

# 耐性癌克服活性を有する天然有機化合物に関する研究

王 麗 艶\*

## Studies on the Natural Products with Multi Drug Resistant Cancer Reversal Activity

by Liyan WANG

癌の化学療法において、抗癌剤を繰り返し使用するとその抗癌剤のみならず、治療には利用していない抗癌剤に対しても癌細胞は、耐性を持つようになり、それ以上の化学療法の継続は、不可能となる。これを、癌の多剤耐性 (MDR) 化と言い、癌治療上の大きな問題となっている。癌細胞の多剤耐性化の作用機序は、抗癌剤の使用と共に癌細胞膜の内外に、貫通して、生成する P-糖蛋白質が、抗癌剤と直接結合し、ATP 加水分解のエネルギーを用いて、一度細胞内に取り込まれた抗癌剤を、迅速に細胞外へ移送することである。この耐性癌に対する抗癌剤 (anti-MDR cancer agent) または、従来の抗癌剤と共に用いてその活性を回復させる耐性癌克服剤 (anti-MDR cancer reversal agent) の開発は、急務と言える。前者は、癌細胞に対する細胞毒性が強く、癌細胞に取り込まれたら、細胞外に排除され難い化合物であり、後者は、細胞毒性の無い化合物で、抗癌剤と共に用いて、抗癌剤の細胞外への排除を有効に阻害し、従来の抗癌剤の機能を回復させる化合物である。本論文は、それらの機能を有する化合物を、薬用植物『西洋ヤマゴボウ』と『日本産イチイ』から、探索する事を目的として行なわれた。

西洋ヤマゴボウ (*Phylacca americana*) から、ファイトラカサポニン N-1(1) ~ N-5(5) と名付けた、5種類の新規トリテルペンサポニンと既知のトリテルペンサポニン、エスクレントシド H (6)、エスクレントシド A(7)、エスクレントシド M(8)、エスク

レントシド B(9)、エスクレントシド S(10)、28-O-(β-D-グルコピラノシルエスクレントシド R(11)、エスクレントシド L(12)を単離した。新規化合物1~5の化学構造は、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY、HMQC、HMBC等のNMRスペクトルの解析およびESI MS/MSおよびHRFABMSの解析により決定した。これらの化合物のin vitroでの耐性癌克服活性は、MDRヒト卵巣癌細胞、2780 AD細胞に対する蛍光化合物カルセインの細胞内への蓄積の増加量をコントロールと比較することにより、検定した。その結果、化合物11を除く全ての化合物に、弱いまたは、中程度の活性が認められた。また、化合物7は、ヒト正常細胞(WI-38)に対して中程度の、また化合物9は、ヒト正常細胞(WI-38)、ヒト肺腫瘍細胞(VA-13)、ヒト肝臓癌細胞(HepG2)に対して弱い細胞毒性を示したが、その他の化合物は、細胞毒性を示さない事が分かった。従って、化合物1~6, 8, 10, 12は、耐性癌克服剤として有効であると判定した。

次に、耐性癌克服剤の検索を日本産イチイより単離されるタキサン系テルペン類について行った。塩基性部より、タキシン NA-13 (13)、タキシン NA-1 (20)、タキシン NA-8 (21)、2-デアセチルオーストロスピカチ (22)、タキシン NA-11 (23)、タキシン NA-4 (24)、タキシン II (25)、7,2'-ジデスアセトキシオーストロスピカチン(26)、2'-デスアセチルオーストロスピカチン(27)、タキシン NA-3

\*新潟大学大学院自然科学研究科

現在 斎齋哈尔滨大学材料系、化学と化学工程学院  
[新潟大学博士(工学) 平成20年2月24日授与]

(28), タキシニン NA-2 (29), タクスピン H (30) の12種類の塩基性タキソイドを単離した。また中性部より, 比較的極性の低い中性タキソイド類として, 3,11-シクロタキシニン NN-1 (14), タキシニン (31), 9 $\alpha$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -トリアセトキシ-5 $\alpha$ -シンナモイルオキシタキサ-4 (20), 11-ジエン (34), タクスピン C (37), タキシニン NN-2 (46) の5種類のタキソイドを単離した。また, 極性の高い中性タキソイドとして, 7-エピタキソール (15), 7-エピセファロマニン (16), タキシニン NN-6 (17), タキサウンチン (18), 11(15 $\rightarrow$ 1)アベオタキシニン (19), 5-シンナモイル-10-アセチルタキシニン II (32), 2,9,10-デアセチルタキシニン (33), タキシニン NN-1 (35), 9,10-デアセチルタキシニン (36), タキサジフィン (38), タクスピン F (39), 2-デアセチル-5 $\alpha$ -デシンナモイルタキシニン J (40), タキセゾピン F (41), タキシニン A (42), デシンナモイルタキシニン J (43), デシンナモイルタキサジフィン (44), 12(3 $\rightarrow$ 20)アベオタキシニン NN-2 (45) の16種類のタキソイドを単離した。これらの化合物の中で, 化合物13, 14, 17, 19, 21, 24は, 新規化合物として単離された。これら, 新規化合物の化学構造は,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-}$

$\text{NMR}$ ,  $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$ ,  $\text{HMQC}$ ,  $\text{HMBC}$  等の  $\text{NMR}$  スペクトルの解析および  $\text{EIMS}$  および  $\text{HREIMS}$  の解析により決定した。

単離された化合物の細胞毒性は, 3種類のヒト培養細胞, 正常ヒト繊維芽細胞 (WI-38), WI-38 より誘導されたヒト肺腫瘍細胞 (VA-13), ヒト肝臓癌細胞 (HepG2) を用いて行った。化合物 15, 16, 17, 29, 30, 38 は, VA-13に対して活性であり, 化合物 15, 16, 35, 36 は, HepG2 に対して活性であった。一方, 単離された化合物の多剤耐性癌克服活性は, 多剤耐性卵巣癌細胞, 2780AD に対する, T化したビンクリスチン (VCR) の比放射能により, その蓄積量を測定した。その結果, 化合物21, 29, 32, 35が, 耐性癌克服剤の標準化合物である, ベラパミルより強い活性を示した。39種類のヒト癌細胞を用いた, 制癌パネルの解析により, 化合物35は, 新しい作用機序を持つ新しい型の制癌剤であり, 化合物16は, チューブリンを分子標的とする, タキソールと同じ作用機序を持つ制癌剤ある事を示した。

最後に, 御指導をいただきました安東政義教授に謝意を表します。