

## 2014年3月 日本薬学会 要旨

### 細胞毒性に関する重大提言

1. 死細胞の膜電位はゼロだから、ストレスによって弱った細胞は膜電位がゼロに近づく、即ち脱分極する。
2. 種々のストレス(例えば化学物質、UV 照射、ウイルス感染)は細胞膜のカリウムリークチャンネルも阻害して、細胞内のカリウムイオン濃度を上昇させる。その結果、細胞は脱分極し、細胞内カルシウムイオン濃度の上昇などの細胞毒性に関連する。
3. ウワバインなどの強心薬はナトリウムポンプを阻害して、細胞内のカリウムイオン濃度を低下させることにより、発癌予防やウイルス感染予防などの抗ストレス物質(細胞毒性低下作用物質)としても作用する。
4. 内因性のウワバイン様物質は抗ストレス物質である。

## 2013年3月 日本薬学会 要旨

### <目的>

ウワバインは抗ヘルペスウイルス活性を示すことを以前に報告したが、今回はウワバインが種々のストレスに対して抵抗性を示すかどうかを検討した。また、抵抗性を示すとすれば、その作用機作を解明したい。

### <方法>

細胞としてはヒト白血病細胞の HL60 細胞を用いた。ストレスとしては 10 種類の抗癌剤、血清飢餓、紫外線、活性酸素などの処理を行った。HL60 細胞を 43nM のウワバイン存在下あるいは非存在下で種々のストレスで処理をし、24 時間後に、細胞内カリウムイオン指示薬の PBFI-AM と細胞毒性測定試薬の PI で染色してから、フローサイトメーターで生細胞内のカリウムイオン濃度を算定した。

### <結果>

HL60 細胞は上記の種々のストレスにより、細胞内カリウムイオン濃度が上昇したが、ウワバインが共存すると、ストレスによる細胞毒性が低減すると共に細胞内カリウムイオン濃度が減少した。

### <考察>

上記の実験結果により、以下のような細胞生物学的あるいは臨床的に重大な仮説を提唱する。細胞生物学的には種々のストレスは細胞のカリウムリークチャネルを阻害することにより細胞内カリウムイオン濃度を上昇させるが、ウワバインはナトリウムポンプを阻害することにより細胞内へのカリウムイオン輸送を阻害して、ストレスによる細胞毒性を低減すると考えられる。臨床的にはウワバインがストレスによる細胞毒性を低減させたことから、癌の予防薬となるのではないかと考えられる。また、以前に我々が報告したウワバインの抗ヘルペスウイルス活性も、ウイルスが細胞にとってストレスと考えれば、ヘルペスウイルス以外のウイルスに対しても予防効果を示すと思われる。従って、ウワバインを含めた強心配糖体は癌やウイルス病の予防薬の可能性がある。

## 2012年 日本癌学会 要旨

### Ouabain as anti-stressors for cells

Ouabain (Oua) prevented the elevations of cytotoxicity and intracellular potassium ion concentration (IPC) of human leukemic HL60 cells caused by various anti-cancer drugs. Furthermore, serum starvation, UV irradiation or peroxide oxidation of HL60 cells caused the cell death and IPC elevations, and Oua can reduce their elevations. We had reported that Oua showed anti-herpetic activity. Therefore, Oua would function as anti-stressors for cells, and inhibit transformations of normal cells to cancer cells, since Oua protected cells from various stresses, ex. UV, peroxide or virus. On the other hand, Oua might decrease mal-actions of anti-cancer drugs. Basically, various stresses might inhibit  $K^+$  leak channel, increase IPC to decrease membrane potential, and augment cytotoxicity of various cells. Oua would protect cells from various stresses by lowering IPC through  $Na^+/K^+$ -ATPase inhibition.