

副作用の少ない生薬の有効成分を抗癌剤とする研究



新しい抗癌剤

(1) シーズ概要

癌細胞が増殖する鍵となる遺伝子NF-κBをターゲットにした薬剤の開発において、副作用の少ない生薬の有効成分を抗癌剤とする実用化研究を進めている。

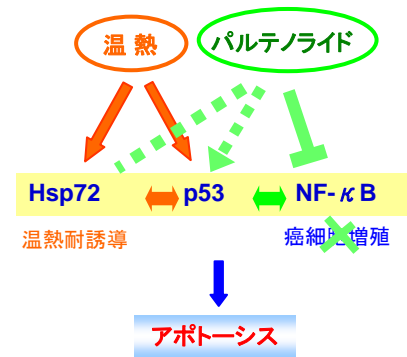
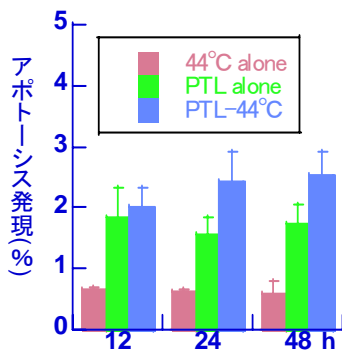
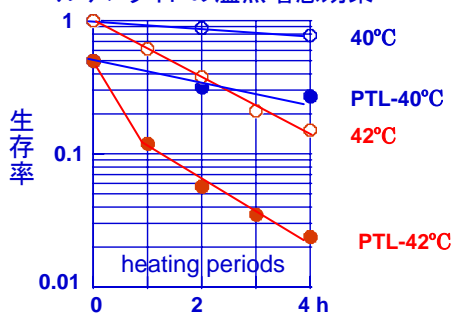
癌治療では外科手術や複数の治療法を組み合わせる集学的癌治療が行われるが、癌細胞に耐性が顕れたり化学製剤の強い副作用により治療を中断するなどの課題があり、生薬成分の適用はこれらの問題を解決しアポトーシス誘導による有意な癌治療効果を得られることが期待できる。我々は生薬の成分、パルテノライドを温熱あるいは放射線に併用しin vitro - in vivoにおける抗腫瘍増強効果およびアポトーシス誘導のNF-κB シグナル伝達経路について解析し抗癌剤としての有効性及び実用化を検討する。

(2) これまでの研究成果

我々はヒト肺癌細胞を用いて転写因子、NF-κB活性を阻害するセスキテルペン類、パルテノライドと温熱との併用による抗腫瘍増強効果を明らかにした。

野生型p53遺伝子を有するヒト肺腺癌A549細胞を用いたin vitroの実験でパルテノライドを温熱と併用することにより相乗的な抗腫瘍増強効果が認められた。そのメカニズムは細胞を加温するとp53蛋白が誘導される。p53は温熱耐性を誘導するhsp72蛋白に結合する他、細胞周期を遅延したり、アポトーシスを誘導することにより抗腫瘍効果を示す。これまでの実験において腫瘍増殖に關与するNF-κB活性の阻害効果を有するパルテノライドによりhsp72及びp53は誘導されなかった。即ち、hsp72及びp53遺伝子はNF-κBのシグナル伝達経路に非依存的事であることが示唆された。

パルテノライドの温熱増感効果



(3) 新規性・優位性、適用分野

これまでにNF-κB活性阻害剤、パルテノライドによる温熱増感効果について解明した例はなく、転写因子NF-κBが温熱あるいは放射線との併用によりその活性を抑制されるメカニズムをin vitro及びin vivo実験においてNF-κB signalingにおけるアポトーシス誘導への経路を解明することは蛋白質をターゲットとした分子標的癌治療のテーラーメイド医療の基礎的実験として重要であると考えられる。また生薬の成分、パルテノライドは化学製剤と異なり副作用が少なく患者の負担が軽減できる利点もある。

【適用分野】

医薬品

特許出願:

関係論文: S Hayashi, et al: Thermosensitization by parthenolide in human lung adenocarcinoma A549 cells and p53- and hsp72-independent apoptosis induction via the nuclear factor-κB signal pathway. Int. J. Mol. Med. 21: 585-592, 2008