

空胞系プロトンポンプ阻害剤を用いたプロトン輸送機構と分化・細胞死誘導機構の解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-06-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Ohkuma, Shoji メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00066170

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



空胞系プロトンポンプ阻害剤を用いたプロトン輸送機構と分化・細胞死誘導機構の解析

Research Project

All

Project/Area Number

08672505

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research (C)

Allocation Type

Single-year Grants

Section

一般

Research Field

Biological pharmacy

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

大熊 勝治 金沢大学, 薬学部, 教授 (10119563)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

横山 謙 金沢大学, 薬学部, 助手 (70271377)

荒井 國三 金沢大学, 薬学部, 助手 (50126562)

清水 栄 金沢大学, 薬学部, 助教授 (10110545)

Project Period (FY)

1996

Project Status

Completed (Fiscal Year 1996)

Budget Amount *help

¥2,100,000 (Direct Cost: ¥2,100,000)

Fiscal Year 1996: ¥2,100,000 (Direct Cost: ¥2,100,000)

Keywords

バフィロマイシン / プロトンポンプ / PC12 / アポトーシス / ATPase / プロジギオシン / 増殖阻害 / 塩化アンモニウム

Research Abstract

我々は、空胞系酸性顆粒が細胞の増殖と分化に対して如何なる寄与をしているかについて、選択的阻害剤を利用して検討してきた。本研究においては、特に bafilomycin A1 に代表される空胞系プロトンポンプ阻害剤による、細胞増殖阻害機構と細胞分化誘導・アポトーシス誘導機構を明らかにするとともに、bafilomycin A1 によるプロトン輸送阻害機構の解明を目指した。

現在までのところ、これら増殖阻害・細胞分化誘導・アポトーシス誘導の各反応は極めて類似しているが、細胞分化にはリソソームのpHは恐らく関与しない点で、増殖阻害とは異なっていることが判明した。今回、アポトーシス誘導における細胞内pHの関与について検討したところ、細胞質pH・リソソーム内pHとともに、bafilomycin A1 によるアポトーシス誘導に直接関係しないことが判明した。すなわち、同じようにリソソームのpHを上昇させ細胞増殖を阻害する塩化アンモニウムでは、細胞分化・アポトーシスとともに誘導されず、また、細胞質pHを変動させてもbafilomycin A1 による細胞死は影響を受けなかった。最近、我々は、空胞系プロトンポンプを脱共役する阻害剤として新たにプロジギオシン prodigiosins を見出ししている。本化合物も細胞の増殖阻害・細胞分化・アポトーシスを誘導することを見出した。これらの薬剤の効果を比較検討することにより、V-ATPase 阻害と分化・アポトーシス誘導機構の解明を図りたい。なお、空胞系プロトンポンプ阻害剤が、果してH⁺-ATPase 阻害を通じて分化を誘導するのか否かは、極めて重要で且つ興味深い点である。これを明らかにする一環として、アフィニティーカラムや新たなアフィニティー標識プローブを作製して阻害剤結合部位の同定を試みているところである。

なお、V-ATPase におけるプロトン輸送機構の解明には、精製酵素標品を大量に必要とするが、それは真核細胞のV-ATPase では極めて困難である。そこで、今回、高度好熱菌のV-ATPase を検討したところ、同様に bafilomycin A1 で阻害されることが分かった。今後、高度好熱菌を用いてV-ATPase におけるプロトン輸送機構の解明を生化学的に検討する予定である。

Report (1 results)

1996 Annual Research Report

Research Products (6 results)

All Other

All Publications (6 results)

[Publications] Shoji Ohkuma: "ATP-dependent lysis of isolated lysosomes by basic substances and acidic ionophores." Cell Struct.Func.22(in press). (1997) ▼

[Publications] Kazuyoshi Kurashima: "The role of vacuolar H⁺-ATPase in the control of intragranular pH and exocytosis in eosinophiles." Lab.Invest.75. 689-698 (1996) ▼

[Publications] Kuninori Kinoshita: "Bafilomycin A1 induces apoptosis in PC12 cells independent;y of intracellular pH." FEBS Letter. 398. 61-66 (1996) ▼

[Publications] Tetsuo Ohta: "Expression of 16 kDa proteolipid of vacuolar-type H⁺-ATPase in human pancreatic cancer." British Journal of Cancer. 73. 1511-1517 (1996) ▼

[Publications] Toshitaka Adachi: "A comparative study of (Ca²⁺-Mg²⁺)-ATPase on the lysosomal membrane ecto-ATPase on the plasma membrane from rat liver." Biol.Pharmaceut.Bull.19. 1291-1297 (1996) ▼

[Publications] Masayuki Okamoto: "Properties of H⁺-ATPase from rat liver lysosomes as revealed by reconstitution into proteoliposomes." J.Biochem.(Tokyo). 120. 608-615 (1996) ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-08672505/>

Published: 1996-03-31 Modified: 2016-04-21