

空胞系プロトンポンプ阻害剤による細胞分化誘導機構の解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-06-06 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/10.24517/00066265

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による細胞分化誘導機構の解析

Research Project

All

Project/Area Number

07680765

Research Category

Grant-in-Aid for General Scientific Research (C)

Allocation Type

Single-year Grants

Research Field

Cell biology

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

大熊 勝治 金沢大学, 薬学部, 教授 (10119563)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

荒井 國三 金沢大学, 薬学部, 助手 (50126562)

清水 栄 金沢大学, 薬学部, 講師 (10110545)

Project Period (FY)

1995

Project Status

Completed (Fiscal Year 1995)

Budget Amount *help

¥2,200,000 (Direct Cost: ¥2,200,000)

Fiscal Year 1995: ¥2,200,000 (Direct Cost: ¥2,200,000)

Keywords

バフィロマイシン / プロトンポンプ / PC12 / ATPase / 神経突起 / アポトーシス

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・細胞死誘導作用と細胞分化誘導機構を明らかにするとともに、癌細胞の増殖を阻害し、細胞の分化を誘導する化合物として必要な構造を検索することを目指した。現在までのところ、両反応は極めて類似した受容体構造を介しているが、細胞分化は細胞膜上の受容体を介しており、リソソームのpHは恐らく関与しない点で、増殖阻害・細胞死の誘導と異なっていることが判明した。空胞系プロトンポンプ阻害剤が、果してH⁺+ATPase(あるいは類似の)活性の阻害を通じて分化誘導活性を発現しているのか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にアフィニティー標識プローブを作製して阻害剤結合蛋白質の同定を試みたが、残念ながら、今回、結論を得るのに十分な特性を有するプローブを作成することはできなかった。また、空胞系プロトンポンプ阻害剤による細胞の分化誘導機構における各種情報伝達カスケードの関与を、蛋白質リン酸化と脱リン酸化酵素を中心に検討した結果、NGF等による分化誘導剤では見逃されていた未知のカスケードの存在することを明らかにすることができた。一方、細胞の増殖阻害・細胞死の誘導は、細胞質のpHではなくリソソームなどの酸性顆粒のpHが確かに引き金となっていること、空胞系プロトンポンプ阻害剤だけでなく、塩化アンモニウムや酸性イオノフォアでも引き起こされること、新たな蛋白合成を必要とする反応が含まれ、分化誘導と類似した蛋白質のリン酸化や脱リン酸化反応も必要とされること、等を明らかにすることができた。

Report (1 results)

1995 Annual Research Report

Research Products (4 results)

All Other

All Publications (4 results)

[Publications] Takao Kataoka: "Prodigiosin 25-C uncouples vacuolar type H⁺+ATPase, inhibits vacuolar acidification and affects glycoprotein processing" FEBS Letters. 359. 53-59 (1995) ▼

[Publications] Masayuki Numata: "Expression and localization of mRNA encoding 16 kD subunit of Vacuolar H⁺+ATPase in rat brain" Cell Biology International. 19. 1-7 (1995) ▼

[Publications] Masayuki Numata: "Expression and localization of the mRNA for 15 kDa subunit of V-ATPase in the rat embryo" J. Histochemistry and Cytochemistry. 43. 761-769 (1995) ▼

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

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-07680765/>

Published: 1995-03-31 Modified: 2016-04-21