

28amA-036S

膵臓がんの栄養飢餓耐性を解除する新規三環系化合物のデザインと活性評価

○竹内 彩恵¹, 峰平 大輔¹, 加藤 敦¹, 足立 伊佐雄¹, 畑 友佳子², 倉島 由紀子², 鍛冶 聡², 小倉 勤², 松谷 裕二³, 豊岡 尚樹⁴(¹富山大病院薬, ²北陸大薬, ³富山大院薬, ⁴富山大院理工)

【目的】膵臓がんの 5 年相対生存率は全がん種の中で最も低く、極めて悪性度が高いことが知られている。がん組織は増殖に多くのグルコース等の栄養物を必要とし、慢性的な栄養飢餓状態にさらされているが、いくつかの膵臓がん細胞株は、栄養飢餓に対して耐性を獲得していることが報告されている。従って、栄養飢餓耐性を解除することで新たな膵臓がん治療薬の開発につながると期待される。当研究室ではこれまで、ミカン科の呉茱萸（ゴシュユ）に含まれるアルカロイド rhetsinine をシーズとした新規三環系化合物のデザイン合成を行い、本化合物群が種々のがん細胞株に対し、明らかな増殖阻害活性を示すことを見いだした。そこでさらなる活性増強を目的とした誘導体合成を行い、栄養飢餓状態における膵臓がん細胞株に対する抗がん活性評価を行った。

【方法】バレロラクトンを出発原料として、8 step の反応を経て種々の化学修飾を施した新規三環系化合物を合成した。栄養飢餓状態における抗がん活性の評価は、膵臓がん細胞株 PANC-1 を 24 時間培養後、栄養培地または栄養飢餓培地の各条件下で培養し、三環系化合物群、Gemzar、5-FU をそれぞれ添加し、24 時間後に MTT assay にて PANC-1 への傷害性を比較検討することにより行った。

【結果・考察】本化合物は Gemzar や 5-FU とは異なり、栄養飢餓状態選択的に PANC-1 に対し細胞毒性を示した。また、これら化合物は、既存の抗がん剤が無効な添加後 24・48 時間の段階から活性を示し、その効果が 72 時間後まで持続した。更に、Gemzar や 5-FU との併用により、相乗的な効果を示すことも明らかになった。以上より、本化合物は新規膵臓がん治療薬候補となり得ると考えられる。