

Title	トウダイグサ科植物由来の抗腫瘍活性インゲノール関連化合物の探索とメカニズム研究
Sub Title	Exploration of ingenol-related compounds from Euphorbiaceae plants with antitumor activity and investigation of its mechanisms.
Author	鈴木, 小夜(Suzuki, Sayo)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2023
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>皮膚がんを含む様々な疾病の治療に民間伝承薬として用いられてきたトウダイグサ科植物に含まれるingenol 骨格を有する化合物は抗腫瘍効果を有することが報告されている。</p> <p>近年はがん免疫療法が注目されているが、膵がんのような免疫学的不活性な cold tumor ではがん免疫療法に対する治療反応性が低く、依然として殺細胞性抗がん薬による有効かつ安全な治療法や新規薬剤の開発が不可欠である。本研究ではingenol 骨格を有するIngenol mebutate (IM) に着目し、膵がん細胞に対する有効性を明らかにし、将来的にはingenol骨格を有する化合物を基盤とする難治性がんに対する新たな治療法開発を目的としている。我々はすでに、ヒト膵がん細胞株Panc-1においてIMが5種類の既存の膵がん治療薬 (CDDP、L-OHP、5-FU、GEM、SN-38) と同等もしくはそれ以上の細胞増殖抑制作用を有する可能性を明らかにしており、研究計画3年のうちの1年目である2022年度は、主にヒトPanc-1細胞を用いて、まずはIMの膵がん細胞に対する細胞増殖抑制に関わる細胞死メカニズムに関する研究を行った。</p> <p>Panc-1細胞において、IM曝露後のcaspase-3/7活性はコントロール (IM非曝露) と比較して上昇傾向は見られたものの有意な変化は認められなかった。細胞周期解析においてもG2/M及びG0/G1の割合に著変は認められず、少なくともPanc-1細胞に対するIMの細胞増殖抑制機序におけるこれらの寄与は必ずしも高くはないと考えられた。一方、PKCδ 特異的阻害剤 BJE6-106、PKC非選択的阻害剤rottlerinいずれもそれぞれ1 μM以上の濃度での併用時にIMによる細胞増殖抑制効果の阻害が観察され、IMによる細胞増殖抑制機序において一部にPKCの関与の可能性が示された。</p> <p>現在、次年度以降に向けたトウダイグサ科植物からのインゲノール関連化合物の抽出及び担がんマウスモデルを用いた予備検討を実施中である。</p> <p>Ingenol-related compounds derived from Euphorbiaceae plants have been reported to exhibit antitumor effects against pancreatic cancer cells. Although cancer immunotherapy has been attracting attention in recent years, immunologically inactive "cold tumors" such as pancreatic cancer have a low response to immunotherapy, and it is still essential to develop effective and safe therapies using cytotoxic anticancer drugs and new drugs. As our final goal is to develop new therapies for intractable cancers such as pancreatic cancer based on ingenol related compounds in the future. For this purpose,we firstly aimed to clarify the mechanisms of ingenol mebutate (IM) against pancreatic cancer cells in this study, because we have already found that IM potentially inhibits cell survival comparable to or greater than those of already clinically used anticancer drugs (CDDP, L-OHP, 5-FU, GEM, and SN-38) for pancreatic cancer.</p> <p>We investigated the cell death mechanism of IM against pancreatic cancer cells, mainly using human Panc-1 cells. Caspase-3/7 activity in Panc-1 cells after IM exposure did not significantly change although there was a tendency of an increase compared to controls (no IM exposure). Cell cycle analysis also showed no significant changes in both G2/M ratio and G0/G1 ratio, suggesting that the contribution of these mechanisms to cell growth inhibition is not necessarily high. On the other hand, both BJE6-106, a PKCδ-specific inhibitor, and rottlerin, a non-PKC selective inhibitor, were observed to inhibit the cell growth inhibitory effect of IM at concentrations of 1 μM or higher, indicating that PKC may be partially involved in the mechanism of cell growth inhibition by IM.</p> <p>We are also currently conducting a preliminary study on the extraction of ingenol-related compounds from Euphorbiaceae plants and on mouse xenograft models to investigate antitumor effects of these compounds as the next step of this research in subsequent years.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2022000010-20220242

研究代表者	所属	薬学部	職名	教授	補助額	300 (A) 千円
	氏名	鈴木 小夜	氏名 (英語)	Sayo Suzuki		
研究課題 (日本語)						
トウダイグサ科植物由来の抗腫瘍活性インゲノール関連化合物の探索とメカニズム研究						
研究課題 (英訳)						
Exploration of ingenol-related compounds from Euphorbiaceae plants with antitumor activity and investigation of its mechanisms.						
1. 研究成果実績の概要						
<p>皮膚がんを含む様々な疾病の治療に民間伝承薬として用いられてきたトウダイグサ科植物に含まれる ingenol 骨格を有する化合物は抗腫瘍効果を有することが報告されている。近年はがん免疫療法が注目されているが、膵がんのような免疫学的不活性な cold tumor ではがん免疫療法に対する治療反応性が低く、依然として殺細胞性抗がん薬による有効かつ安全な治療法や新規薬剤の開発が不可欠である。本研究では ingenol 骨格を有する Ingenol mebutate (IM) に着目し、膵がん細胞に対する有効性を明らかにし、将来的には ingenol 骨格を有する化合物を基盤とする難治性がんに対する新たな治療法開発を目的としている。我々はすでに、ヒト膵がん細胞株 Panc-1 において IM が 5 種類の既存の膵がん治療薬 (CDDP、L-OHP、5-FU、GEM、SN-38) と同等もしくはそれ以上の細胞増殖抑制作用を有する可能性を明らかにしており、研究計画 3 年のうちの 1 年目である 2022 年度は、主にヒト Panc-1 細胞を用いて、まずは IM の膵がん細胞に対する細胞増殖抑制に関わる細胞死メカニズムに関する研究を行った。</p> <p>Panc-1 細胞において、IM 曝露後の caspase-3/7 活性はコントロール (IM 非曝露) と比較して上昇傾向は見られたものの有意な変化は認められなかった。細胞周期解析においても G2/M 及び G0/G1 の割合に著変は認められず、少なくとも Panc-1 細胞に対する IM の細胞増殖抑制機序におけるこれらの寄与は必ずしも高くないと考えられた。一方、PKC δ 特異的阻害剤 BJE6-106、PKC 非選択的阻害剤 rottlerin いずれもそれぞれ 1 μM 以上の濃度での併用時に IM による細胞増殖抑制効果の阻害が観察され、IM による細胞増殖抑制機序において一部に PKC の関与の可能性が示された。</p> <p>現在、次年度以降に向けたトウダイグサ科植物からのインゲノール関連化合物の抽出及び担がんマウスモデルを用いた予備検討を実施中である。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Ingenol-related compounds derived from Euphorbiaceae plants have been reported to exhibit antitumor effects against pancreatic cancer cells. Although cancer immunotherapy has been attracting attention in recent years, immunologically inactive "cold tumors" such as pancreatic cancer have a low response to immunotherapy, and it is still essential to develop effective and safe therapies using cytotoxic anticancer drugs and new drugs. As our final goal is to develop new therapies for intractable cancers such as pancreatic cancer based on ingenol related compounds in the future. For this purpose, we firstly aimed to clarify the mechanisms of ingenol mebutate (IM) against pancreatic cancer cells in this study, because we have already found that IM potentially inhibits cell survival comparable to or greater than those of already clinically used anticancer drugs (CDDP, L-OHP, 5-FU, GEM, and SN-38) for pancreatic cancer.</p> <p>We investigated the cell death mechanism of IM against pancreatic cancer cells, mainly using human Panc-1 cells. Caspase-3/7 activity in Panc-1 cells after IM exposure did not significantly change although there was a tendency of an increase compared to controls (no IM exposure). Cell cycle analysis also showed no significant changes in both G2/M ratio and G0/G1 ratio, suggesting that the contribution of these mechanisms to cell growth inhibition is not necessarily high. On the other hand, both BJE6-106, a PKC δ-specific inhibitor, and rottlerin, a non-PKC selective inhibitor, were observed to inhibit the cell growth inhibitory effect of IM at concentrations of 1 μM or higher, indicating that PKC may be partially involved in the mechanism of cell growth inhibition by IM.</p> <p>We are also currently conducting a preliminary study on the extraction of ingenol-related compounds from Euphorbiaceae plants and on mouse xenograft models to investigate antitumor effects of these compounds as the next step of this research in subsequent years.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Fumihiro Kikuyama, Sayo Suzuki, Aya Jibiki, Yuta Yokoyama, Hitoshi Kawazoe, Susumu Kitanaka, Tomonori Nakamura.	Ingenol mebutate inhibits the growth of pancreatic cancer cells in vitro via STING with an efficacy comparable to that of clinically used anticancer agents.	Journal of Natural Medicines	2023年1月			