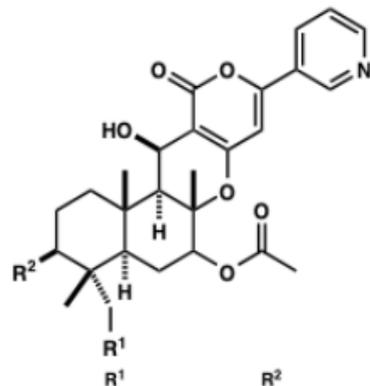


29TM-pm06

海洋由来真菌が生産するセスキテルペン pyripyropene 類の血管新生阻害効果
○林 亜紗実¹, 荒井 雅吉¹, 小林 資正¹ (¹阪大院薬)

【目的】固形がんの増殖・転移に必須である血管新生を阻害する化合物は、固形がんの増殖を特異的に抑制することができると考えられている。今回我々は、血管新生に深く関与している血管内皮細胞に着目し、正常ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVECs) 選択的に増殖抑制効果を示す化合物を探索した。その結果、2002年、三重県五ヶ所湾の土壌より分離した真菌 *Aspergillus* sp. GF5 株の培養抽出物に HUVECs 選択的増殖抑制活性を見出した。

【方法・結果】HUVECs およびヒト咽頭上皮癌細胞 (KB3-1 cells) に対する IC₅₀ 値を WST-8 を用いる比色定量法で算出し、HUVECs 選択的増殖抑制活性を示す活性成分の精製を行った結果、セスキテルペン類縁体 pyripyropene A (1)、B (2)、D (3) を見出した。Pyripyropene 類は HUVECs に対し、0.13-1.5 μM の IC₅₀ 値を示し、KB3-1 cells に対する IC₅₀ 値と比較して 70-700 倍以上の細胞種選択性を示していた。また、1 を用いてさらに詳細な検討を行った結果、1 は血管新生促進因子 VEGF のシグナル伝達を阻害することなく、VEGF 刺激による HUVECs の遊走および管腔形成を阻害した。また Matrigel Plug Assay 法による *in vivo* 評価においても血管新生を阻害することが明らかになった。



	R ¹	R ²
1	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃
2	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₃
3	-OCOCH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃

1) Omura S., *et al.*, *J. Antibiot.*, **1993**, 46, 1168

2) Hayashi A., *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.*, **2009**, 32, 1261