

令和4年7月28日	発表者 田辺 功
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2022 , 66, 128723.	
【Title】 Abietane diterpenes from <i>Abies spectabilis</i> and their anti-pancreatic cancer activity against the MIA PaCa-2 cell line	
【Affiliation & Authors】 Natural Drug Discovery Laboratory, Institute of Natural Medicine, University of Toyama Nguyen Duy Phan, Ashraf M. Omar, Sijia Sun, Juthamart Maneenet, Dya Fita Dibwe, Mao Sato, Surya Kant Kalauni, Naoki Toyooka, Tsutomu Fujii, Suresh Awale	
【Abstract】 膵臓がんは5年相対生存率が低く、転移性が高い。そのうえ、既存の治療薬の有効性が低いいため、新規治療薬の開発が急務である。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候補として注目されている。 本研究では、栄養飢餓条件下で細胞死を誘導する物質を探索した。マツ科モミ属 <i>Abies spectabilis</i> 70% EtOH 抽出物が低栄養条件下で MIA PaCa-2 ヒト膵臓がん細胞に対して強い細胞毒性を示した。さらに、本抽出物から新規アビエタン型ジテルペン (1) を含む化合物 1-10 を単離した。新規化合物 1 の構造解明には HRFABMS、IR、NMR、量子 ECD 計算が用いられた。HRFABMS から分子式を C ₂₄ H ₃₆ O ₆ と決定した。また、C7 にカルボニル基、C13 にヒドロキシ基、C18 にコハク酸エステルを有するアビエタン型ジテルペンであると決定した。次に、単離した各化合物の MIA PaCa-2 細胞に対する低栄養条件下で選択的な細胞毒性を評価した。その結果、dehydroabietinol (5) が最も強力な活性を示した (PC ₅₀ =6.6 μM)。続いて、化合物 5 で処理した MIA PaCa-2 細胞について wound-healing assay を行った。その結果、48 時間後の処理した細胞の開口面積は 30.8% であり control (8.9%) と比較して大きかった。この結果から、化合物 5 はがん細胞の遊走を抑制することが示された。また、化合物 5 がアポトーシス、オートファジーを誘導するかの確認のためにウエスタンブロット解析を行った。化合物 5 で処理した細胞は、Bcl-2、Bcl-xL、およびカスパーゼ 3 の発現が抑制されたが、カスパーゼ 3 の切断は誘導しなかったため、カスパーゼ非依存性の経路を介して細胞死を誘導していることが示唆された。また、Akt および mTOR のリン酸化は抑制したため、Akt と mTOR のシグナル伝達を阻害することによって、NDM (栄養欠乏培地) の MIA PaCa-2 細胞に対する優先的な細胞死を誘導する示唆された。さらに、主要なオートファジー制御因子は濃度依存的に発現を抑制されていたため、化合物 5 が強力なオートファジー阻害剤であることが強く示唆された。 本研究で <i>Abies spectabilis</i> より単離された化合物 5 は栄養飢餓条件下で選択的な活性を示し、オートファジー阻害剤であることが明らかとなった。	