

令和3年7月12日	発表者 杉浦 和哉
<p>【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i>, 2021, 40, 127967</p>	
<p>【Title】 A new anti-austerity agent, 4'-O-methylgrynnullarin from <i>Derris scandens</i> induces PANC-1 human pancreatic cancer cell death under nutrition starvation via inhibition of Akt/mTOR pathway</p>	
<p>【Affiliation & Authors】 University of Toyama Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Min Jo Kilm, Ashraf M.Omar, Nguyen Duy Phan, Haruka Fuzino, Nusrin Pongterdsak, Kritsaka Chaithatwatthana, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale</p>	
<p>【Abstract】 臨床現場で使用されている化学療法剤は、膵臓がんに対して効きにくい。そのため、この疾患に対して新規作用を有する抗がん剤の発見が急務となっている。膵臓がん細胞は、栄養飢餓に対する耐性を有しているものもあり、腫瘍微小環境下でも生存することが可能である。よって、がん細胞の栄養飢餓に対する耐性を阻害し、通常の栄養状態では毒性を示さない化合物は抗がん剤開発において有望である。 筆者らは、マメ科のつる性低木 <i>Derris scandens</i> の花のエタノール抽出物が低栄養培地で培養したヒト膵臓がん PANC-1 細胞株に対して、強力かつ選択的な細胞毒性を示した。この抽出物より、新規化合物を含む4つのプレニル化イソフラボンを単離した。4'-O-methylgrynnullarin (1) は新規化合物であり、その類縁体である isoangustone A (2) , lupalbigenin (3) , glyurallin (4) は既知化合物であった。単離した化合物 1~4 を4種類のヒト膵臓がん細胞株 (PANC-1, MIA PaCa-2, PSN-1, KLM-1) に対する優先的な細胞毒性活性を評価した。その結果、化合物 2 が最も強力な活性を示した。次に PANC-1 細胞株において、ethidium bromide-acridine orange 二重染色 Assay を行った結果、化合物 1 は死細胞を濃度依存的に増加させた。また、ウェスタンブロット法で栄養飢餓時に膵臓がん細胞で過剰発現することが知られている主要なタンパク質に対する評価を行った。その結果、化合物 1 は濃度依存的に p-Akt を阻害した。さらに、下流エフェクター (mTOR) のリン酸化を減少させたことから、化合物 1 が Akt/mTOR 経路を阻害し、栄養飢餓状態で選択的に細胞毒性を生じることが示唆された。これらの結果により、化合物 1 は膵臓がんに対する新規抗がん剤の開発において、栄養飢餓選択的細胞死誘導剤として期待される。</p>	