

エピジェネティックな作用機序を持つ抗癌生薬の探索

申請代表者	平崎 能郎	千葉大学大学院医学研究院・和漢診療学	特任講師
所外共同研究者	金田 篤志	千葉大学大学院医学研究院・分子腫瘍学	教授
所外共同研究者	篠原 憲一	千葉大学大学院医学研究院・分子腫瘍学	助教

■背景・目的

厚生労働省の統計によると、がんは日本人の死因第一位の疾患であり、国民の医療費に占める割合は年々増加している。

エピゲノム異常は一見正常に見える細胞に蓄積し、がんのイニシエーションの早期イベントとしてがん発症リスクを高める。がん細胞がエピゲノム情報を変えることで進化して、上皮間葉転換して転移を起こしたり、免疫機構から逃れたり、薬剤耐性を獲得したりする [Peter AJ, Nat Rev Genet 2016]。がんの発症や転移・再発の予防の観点からも、このエピゲノムを標的とした治療概念の開発は重要である。

近年、抗がん作用を持つ和漢薬やその成分化合物での抗腫瘍の報告は年々増えている。長年の歴史を経て生体に投与され、その効果が検証されてきた漢方薬であるが、安全性もある程度確保されており、抗がん薬物を探索する上では非常に有用な創薬のデータストックと言える。実際に、現代中国での抗がん療法は、和漢薬治療と西洋医学の併用が主流である [申請者著『中医オンコロジー』東洋学術出版社, 2016]。

一方で、和漢薬の抗がん作用機序については不透明な部分が多い。しかし、その部分にこそ「副作用の穏やかな新規の抗がん剤開発」への大きなヒントがあるはずだと申請者は着目した。

■結果・考察

提供していただいた化合物、生薬エキス、漢方方剤エキスに対し、HDAC Activity Assay Kit (abcam)を用いてHDAC 阻害活性の評価を行った。化合物の結果を図1に示す。

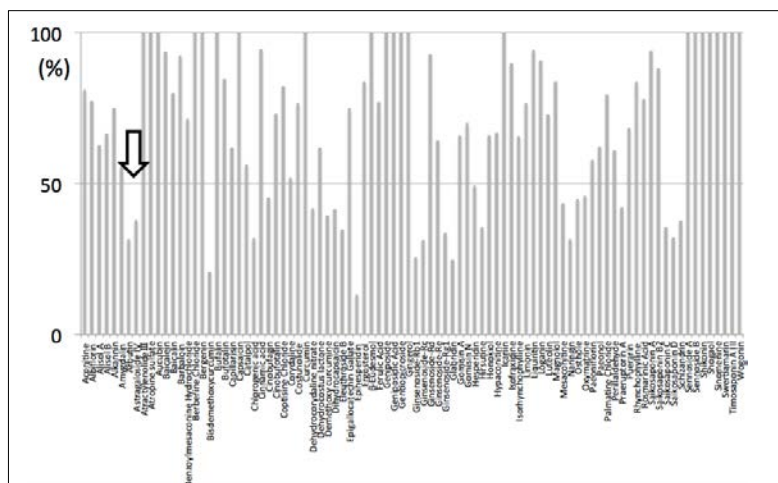


図1:HDAC 阻害活性の評価。横軸が各化合物(1 μ M)、縦軸が陰性コントロール(DMSO)に対する蛍光度の割合(%)。50%以下を阻害活性あり(矢印部位)とみなした場合、94種類のうち23種類に阻害活性を認めた。

次にごがん細胞株を用いて、癌細胞増殖抑制作用を評価した。ヒト骨髄性白血病細胞HL60に対して提供薬物を用いて薬剤処理してWST-8 試薬を加えて細胞の生存を評価した。DMSOを用いたnegative control に対して細胞生存が50%以下になったものは、化合物9種類、生薬エキス24種類、漢方方剤エキス6種類であった。

このなかで細胞毒性と HDAC 阻害作用を同時に有するものが認められた。化合物では Alkannin, Cinobufagin, 生薬エキスでは地骨皮, 丁子, 檳榔子, 鷄血藤, 呉茱萸, 桜皮, 何首烏, 漢方方剤エキスでは防風通聖散, 半夏厚朴湯である。

これらの中で興味深い結果がみられる。たとえば、Alkannin は紫根に含まれるが、この生薬は紫根牡蠣湯の構成生薬でもあり、乳腺の腫瘍性疾患に用いられてきた。『神農本草経』には「心腹邪氣、五疸を治し、中を補い、気を益し、九竅を利し、水道を通ず」と記載されている。清熱涼血・解毒透疹の効能があり、血熱毒盛・瘀血阻滯の副鼻腔癌・咽頭癌・喉頭癌・肺癌・食道癌・胃癌・乳癌・子宮癌・白血病などに応用されている。成分で類似の化学構造を持つアセチルシコニンにはヒト肺癌細胞株 A549 やヒト肝臓癌細胞株 Bel-7402, ヒト乳癌細胞株 MCF-7, マウス肺癌細胞株 LLC に対して細胞増殖を抑制する作用があると報告されている [Wenbi X, Chin Med 2009] .

■結論

今回、提供薬物に対して HDAC 阻害効果, HL60 に対する細胞毒性の評価を行った結果、化合物では Alkannin, Cinobufagin, 生薬エキスでは地骨皮, 丁子, 檳榔子, 鷄血藤, 呉茱萸, 桜皮, 何首烏, 漢方方剤エキスでは防風通聖散, 半夏厚朴湯に HDAC 阻害効果と細胞増殖阻害が認められた。これらの薬剤は副作用の穏やかな新規の抗がん剤の候補にあげられる。