

# 植物由来化合物の構造活性相関

長谷川 俊 明\*

## Structure-Activity Relationships of the Compounds from Plant Resources

by Toshiaki HASEGAWA

### 〔目的〕

癌は、心疾患、脳血管疾患とともに生活習慣病として現代先進国における人の死亡原因の主要原因であり、その撲滅は世界的な課題である。種々の抗癌剤の開発にもかかわらず、死亡原因の主要因として癌があげられていることは、いまだ決定的な抗癌剤が開発されていないことを裏付けるものであり、さらなる新規抗腫瘍性化合物の開発が求められている。癌の化学療法において、抗癌剤の反復投与により、投与した抗癌剤ばかりでなく他の抗癌剤の効果も低下する多剤耐性化 (multidrug resistance : MDR) は深刻な問題である。

MDR の主要原因として、P-糖蛋白の過剰発現があげられる。P-糖蛋白は ATP の加水分解エネルギーを利用して抗癌剤を細胞内から細胞外へと排出するトランスポーターである。一旦、癌細胞に P-糖蛋白が発現すると、種々の抗癌剤を能動的に排出し、多くの抗癌剤に対して耐性化する。したがって、P-糖蛋白の機能を抑える MDR モジュレーターの研究は重要な研究テーマである。当研究室ではすでに、イチイから見出された非タキソール型タキサン化合物 Taxinine NN-1 をはじめとして、いくつかの MDR モジュレーターを見出している。

本研究では、広範囲の植物由来化合物およびその誘導体について、制癌活性および MDR 克服活性を測定して構造活性相関を明らかにし、ユニークかつ高い活性を有するリード化合物の開発を目的とし

た。

### 〔実験方法〕

得られた種々の化合物について、ヒト培養細胞に対する生育阻害活性 (IC<sub>50</sub>) を測定し、制癌活性についての構造活性相関を調べた。正常細胞モデルとしてヒト正常肺繊維芽細胞由来 WI-38、腫瘍細胞モデルとして WI-38 を SV-40 ウイルスで悪性化形質転換した VA-13 を用いて測定した。WI-38 に対する生育阻害活性が低く、VA-13 に対する生育阻害活性が強い化合物は、副作用の少ない制癌剤として有望であることが考えられた。また、ヒト肝臓癌由来 HepG2 を肝臓癌モデルとして用いた。肝臓は、生体内に取り込まれた異物の解毒を行う臓器であり、HepG2 でもいくつかの薬剤排出ポンプが発現していることが報告されている。すなわち、HepG2 に対して効果的な生育阻害を示す化合物は薬剤耐性克服作用を有する可能性がある。

一方、P-糖蛋白による MDR 克服活性の測定には、卵巣癌由来の P-糖蛋白過剰発現細胞 2780AD を用いた。簡便な一次スクリーニング測定系として、カルセインアッセイ法を用いた。前駆体カルセイン AM は細胞内に取り込まれた後エステラーゼの作用によって蛍光物質カルセインへ加水分解される。カルセインは、P-糖蛋白の基質であるため、細胞外へと排出される。従って、カルセインの細胞内蓄積量を増大させるような化合物は、P-糖蛋白の機能を抑制し MDR 克服活性を示すことが考えられた。一次

\*新潟大学大学院自然科学研究科

現在 三菱ガス化学(株)

〔新潟大学博士 (工学) 平成19年3月22日授与〕

スクリーニングで有望と考えられた化合物については、2780AD 細胞に対して複数の抗癌剤の感受性を高める MDR 克服活性を示すかどうか検討した。

[結 果]

### 1. 多剤耐性モジュレーターおよび抗癌剤としてのタキソイドの構造相関

イチイから単離されたタキシニンを出発原料として、オキセタン環 ( $5\beta$ - $20$ -エポキシ環) を有する各種タキサン化合物を合成し、構造活性相関を検討した。その結果、1,7-deoxy-4-deacetylbaaccatin III (1) およびその関連化合物は、多剤耐性 (MDR) 細胞 2780AD 中に強いカルセイン蓄積効果を示した。化合物 1 は、2780AD 細胞に対するバクリタキセル (タキソール)、アドリアマイシン、ビンクリスチンの感受性を高め、親細胞である A2780 に対する感受性と同程度までに回復させた。興味深いことに、baaccatin-III (2) には全く MDR 克服活性は認められなかったが、制癌活性は 1 よりも 2 の方が強かった。このような生理活性の違いは、 $4\alpha$ -アセトキシ基と  $4\alpha$ -ヒドロキシ基の違いによるものと考えられた。化合物 1 は、細胞毒性が低く高い MDR 克服活性を示すことから、他の抗癌剤と併用する MDR 克服剤としての利用が期待される。今回検討した化合物の中には、MDR 克服活性とともに、HepG2 および VA-13 に対する増殖阻害活性を示すものもあり、これらは新しいタイプの抗癌剤のリード化合物として期待される。従来、タキソイドの MDR 克服活性については、7, 9, 10 または 14 位を嵩高い基で置換すると高い活性を発現することが知られていた

が、4位に着目した研究は見当たらない。今回見いだされた4位の官能基置換による MDR 活性発現は、従来の活性発現とは異なる機構による可能性があり、これまでの知見と組み合わせることにより、高い MDR 活性を有する化合物の創出が期待される。

### 2. 多剤耐性モジュレーターおよび抗癌剤としてのリグナンの構造活性相関

*Peperomia dindygulensis* は古くから、中国において種々のタイプの癌に対する治療薬として用いられている。

本研究では、*Peperomia dindygulensis* から単離精製したリグナンについて構造活性相関を調べた。セコリグナン、ジベンジルブチロラクトンおよびジベンジルブタンジオールリグナン、テトラヒドロフランリグナンのうちいくつかの化合物は、2780AD 細胞中でカルセイン蓄積増強効果を示した。一方、いくつかの化合物は VA-13 または HepG2 に対する生育阻害作用を示した。しかしながら、それらの活性は広く用いられているバクリタキセルやアドリアマイシンと比べると弱いものであった。一方、原植物のヘキササン抽出物には、顕著な細胞増殖阻害作用が認められた。このことから、原植物の強い抗腫瘍活性は、複数の化合物による MDR 克服活性と細胞増殖阻害活性の複合的な作用による可能性が考えられた。

### 謝辞

本研究の遂行ならびに学位論文の執筆に当り、主指導教官である安東政義教授にご指導、ご鞭撻を賜りました。ここに記して深謝申し上げます。