

令和4年12月10日	発表者 田辺 功
【Journal】 <i>Plants</i> 2022 , 11, 2466.	
【Title】 Chemical Constituents of <i>Callistemon subulatus</i> and Their Anti-Pancreatic Cancer Activity against Human PANC-1 Cell Line	
【Affiliation & Authors】 Natural Drug Discovery Laboratory, Institute of Natural Medicine, University of Toyama Juthamart Maneenet, Ahmed M. Tawila, Ashraf M. Omar, Nguyen Duy Phan, Chiharu Ojima, Masahiro Kuroda, Mao Sato, Mio Mizoguchi, Ikue Takahashi and Suresh Awale	
【Abstract】 膵臓がんは5年相対生存率が低く、既存の抗がん剤の有効性が低いため、新規抗がん剤の開発が急務である。また、膵臓がんは他のがんと異なり、血管新生に依存せず、栄養飢餓に対する強い耐性を持つ。したがって、栄養飢餓条件下で優先的な細胞毒性を示す化合物は新規の抗がん剤リード化合物として注目されている。 本研究では、栄養飢餓条件下で PANC-1 細胞の細胞死を誘導する物質を探索した。その中でフトモモ科ブラシノキ属 <i>Callistemon subulatus</i> の <i>n</i> -hexane 抽出物が NDM (栄養欠乏培地) 中の PANC-1 ヒト膵臓がん細胞に対して栄養飢餓条件下で選択的な細胞死誘導活性を示した。さらに、本抽出物から新規化合物である subulatone A (1) を含む化合物 1-15 を単離した。化合物 1 は HRFABMS から分子式を C ₁₃ H ₂₀ O ₃ と決定した。また、 ¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR から6つのメチル基、2つのオレフィン、酸素化四級炭素および四級炭素を持つ構造であることが示唆され、HMBC からβ-ジケトンの存在が示唆された。これらの解析により、化合物 1 を 5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,2,4,4-tetramethylcyclohex-5-ene-1,3-dione と決定した。次に、単離した各化合物について NDM 中の PANC-1 細胞に対する選択的な細胞毒性を評価した。その結果、calliviminone A (9) が最も強力な活性を示し、mytucommulone A (2) が2番目に強力な活性を示した。ここで、化合物 2 が多量に単離されたため、主要な活性成分として機能解明に供した。化合物 2 で処理した NDM 中の PANC-1 細胞に EB-AO 二重染色を行った。その結果、濃度依存的に核の凝縮や細胞膜の丸みを伴い、赤色の蛍光を発した。このことから、化合物 2 が NDM 中の PANC-1 細胞に対し、細胞死を誘導したことが示唆された。また、ウエスタンブロット解析を行ったところ、化合物 2 は、がん細胞の増殖や代謝に関わる PI3K/Akt/mTOR シグナル伝達経路の Akt および mTOR のリン酸化を抑制したため、Akt と mTOR のシグナル伝達を阻害することで、選択的に細胞死を誘導することが示唆された。さらに、主要なオートファジー制御因子である Atg3、LC3-II の発現が抑制されていたため、化合物 2 はオートファジー阻害剤であることが示唆された。 本研究で <i>Callistemon subulatus</i> より単離された化合物 2 は栄養飢餓条件下で選択的な細胞死誘導活性を示し、オートファジー阻害剤であることが明らかとなった。今後、膵臓がんの化学療法に化合物 2 を含む併用療法が有効であることが期待される。	