

4-3-9.海藻や軟体サンゴの中から成人 T 細胞白血病に対する新規抗がん剤を探す

濱田 季之

New Anticancer Drug Candidates against Adult T-cell Leukemia cells, from algae and soft coral

HAMADA Toshiyuki

鹿児島大学大学院理工学研究科

Graduate School of Science and Engineering, Kagoshima University

要旨

生物多様性に富む鹿児島県海域の天然資源は、特異な生物活性や新規の化学構造を持つ二次代謝産物の宝庫である。今回、竹島近海に生息する軟体サンゴ、ならびに鹿児島産紅藻を調査・採取し、それらの中に含まれる二次代謝産物の中から成人 T 細胞白血病に有効な二次代謝産物を探索した。

はじめに

熱帯区、亜熱帯区、温暖帯区の3つの生物地理区にまたがる鹿児島県の海域には、他に類を見ない多様な生物が生息する。それらの海洋生物の中で、捕食されやすい比較的弱い立場にある生物の多くは、厳しい生態系で生き残るための戦略として、自らの体内で忌避物質（二次代謝産物）を生産し蓄えている。本研究では、生物多様性に富む鹿児島県海域に生息する海藻や海洋無脊椎動物の中から、成人 T 細胞白血病（Adult T-cell Leukemia : ATL）の治療に有効な二次代謝産物の探索を行っている。ATL とは、鹿児島県を含む南九州に多発している極めて難治性の白血病であり、ウィルス HTLV-1 に T 細胞が感染することで引き起こされる。これまでに抗がん剤による多剤併用療法、特異抗体療法、幹細胞移植療法などが開発されてきたが、一部の病型で成功例が出ているものの、本疾患のほとんどの患者にとっては福音となっていない。ATL は容易に再発し、薬剤耐性を獲得することが多く、現在最も成功しているといわれる LSG15 療法でも、5年生存率は20%以下というのが現状である。従って、ATL の治療成績を向上させるためには、新たな機序に基づく抗がん剤の発見が急務となっている。

軟体サンゴおよび海藻からの抗 ATL 活性（ATL 患者由来の S1T 細胞株に対する細胞傷害活性）を示す化合物の探索研究を行ったので、以下に報告する。

鹿児島県竹島産軟体サンゴ *Isis hippuris* からの抗 ATL 化合物の探索

鹿児島県三島村竹島にて採取した軟体サンゴ *Isis hippuris* 1.4 kg (wet wt.) について、細かく刻んだ後、MeOH で3回、50% MeOH / CH₂Cl₂ で2回抽出後、抽出物を濃縮して、濃縮物 32 g を得た。この濃縮物を AcOEt と H₂O とで二層分配し、AcOEt 層については一度濃縮後、90% MeOH aq. と *n*-hexane で二層分配した。抗 ATL 活性を示した 90% MeOH aq. 層について、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、サイズ排除型 HPLC (カラム : Jaigel-H, 溶媒 : CHCl₃)、および ODS-HPLC (カラム : Cosmosil 5C18-

AR 溶媒 : MeOH-H₂O)により分離、精製し、抗 ATL 活性 (IC₅₀ 値 1.0μg/mL 以下) を示す化合物を化合物 (**1** ; 収量 2.2 mg) を単離した。

化合物 **1** は暗赤色の固体として得られ、FAB-MS より分子量 630 を与えた。さらに、¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT-135 スペクトルと二次元 NMR (COSY, HSQC, HMBC) スペクトルデータの解析を行い、本化合物の化学構造を **Figure 1** のように決定した。化学構造検索の結果、沖縄産同属軟体サンゴから既に単離された peridinin¹² と化学構造が同じであった。HTLV-1 ウィルスに感染させた T 細胞に対して、peridinin が増殖抑制活性作用を示すとした報告例³はあるが、ATL 患者由来のガン細胞株に対してこの化合物が細胞傷害性を示したのは、今回が初めてである。

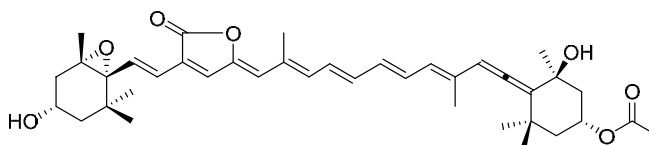


Figure 1. 化合物 1 : peridinin

紅藻ハナヤナギ(*Chondria armata*)由来の抗 ATL 化合物の探索

鹿児島県南九州市の番所鼻で採取したハナヤナギ (湿重量 9 kg) を MeOH で抽出し、減圧濃縮を行うことによって 680 g の抽出物を得た。この濃縮物のうち、346 g を CH₂Cl₂ と 50% MeOH aq. で二層分配を行った。得られた CH₂Cl₂ 層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、recycle HPLC (カラム : Jaigel-H, 溶媒 : CHCl₃)、および ODS-HPLC (カラム : Cosmosil 5C₁₈-MS-II 溶媒 : MeOH-H₂O) にて精製することで、抗 ATL 活性を示す (IC₅₀ 値 10μg/mL 以下) 化合物 **2** (2.5 mg)、化合物 **3** (4.2 mg)、および化合物 **4** (0.3 mg) を単離した。それぞれの化学構造は、高分解能 FAB-MS および二次元 NMR を解析することで **Figure 2** のように決定した。今後、得られた二次代謝産物の構造情報を基にした新規 ATL 治療薬の創製を試みるとともに、他の生物由来の抗 ATL 化合物の探索を行っていく。

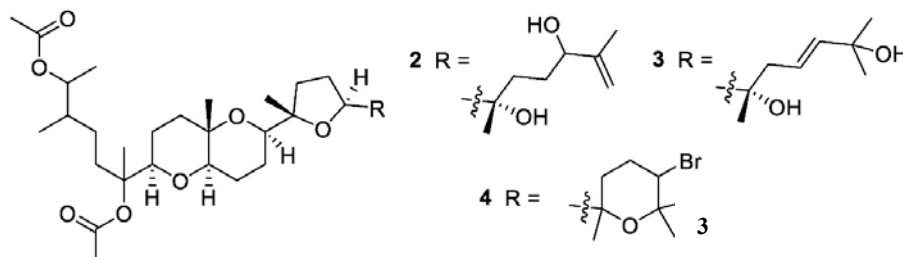


Figure 2. 化合物 2, 3 および 4 の化学構造

考察・今後の展望

今後も引き続き、生物資源に含まれている二次代謝産物の中から、成人 T 細胞白血病などの難治性疾患を含めた多くの病気に対する医薬品のリード化合物を開発していきたい。更に、島嶼部の産業振興、島おこしに寄与できればと考えている。

引用文献

- 1) Parameswaran PS, Achuthankutty CT. 2005. *Proc. of AP Akademi of Sciences*, 9:135-138.
- 2) Bjornland T, Haxo FT, Jensen SL. 2003. *Biochemical Systematics and Ecology*, 31:1147-1162.
- 3) Ishikawa C et al. 2016. *Int. J. Oncology*, 49:1713-1721.