

癌微小環境を標的とした生薬由来の抗癌物質の探索

申請代表者 寺林 健 大分大学 医学部 薬理学講座 助教
所外共同研究者 石崎 敏理 大分大学 医学部 薬理学講座 教授

■背景・目的

癌治療を困難にする要因の1つが癌の転移である。癌細胞は正常細胞を含めその周囲の環境（癌微小環境）と相互作用することで、転移に有利な性質を獲得する。このため、癌微小環境と癌細胞の相互作用を標的とした癌転移抑制薬は、癌治療において非常に有効なものとなる。現在使用されている抗癌剤には天然化合物を由来とするものが多数存在し、今後も多様な新規化合物の発見が見込まれる。本研究課題では、富山大学が所有する生薬由来化合物の中から、癌微小環境と癌細胞との相互作用を標的として癌細胞の運動抑制活性を有する物質の同定を目的とする。

■結果・考察

ヒト乳腺上皮由来細胞株 MCF10A 細胞の培養上清により、ヒト乳癌細胞株 MDA-MB-231 細胞の運動能は亢進する。このとき MDA-MB-231 細胞は顕著な形態変化を呈示することから、この形態変化を指標にして乳癌細胞の運動能を抑制する生薬由来化合物のスクリーニングを行った。生薬由来化合物は 10 μ M で添加し、細胞形態変化抑制能を評価した。その結果、11 種の化合物で細胞形態変化の抑制効果が見られた(図 1)。生薬エキス・漢方方剤エキスについては 10 μ g/mL で添加し、それぞれ 11 種、2 種が抑制効果を示した。また、培養上清処理に対する効果に留まらず、細胞を Round up させるものや、細胞死を引き起こすものも散見された。細胞障害性のあるものに関しては、より低濃度での検討が必要になるだろう。

形態変化抑制能を示した生薬由来化合物のうち 1 種については、実際に細胞運動抑制能も示すことを確認した。MDA-MB-231 細胞は乳腺上皮細胞の培養上清によってラメリポディアを形成するが、この化合物はこのラメリポディア形成を阻害することで、細胞運動を抑制していた。また、常活性型 Rac1 の作用は阻害しないことから、Rac1 の上流のシグナルを阻害していると推察された。

■結論

今回のスクリーニングによって乳癌細胞の形態変化を抑制する多数の生薬由来化合物や生薬エキスが同定することができた。これらの化合物・エキスのうち半数は既に癌細胞の運動を抑制することが報告されており、“癌細胞の形態”を指標としたスクリーニングが、癌細胞の運動・転移を抑制する可能性を持つ化合物を同定するメソッドとして有用であることを示している。今後、今回得られた化合物の癌細胞運動抑制能について、その標的分子の同定も含め、作用機序について詳細な解析を行っていく予定である。

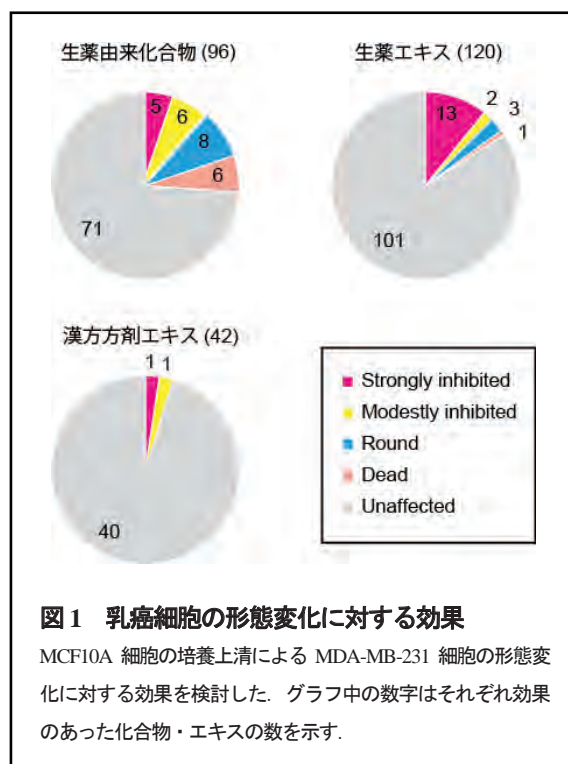


図 1 乳癌細胞の形態変化に対する効果

MCF10A 細胞の培養上清による MDA-MB-231 細胞の形態変化に対する効果を検討した。グラフ中の数字はそれぞれ効果のあった化合物・エキスの数を示す。