

令和4年12月10日	発表者 金窪 爽音
【Journal】 <i>Eur. J. Med. Chem.</i> <b>2021</b> , 209, 112894.	
【Title】 Development of pyrene-based fluorescent ether lipid as inhibitor of SK3 ion channels.	
【Affiliation & Authors】 Brest University. A. Bauduin, M. Papin, A. Chantome, H. Couthon, L. Deschamps, J. Requejo-Isidro, C. Vandier, P. Jaffres.	
<p>【Abstract】 SK3 チャンネルは、乳がん細胞株 MDA-MB-435s など過剰発現し、Ca<sup>2+</sup> を細胞内に流入させることで、がん細胞の転移に関与している。現在、がんの標的分子として研究が進められており、SK3 チャンネル依存性のがん細胞の転移を抑制する化合物として、グリセロエーテル脂質 Ohmlin が知られている。異なる極性頭部を有する Ohmlin 類似体は SK3 チャンネルを阻害したが、SK3 チャンネルのがん細胞転移阻害への選択性が低かった。本研究では、Ohmlin の作用機序を解明するため、蛍光プローブとしてピレンを導入した Ohmlin 類似体を合成し、蛍光特性と細胞内分布の評価を行った。SK3 チャンネル調節効果への影響が示唆される脂肪鎖がそれぞれ C4, C11, C16 である Ohmlin 類似体を合成し、蛍光特性を評価した。C11 の脂肪族鎖をもつ <b>OP2</b> は、水中では高濃度でモノマーとエキシマーの混合物として二重膜内に存在し、脂質環境下では容易にリポソーム内に取り込まれることが示された。次に、SK3 チャンネルの活性調節能力をパッチクランプ法で評価した。<b>OP2</b> は SK3 チャンネル電流を 10 μM で 71.3±13.3%減少させ、SK3 チャンネル依存性のがん細胞転移の阻害活性も示された。一方、C4, C16 の脂肪族鎖をもつ Ohmlin 類似体は、SK3 チャンネルへの影響を与えなかったため、ピレン部位とグリセロール骨格との間のリンカーの長さは <b>OP2</b> の C11 が適切であることが示唆された。続いて、<b>OP2</b> のがん細胞への取り込みを解明するため、MDA-MB-213s 細胞において <b>OP2</b> のエキシマーを画像化した。モノマーに対するエキシマーの割合は、<b>OP2</b> 濃度の上昇とともに増加することが示された。さらに、<b>OP2</b> の細胞内取り込みのダイナミクスを解析したところ、処理後 45 分以内に細胞へ取り込まれることが観察された。本研究で、<b>OP2</b> は SK3 チャンネルを調節することができる Ohmlin の蛍光誘導体としての機能を見出した。本成果は、今後の SK3 チャンネルの活性制御を有する類似体の設計・開発への参考となり得る。</p>	