質が、さらにクローズアップされた会であったと感じます。

なお、今回のシンポジウムは、本新学術領域については、一切、考慮せずに企画されたものであり、シンポジウムの題名にも「揺らぎ」という言葉は出て来ません。それに関わらず、最終的に選ばれた講演者のほとんどが、本学術領域に関連していたことは、誠に興味深い出来事です。

このように日本物理学会大会は、毎年、春と秋の 2 回開催され、その中で、揺らぎ新学術メンバーにとって、魅力的な発表が行われていますので、機会がありましたら、是非参加していただくことをお勧めいたします。また、特に日本生物物理学会会員の場合、生物物理分野を含む領域 12 で物理学会会員と同等の立場で発表することが出来ますので、一度、その雰囲気を体験していただきたいと思います。