

ヴィオラセインによるヒト白血病細胞のアポトーシスにおける細胞内シグナル伝達系への影響～U937 細胞の Akt-Bad 経路でのタンパク質リン酸化阻害の検証～
Effects on intracellular signal transduction pathway in the apoptosis of human leukemia cells by violacein : Inhibition of protein phosphorylation in Akt-Bad pathway of U937 cells.

1160199 金子真人
Masato Kaneko

海洋細菌 *Pseudoalteromonas* sp. 520P1 株が産生する青紫色素ヴィオラセインはヒト白血病細胞 U937 のアポトーシスを誘導する。アポトーシスの誘導には、腫瘍壊死因子(TNF- α 等)のリガンドがそのレセプターに結合することによりタンパク質分解酵素カスパーゼが活性化される経路と、ミトコンドリアからシトクロムCが遊離しカスパーゼが活性化される経路の2つがある。HL60 細胞ではヴィオラセインを添加後、可溶性 TNF- α が細胞外に出現し、レセプターを介する経路を活性化することが報告されているが、U937 細胞では可溶性 TNF- α は出現しなかったため、ミトコンドリアを介する経路でアポトーシスを誘導する可能性が考えられた。シトクロムCの放出はアポトーシス促進因子 Bad が脱リン酸化されることでおこる。また、タンパク質リン酸化酵素 Akt は Bad をリン酸化することによりアポトーシスを抑制しており、Akt 自体もリン酸化を受けて活性化される。そのため、ヴィオラセインにより Akt のリン酸化が阻害されることでアポトーシスが誘導される可能性が考えられた。本研究では、U937 細胞にヴィオラセインを添加し 0-12 時間培養後、Akt および Bad のリン酸化状態をウエスタンブロッティングにより検証した。

その結果、ヴィオラセイン添加後 1 時間で Akt の 473 番目のセリン(Ser473)のリン酸化量が著しい減少を示した。また、ヴィオラセイン添加後 4 時間で Bad の Ser112 残基のリン酸化量が著しく減少した。Akt の Ser473 残基のリン酸化は別のリン酸化酵素である mTORC2 によるものであり、Bad の Ser112 残基をリン酸化する PKC のリン酸化による活性化にも mTORC2 経路が関与している。以上の結果から U937 細胞のアポトーシス経路では、ヴィオラセインは mTORC2 経路の活性を阻害している可能性が高いと考えられる。