

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	大野 修
主 論 文 題 目： 血管内皮細胞の機能を調節する生理活性物質の探索				
(内容の要旨) 血管内皮細胞は血管の形成や免疫反応などの生理的現象に関わる一方、癌や動脈硬化、炎症性疾患など病理的現象にも関与している。本論文では、血管内皮細胞への細胞接着と血管内皮細胞の増殖に着目し、それぞれの阻害物質の探索および評価を行った。 リポポリサッカライド (lipopolysaccharide ; LPS) はグラム陰性菌の細胞壁成分由来の毒素であり、グラム陰性菌感染による炎症性疾患の原因物質の一つである。LPS は血管内皮細胞を活性化し、白血球の接着を誘導することで血管壁およびその近傍の組織の炎症を引き起こすことが知られている。そこで、LPS が誘導するヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells ; HUVEC) とヒト急性骨髄球性白血病細胞株 HL-60 細胞の接着を阻害する物質の探索を試みた。微生物培養液約 1,000 サンプルを評価した結果、 <i>Paenibacillus</i> sp. BML771-113F9 株の培養液に活性が見られた。精製した活性物質はスペクトル解析の結果より新規環状デブシペプチドであることが判明し、本物質を heptadepsin と命名した。また、細菌 BML752-121F2 株の培養液に活性が見られた。精製した活性物質はスペクトル解析の結果より既知環状リポペプチド surfactin であることが判明した。heptadepsin および surfactin は LPS およびその活性部分である lipid A が誘導する HUVEC への HL-60 細胞の接着を選択的に、細胞毒性を示すことなく抑制した。また、表面プラズモン共鳴センサーを用いた解析により heptadepsin および surfactin は lipid A と直接結合することが見出された。これらの結果から heptadepsin および surfactin は細胞毒性が低い一方、LPS と直接相互作用することで LPS が誘導する血管内皮細胞の細胞内シグナル伝達を阻害することがわかった。 一方、癌の増殖と転移は血管新生に依存して生じることから、血管新生を標的とする制癌剤の開発が注目されている。血管新生は血管内皮細胞の増殖に起因して引き起こされる。このような背景を踏まえ、天然資源より、血管内皮細胞である HUVEC の増殖を選択的に阻害する物質の探索を行った。微生物培養液および熱帯植物約 4,500 サンプルを評価した結果、 <i>Streptomyces</i> ML157-103F1 株の培養液より既知異常ヌクレオシド sangivamycin が得られた。sangivamycin は HUVEC の増殖を、ヒト肺線維芽細胞株 WI-38 細胞に比べて約 30 倍低い濃度で阻害することがわかった。作用機構の解析から sangivamycin は HUVEC の DNA 合成を選択的に阻害することで HUVEC 選択的増殖抑制作用を示すことを見出した。本研究で sangivamycin が有する新たな生理活性を見出すことができた。 以上のように、本研究において血管内皮細胞への細胞接着と血管内皮細胞の増殖の特異的阻害物質の探索を行うことで、それぞれ微生物培養液から有用性が期待される低分子生理活性物質を単離した。				