

平成28年度北陸地区国立大学学術研究連携支援報告書

研究グループ名	インドール化合物の放射線防御機構解明 (支援期間：平成28年度)			
大学名	所属		氏名	
富山大学	医学薬学研究部（医学）助教 生命科学先端研究センター 教授 医学薬学研究部（医学）教授		○趙 慶利 田渕 圭章 近藤 隆	
金沢大学	環日本海域環境研究センター 助教 環日本海域環境研究センター 教授		○関口俊男 鈴木信雄	
福井大学	医学系部門 医学領域 准教授		○水谷 哲也	
注1. 各大学の研究グループ責任者の氏名には○印。 注2. 所属（その他の機関については職名も）については、平成29年3月末現在を記入。				
その他の機関 の 構 成 員	機 関 名	所 属	職 名	氏 名
成果概要	<p>【目的】 新規メラトニン誘導体による放射線防御についての分子機構の解明を目指す。</p> <p>【達成目標】 放射線の作用をレスキューする薬剤の候補として、(1)防御効果の高い新規メラトニン誘導体の探索と(2)その作用機構を分子レベルで明らかにする。</p> <p>【結果】 我々は、メラトニン誘導体の一つが、骨のモデルである魚の鱗に対して、X線照射後に防御作用を示すことを突き止めている(特願 2015-25888)。多くの放射線防御剤は、X線照射前に投与する必要がある為、特筆する発見である。 今年度は、魚類鱗培養系を用い、放射線照射後のメラトニン添加によるレスキュー作用の分子メカニズムを解明する目的で、マイクロアレイを用いた遺伝子発現の網羅的解析を行った結果、523遺伝子がメラトニン添加により上昇、758遺伝子が低下した。これら変動する遺伝子群をパスウェー解析した結果、DNA修復の経路に関わる遺伝子群がそろって上昇することを明らかにした。上記のことから、X線照射後のレスキュー作用には、少なくともDNA修復が関与していることが示唆された。 さらに、NIH3T3細胞を用いた系においても、X線照射後にメラトニンを添加、レスキュー作用が確認できたため、メラトニンのレスキュー作用は、哺乳類にも認められ、ヒトの放射線防御剤への応用の可能性が示された。さらにこの系に対して放射線照射後にGSTを添加してもレスキュー効果が認められなかったことから、メラトニンによるレスキュー作用は、抗酸化活性によるものではないことが明らかになった。 このメラトニンのレスキュー作用は、$10^{-4}M$で効果を示す極めて弱いものであったので、我々が所有しているメラトニン類縁体のライブラリー60種類を用い、哺乳類細胞にX線照射後細胞活性の低下に対するレスキュー作用の高い化合物を探索した結果、24種類の化合物がレスキュー作用を示すこと、共通の構造としてインドール骨格を持つことが明らかとなった。今後は、受容体の同定を目指す必要がある。将来的には、受容体発現系を用いた構造活性相関解析が可能となることで、効果的な防御剤の開発につながるだろう。</p>			
獲得した外部 資金	<ul style="list-style-type: none"> ・ 頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム (H27-H29) , エアロゾルが引き起こす大気・海洋・生態系反応に関する国際研究拠点形成, 早川和一(代表), 鈴木信雄(分担), 関口俊男(分担), 総額 105,000 千円. ※関口がニュージーランド派遣 ・ H28 基盤研究 (C) (一般) (H28~H30), 黒色素胞刺激ホルモンの骨への新規作用: 再生能力が高い硬組織 (ウロコ) を用いた解析, 鈴木信雄 (代表), 4,810 千円 ・ H28 基盤研究 (C) (一般) (H28~H30), 新たなシグナル伝達系 Hippo 経路による卵巣機能調節メカニズムの解明, 水谷哲也 (代表), 4,680 千円 ・ H28 成育医療研究開発費, 成育疾患に対する再生医療に関する研究 (分担研究課題: ステロイドホルモン産生細胞を用いた再生医療への取組), 水谷哲也 (分担), 1,000 千円 ・ H28 年度公益財団法人 喫煙科学研究財団 研究助成金, 妊娠・胎児系における遺伝子発現およびエピゲノムに対する喫煙の影響, 水谷哲也 (代表), 2,000 千円 ・ H29 基盤研究 (C) (一般) (H29~H31), 超音波による細胞分化・増殖制御: エピゲノムの役割解明, 田渕 圭章 (代表), 鈴木 信雄 (分担), 4,550 千円 			