

Nox2を調節する細胞内分子-スペルミン

好中球の O_2^- 生成酵素Nox2は in vitroで脂肪族アミンにより阻害されるということがいわれていました。またある抗炎症剤は塩基性で、Nox2を阻害することが知られていました。これらのことはNox2が塩基性物質で抑制されることを示しています。では細胞内にあるポリアミン(スペルミンなど)はNox2を抑制しないのでしょうか。それを確かめるために、ヒト好中球を分離して調べました。好中球にfMLP(細菌の分泌物)を加えると急速に O_2^- を発生します。そのときにスペルミンを加えておきました。ところがほとんど阻害がかかりません。そこで、スペルミンが膜を通らないのではないかと考え、細胞にパルス電圧をかけ電気穿孔を試みました。すると今度は顕著に酵素が阻害されました。より短い生体ポリアミン, スペルミジンやプトレッシンを加えた場合は、ほとんど阻害がかかりません。又、受容体を介さない刺激剤を用いたときには抑制がかかりませんでした。そこでスペルミンはfMLP受容体からの伝達経路のどこかに効くのではないかと思われました。

一方、酵素自身に対して阻害効果はないのかどうかをin vitroで調べると、10 μ Mオーダーで阻害がかかることがわかりました。さらに調べると、Nox2のサブユニットのうちp67にとくに強く作用することが判明しました。またRacはGTPを乗せる前にスペルミンで処理すると阻害がかかることがわかりました。

これらの結果から、細胞内にあるスペルミンがNox2を抑制している可能性が出てきました。のちの研究からスペルミンの正電荷とホスファチジン酸の負電荷のバランスがNox2の活性を調節しているという仮説を提唱しました。なお、スペルミンはもともと細胞内にある分子ですから、Nox2阻害剤としての性質を利用して薬に応用できるのではないかと考えています。リウマチや炎症などNox2が過剰に働いて起こる病気があるのです。

発表論文: Ogata *et al.* (1992) BBRC, 581, 4533; Ogata *et al.* (1996) (詳細はPublicationsを参照して下さい)