

令和4年6月7日	発表者 相田恵理香
<p>【Journal】  <i>J. Nat. Prod.</i> <b>2022</b>, <i>85</i>, 765–775.</p>	
<p>【Title】  Telocinobufagin Has Antitumor Effects in Non-Small-Cell Lung Cancer by Inhibiting STAT3 Signaling</p>	
<p>【Affiliation &amp; Authors】  Affiliated Yueqing Hospital, Wenzhou Medical University, Zhejiang, China  Yili Shen, Haijian Cai, Shenjie Ma, Wenjing Zhu, Haiyang Zhao, Jifa Li, Hua Ye, Lehe Yang, Chengguang Zhao, Xiaoying Huang, and Zhongxiao Xiao</p>	
<p>【Abstract】  蟾酥はアジアヒキガエル <i>Bufo gargarizans</i> Cantor とヘリグロヒキガエル <i>Duttaphrynus melanostictus</i> Schneider の皮膚腺から分泌される毒を元にした漢方薬である。蟾酥の主成分の一つである telocinobufagin は、ジゴキシン構造を有し、抗腫瘍活性を示すことで知られている。一方、その作用機序は解明されていないため、本研究では非小細胞肺癌（NSCLC）を用いた telocinobufagin の抗腫瘍活性とその作用機序を <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で検討した。</p> <p>NSCLC 細胞を用いて、telocinobufagin 処理した際の細胞生存率を MTT アッセイにより評価したところ、濃度依存的に細胞生存率が低下した。コロニー形成アッセイ、EdU 染色を用いた NSCLC 細胞における本化合物の抗増殖活性を評価したところ、コロニー数の減少やサイズの縮小が見られた。また NSCLC 細胞の転移能に本化合物が影響を与えるか、transwell migration アッセイおよび wound healing アッセイにて評価した。その結果、本化合物は細胞の移動能を抑制した。加えて、FITC annexin V/propidium iodide 二重染色を用いたフローサイトメトリーにより、本化合物は濃度依存的にアポトーシスを誘導した。さらに、プロアポトーシスタンパク質 PARP1 が強く発現していると Western Blotting により判明した。一方、MCL1 と BIRC5 等の抗アポトーシス因子と signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) に相関があることが既知だったため、本化合物と STAT3 シグナル経路との関係性の解明を試みた。qRT-PCR により MCL1, BIRC5, STAT3 の mRNA 発現を解析したところ、MCL1, BIRC5 は発現を阻害したが、STAT3 は発現を阻害しなかった。そこで P-STAT3Y705 の発現を Western Blotting により評価したところ発現が減少したため、本化合物は STAT3 のリン酸化を阻害していると判明した。また、Western Blotting、免疫蛍光染色により、本化合物は P-STAT3Y705 の核内移行も阻害していると判明した。一方、<i>in vivo</i> における本化合物の抗腫瘍活性も評価した。NSCLC 移植マウスに本化合物を投与し、腫瘍体積や重量を測定したところ、腫瘍体積、重量共に減少した。また Western Blotting により P-STAT3Y705, MCL1, BCL2 の発現を評価したところ、<i>in vitro</i> 同様、全て発現量の減少が見られた。</p> <p>本研究において、蟾酥の主成分の一つである telocinobufagin は STAT3 シグナル経路阻害による抗腫瘍増殖活性を有すると明らかとなった。ゆえに、新規 NSCLC 阻害剤の一候補として今後期待されるだろう。</p>	