

令和元年 5 月 21 日	発表者 山田亮一
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2017 , 27, 4898-4903	
【Title】 Discovery of potential antiausterity agents from the Japanese cypress <i>Chamaecyparis obtusa</i>	
【Affiliation & Authors】 University of Toyama Dya Fita Dibwe, Sijia Sun, Jun-ya Ueda, Chandrasekar Balachandran, Kinzo Matsumoto, Suresh Awale	
【Abstract】 臍臓腫瘍の多くは増殖に対し新生血管が追い付かず、局所的に低酸素、低栄養といった栄養飢餓状態に晒されている。しかしながら、臍臓がん細胞は栄養飢餓に対して耐性を持ち、このような微小環境下でも生き残ることができる。したがって、がん細胞の栄養飢餓耐性を抑制する薬剤は、抗がん剤開発のための新たなアプローチとして注目されている。 筆者らは本研究においてヒノキ科ヒノキ属 <i>Chamaecyparis obtusa</i> のクロロホルム抽出物が、栄養飢餓培地中で選択的にヒト臍臓がん PANC-1 細胞を死滅させることを確認した。この抽出物より、新規セスキテルペン 1 とともに、6 種類のセスキテルペン 2-7 と 1 つのリグナン 8 を単離した。マススペクトルおよび NMR により化合物 1 の構造を決定し、新規セスキテルペンとしてヒノキシオン-A と命名した。単離した化合物 1-8 を、5 つの異なるヒト臍臓がん細胞株に対する栄養飢餓選択的な細胞毒性活性について WST-8 assay により試験した。それらの中で、 α -カジノール (2) が最も強力な活性成分として同定された。この化合物に対し、リアルタイム生細胞イメージング、二重染色およびウエスタンブロッティングによりさらに評価を行った。これらの評価結果より、2 は、PI3K/Akt/mTOR 経路の Akt の発現を阻害することでオートファジーを活性化し栄養飢餓選択的な PANC-1 細胞の細胞死を誘導することが示唆された。2 の類縁体は栄養飢餓耐性機構を標的とする抗緊縮薬のリード化合物として期待される。	