

Title	植物由来インゲノール関連化合物の膵がん細胞増殖抑制メカニズムに関する研究
Sub Title	Investigation of the mechanisms of inhibitory effect on pancreatic cancer cell proliferation by plant-derived ingenol-related compounds.
Author	鈴木, 小夜(Suzuki, Sayo)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2023
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2022. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究では、がん疾患に対する民間伝承薬でもあるトウダイグサ科植物に含有されるインゲノール関連化合物の1つ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、IMの膵がん細胞に対する細胞増殖抑制機序に関する標的分子の特定を目的とした。</p> <p>IMの細胞増殖抑制機序についてはネクローシスや、caspaseの活性化を伴うアポトーシス及びPKCを介した増殖抑制機序などが報告されてはいるが明確にはされていない。そこで本研究では、膵がん細胞に対するIMの細胞増殖抑制機序と関連する候補分子の探索を目的に、IM曝露前後のPanc-1細胞を用いて網羅的遺伝子発現解析RNA seqを行った。Differential Expressed Genes解析により候補分子を抽出し、IM曝露後の細胞生存プロファイルと相関する分子とその関連分子のクラスター解析により候補分子を絞った結果、免疫関連分子Stimulator of interferon genes ( STING ) がIMによる増殖抑制機序に関わる候補物質として抽出された。IM曝露濃度上昇に伴うPanc-1細胞生存率低下時、STINGタンパク質発現量は有意に上昇し、STING活性に対する負の制御因子p-STING ( ser366 ) タンパク質発現量は、有意ではないもののSTINGタンパク質発現量と逆相関する傾向が認められた。さらに、STING阻害剤H151はIMによる細胞増殖抑制を回復させた。</p> <p>以上、本研究により、IMによる増殖抑制機序に免疫関連分子STINGが関与することを新たに見出した。</p> <p>Recently, ingenol mebutate (IM), isolated from the latex of Euphorbia peplus, has been shown to be effective against pancreatic cancer cell lines. However, the mechanism of action is not fully understood. 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. Pancreatic cancer has a poor prognosis and novel and effective therapies are urgently needed to be developed. Our final goal is to clarify the mechanisms of IM for anti-proliferative effect on cancer cells and to develop new therapies for intractable cancers such as pancreatic cancer based on ingenol related compounds in the future. Therefore, the aim of this study was to identify biomolecules involved in the mechanisms of cell growth inhibition by IM. For this purpose, RNA sequencing was used to pick up the candidate molecules and Western blotting and inhibition assays were used to identify novel biomolecules and confirm them.</p> <p>RNA sequencing and protein expression analysis revealed that low concentrations, around 10 nM of IM increased interferon-stimulated gene (STING) expression and decreased cell viability; coadministration of IM and the STING inhibitor H-151 into Panc-1 cell lines cancelled the inhibitory effect on proliferation observed when IM alone was exposed to the cells. In conclusion, IM has shown inhibitory effects on pancreatic cell proliferation, and STING, an immune-related molecule, may be involved in the mechanism of its action.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20220003-0041">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20220003-0041</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	教授	補助額	1,500	千円
	氏名	鈴木 小夜	氏名（英語）	Sayo Suzuki			

## 研究課題（日本語）

植物由来インゲノール関連化合物の膵がん細胞増殖抑制メカニズムに関する研究

## 研究課題（英訳）

Investigation of the mechanisms of inhibitory effect on pancreatic cancer cell proliferation by plant-derived ingenol-related compounds.

## 研究組織

氏名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
鈴木 小夜 (Sayo Suzuki)	薬学部・教授
中村 智徳 (Tomonori Nakamura)	薬学部・教授

## 1. 研究成果実績の概要

本研究では、がん疾患に対する民間伝承薬でもあるトウダイグサ科植物に含有されるインゲノール関連化合物の1つ 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、IM の膵がん細胞に対する細胞増殖抑制機序に関する標的分子の特定を目的とした。

IM の細胞増殖抑制機序についてはネクロシスや、caspase の活性化を伴うアポトーシス及び PKC を介した増殖抑制機序などが報告されてはいるが明確にはされていない。そこで本研究では、膵がん細胞に対する IM の細胞増殖抑制機序と関連する候補分子の探索を目的に、IM 曝露前後の Panc-1 細胞を用いて網羅的遺伝子発現解析 RNA seq を行った。Differential Expressed Genes 解析により候補分子を抽出し、IM 曝露後の細胞生存プロファイルと関連する分子とその関連分子のクラスター解析により候補分子を絞った結果、免疫関連分子 Stimulator of interferon genes (STING) が IM による増殖抑制機序に関わる候補物質として抽出された。IM 曝露濃度上昇に伴う Panc-1 細胞生存率低下時、STING タンパク質発現量は有意に上昇し、STING 活性に対する負の制御因子 p-STING (ser366) タンパク質発現量は、有意ではないものの STING タンパク質発現量と逆相関する傾向が認められた。さらに、STING 阻害剤 H151 は IM による細胞増殖抑制を回復させた。

以上、本研究により、IM による増殖抑制機序に免疫関連分子 STING が関与すること新たに見出した。

## 2. 研究成果実績の概要（英訳）

Recently, ingenol mebutate (IM), isolated from the latex of *Euphorbia peplus*, has been shown to be effective against pancreatic cancer cell lines. However, the mechanism of action is not fully understood. 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. Pancreatic cancer has a poor prognosis and novel and effective therapies are urgently needed to be developed. Our final goal is to clarify the mechanisms of IM for anti-proliferative effect on cancer cells and to develop new therapies for intractable cancers such as pancreatic cancer based on ingenol related compounds in the future. Therefore, the aim of this study was to identify biomolecules involved in the mechanisms of cell growth inhibition by IM. For this purpose, RNA sequencing was used to pick up the candidate molecules and Western blotting and inhibition assays were used to identify novel biomolecules and confirm them.

RNA sequencing and protein expression analysis revealed that low concentrations, around 10 nM of IM increased interferon-stimulated gene (STING) expression and decreased cell viability; coadministration of IM and the STING inhibitor H-151 into Panc-1 cell lines cancelled the inhibitory effect on proliferation observed when IM alone was exposed to the cells. In conclusion, IM has shown inhibitory effects on pancreatic cell proliferation, and STING, an immune-related molecule, may be involved in the mechanism of its action.

## 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