

琉球大学学術リポジトリ

植物資源由来の腫瘍選択的細胞毒性分子群の相乗効果とその有用性

メタデータ	言語: 出版者: 南方資源利用技術研究会 公開日: 2014-10-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 嘉数, 奈々子, 岩崎, 公典, 屋, 宏典 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016721

植物資源由来の腫瘍選択的細胞毒性分子群の相乗効果とその有用性

○嘉数奈々子¹⁾, 岩崎公典²⁾, 屋宏典²⁾

¹⁾ 琉球大農・遺伝資源, ²⁾ 琉球大熱生研

【研究背景】 悪性腫瘍の最大の特徴はその増殖能力であることから、抗腫瘍剤の多くは細胞増殖抑制剤である。このような薬剤は細胞分裂を標的とするため、多くの腫瘍に対して効果がある反面、増殖性正常細胞（骨髄、粘膜細胞など）に対する毒性に由来する副作用が、治療上の大きな障害となっている。このような背景から、ガンの化学療法においては分子標的治療薬などの低副作用の薬剤の開発が強く望まれている。

本研究室ではこれまで、細胞増殖速度に依存しない抗腫瘍活性（腫瘍選択的細胞毒性）を指標としたスクリーニングを行い、従来の抗腫瘍剤（細胞増殖抑制剤）とは作用点の異なる活性の探索を行なっている。これまでに9種類のヒト肺腺がん選択的細胞毒性成分を見出し、これらを併用することで、相乗効果による新たな抗腫瘍効果が得られると期待している。

【目的】 これまでに見出したヒト肺線ガン細胞へ選択的毒性を示す9種類の植物由来成分を併用すると、正常細胞への毒性を示すことなくターゲットのヒト肺線ガンのみを抑制できることを確認している。本研究ではこれらの抽出物から相乗効果を示す分子を単離し、相乗効果の詳細を明らかにすることを目的とする。

【方法】 9種類のサンプルのうち、単独での選択的細胞毒性が最も高かったゴボウシから活性成分を単離し、活性成分の構造と機能を明らかにする。次にゴボウシ由来の活性成分と最も高い相乗効果を示すサンプルを選抜し、精製、構造決定を行う。相乗効果の検出にはLehárらのCombination Index (CI) による評価法[1]を用いた。

[1] Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. *Nature Biotechnology* 27, 659 - 666 (2009)

【結果】 9種のサンプル中ではゴボウシの抽出液が最も高い選択的細胞毒性を示した(Fig. 1)。活性成分はリグナン誘導体のアルクチゲニンであることを明らかにした(Fig. 2)。アルクチゲニンと最も高い相乗効果を示すサンプルとしては、柑橘類の乾燥物であるキコクを選抜し、活性成分としてポリメトキシフラボノイドのシネンセチンを明らかにした(Fig. 3, 4)。

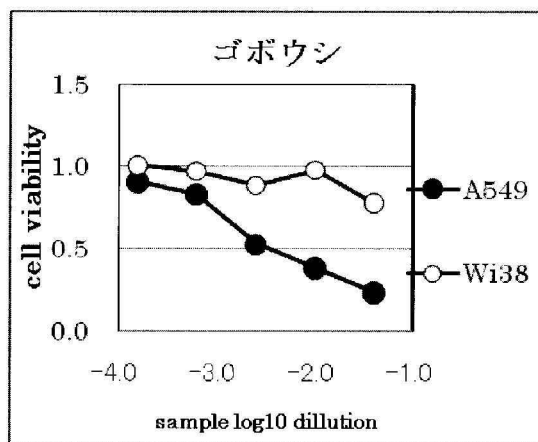


Fig. 1 ゴボウシの選択的細胞毒性

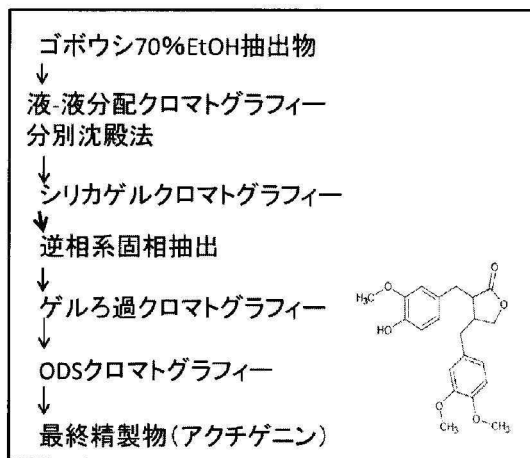


Fig. 2 精製過程 (アルクチゲニン)

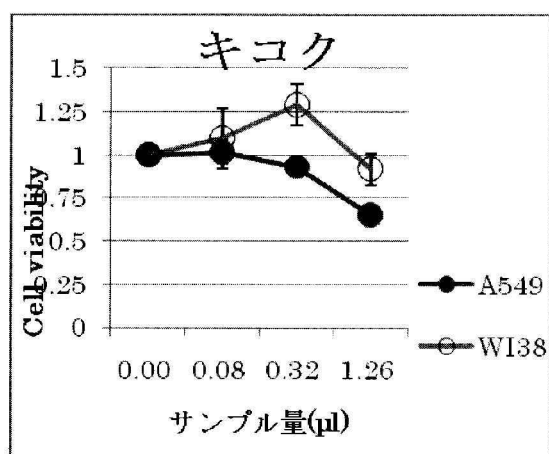


Fig. 3 キコクの選択的細胞毒性

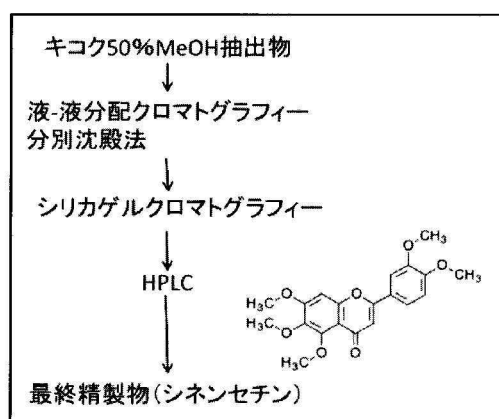


Fig. 4 精製過程 (シネンセチン)

【考察】 ゴボウシより抽出されたアクチゲニンの生理活性は、抗ウイルス (HIV 等) 作用、血糖降下作用、抗腫瘍、抗真菌作用、子宮収縮など薬理学的特性を示す事が報告されている。キコクから抽出されたシネンセチンの生理活性は、抗腫瘍作用、抗炎症作用、抗酸化作用が報告されている。最近これらの二つの成分は同じ分子を標的としていることが示唆される論文が報告されている。今後はこれらの情報をもとに、相乗効果の詳細を明らかにしていく計画である。

一方で素材に目を向ければ、例えばシネンセチンはクミスクチン (ウコン、グアバと並ぶ沖縄の三大薬草として知られている) にも多く含まれている事も報告されている。このように相乗効果が期待できる分子を多く含む生物資源群を明らかにしていくことで、沖縄や亜熱帯資源 (農林水産物、醸造副産物など) の新たな付加価値を提示する事も出来るのではないかと期待できる。