

新規の高活性呼吸鎖複合体I阻害剤 ペタシンによる腫瘍増殖・転移阻害効果

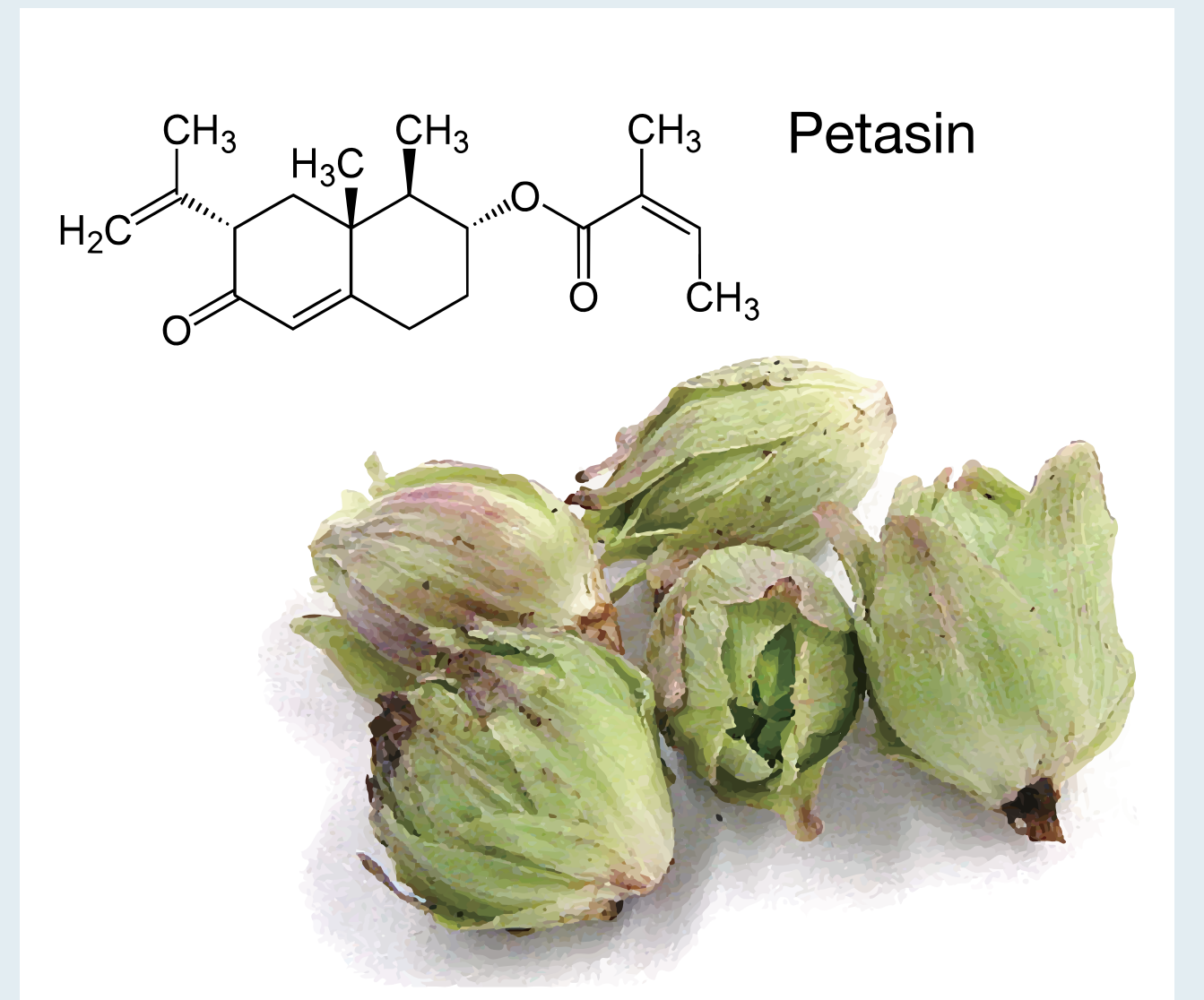
平島一輝

岐阜大学連合創薬医療情報研究科

概要

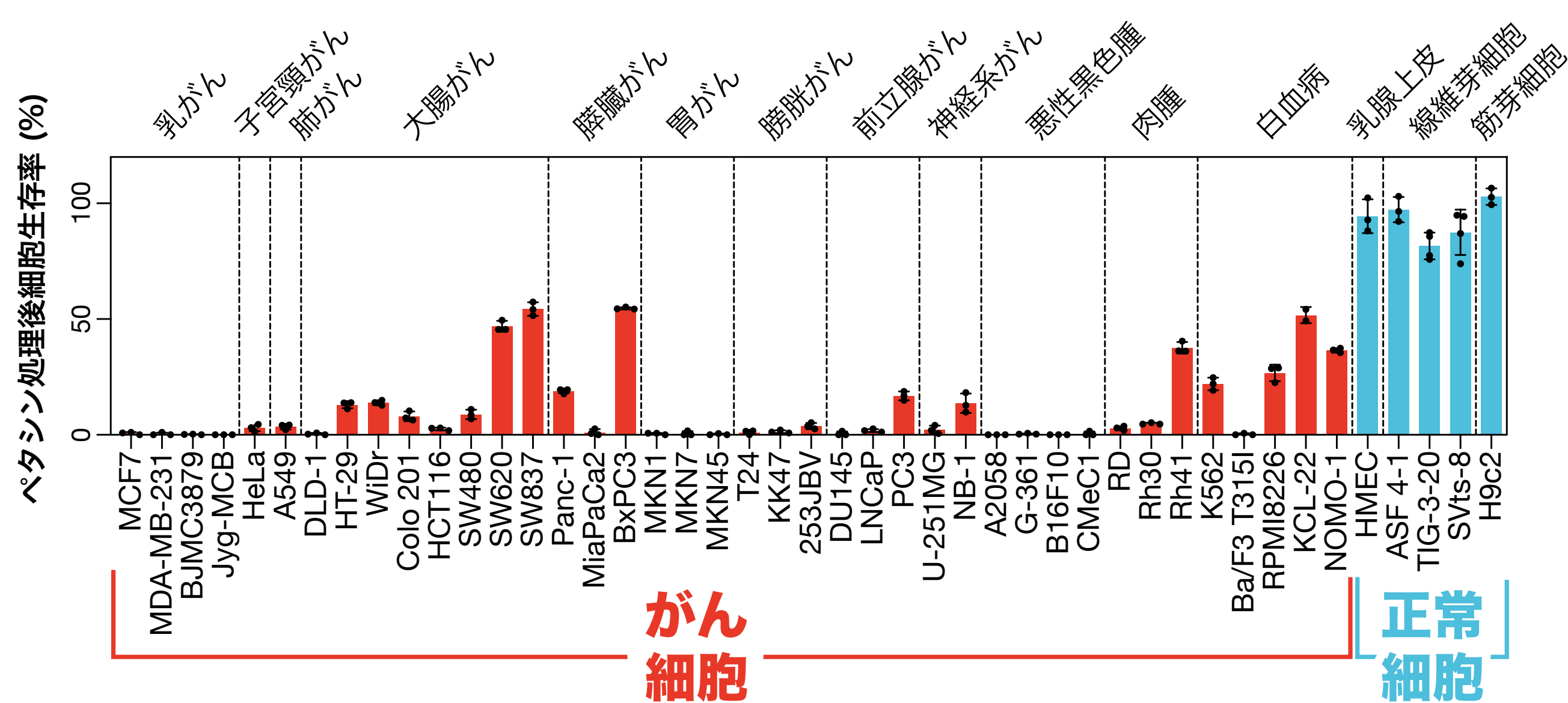
活発に増殖・転移するがん細胞は、正常細胞と比べてより多くのエネルギー（ATP）や細胞の構成要素（核酸とタンパク）を合成する必要があるため、大量のグルコースやグルタミンなどの栄養素を取り込み代謝する必要がある。これらの代謝反応はミトコンドリアの呼吸鎖複合体I（ETCC1）に支えられているため、ETCC1の特異的阻害によって効率的にがんの増殖と転移を抑制できると考えられる。しかし、従来の阻害剤は、メトホルミンのように活性が極めて弱いか、ロテノンのように毒性が強い物質

が多く、がん治療に応用できる物質は少なかった。我々の研究グループは、植物抽出物スクリーニングから新しい高活性呼吸鎖複合体I阻害剤としてペタシンを同定した。ペタシンは極めて高い呼吸鎖複合体I阻害活性を持ち、がん細胞が依存するエネルギー代謝を強く抑制することを明らかにした。複数の異種移植・同種移植マウスモデルによる動物実験において、ペタシンは腫瘍の増殖と転移を有意に阻害した一方で、体重や血液検査上の明らかな副作用は認められなかった。



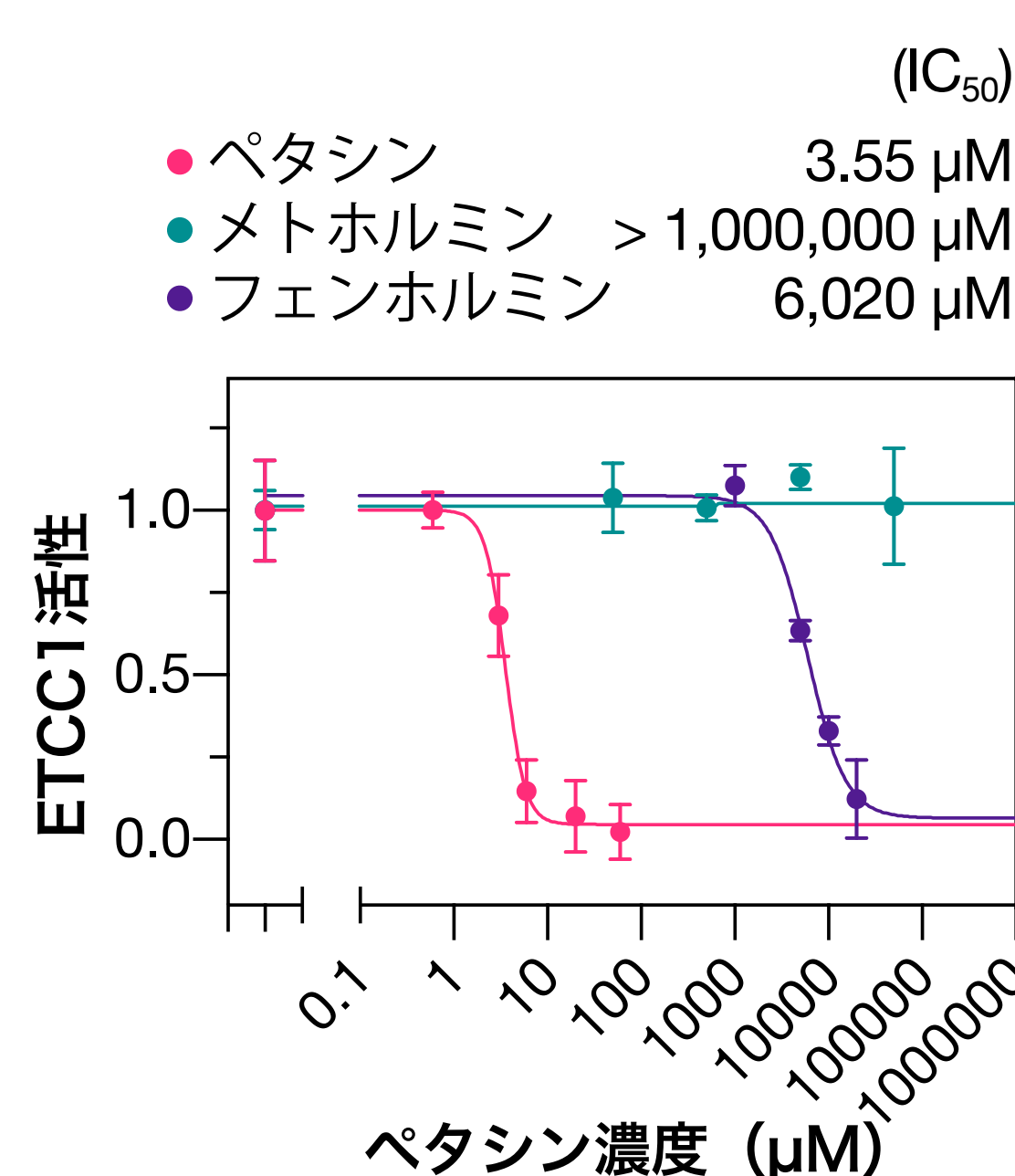
研究内容

① 腫瘍特異的な増殖抑制効果



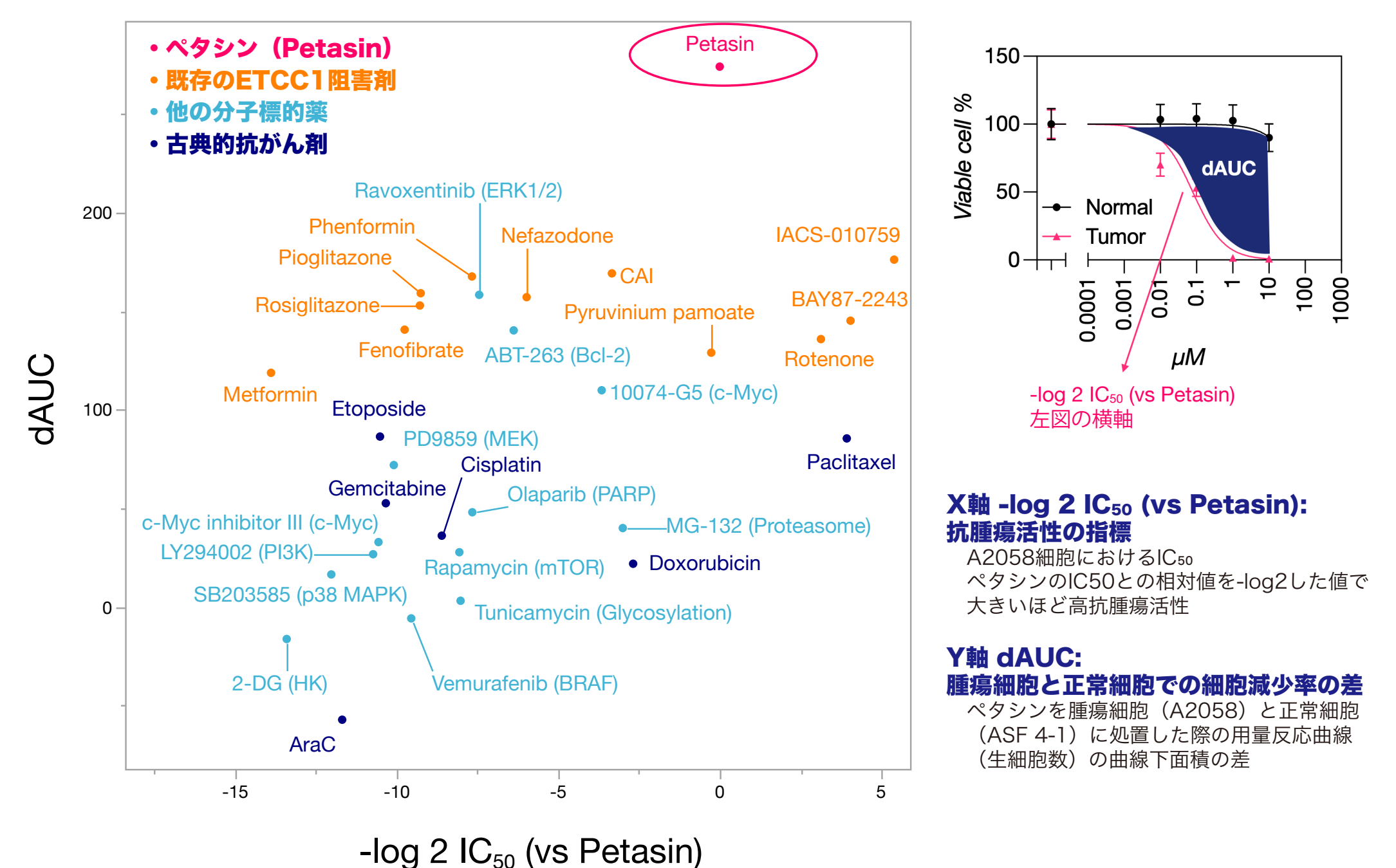
ペタシン処理によってがん細胞の増殖は強く抑制された一方、正常細胞にはほとんど影響がなかった

② 高い阻害活性



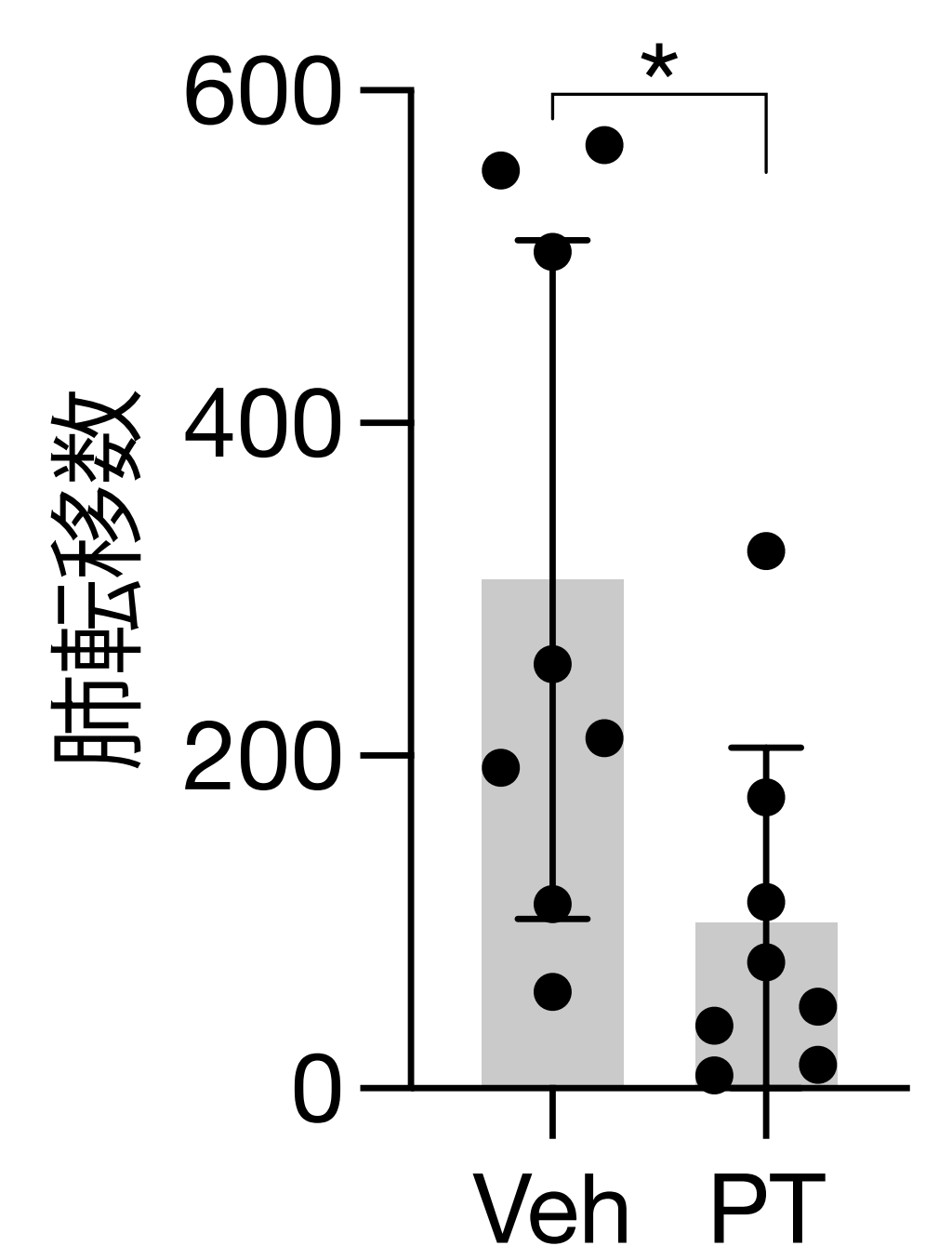
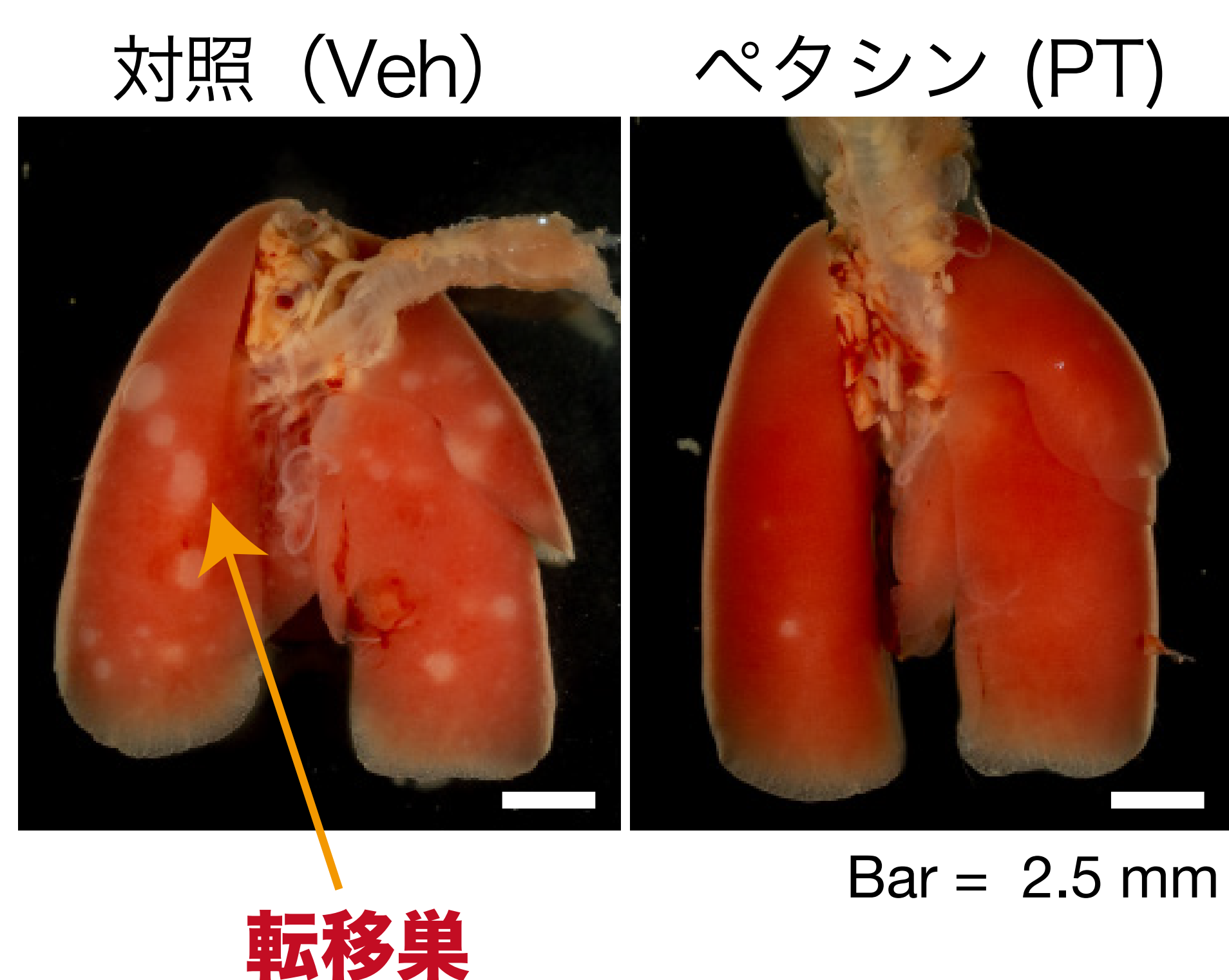
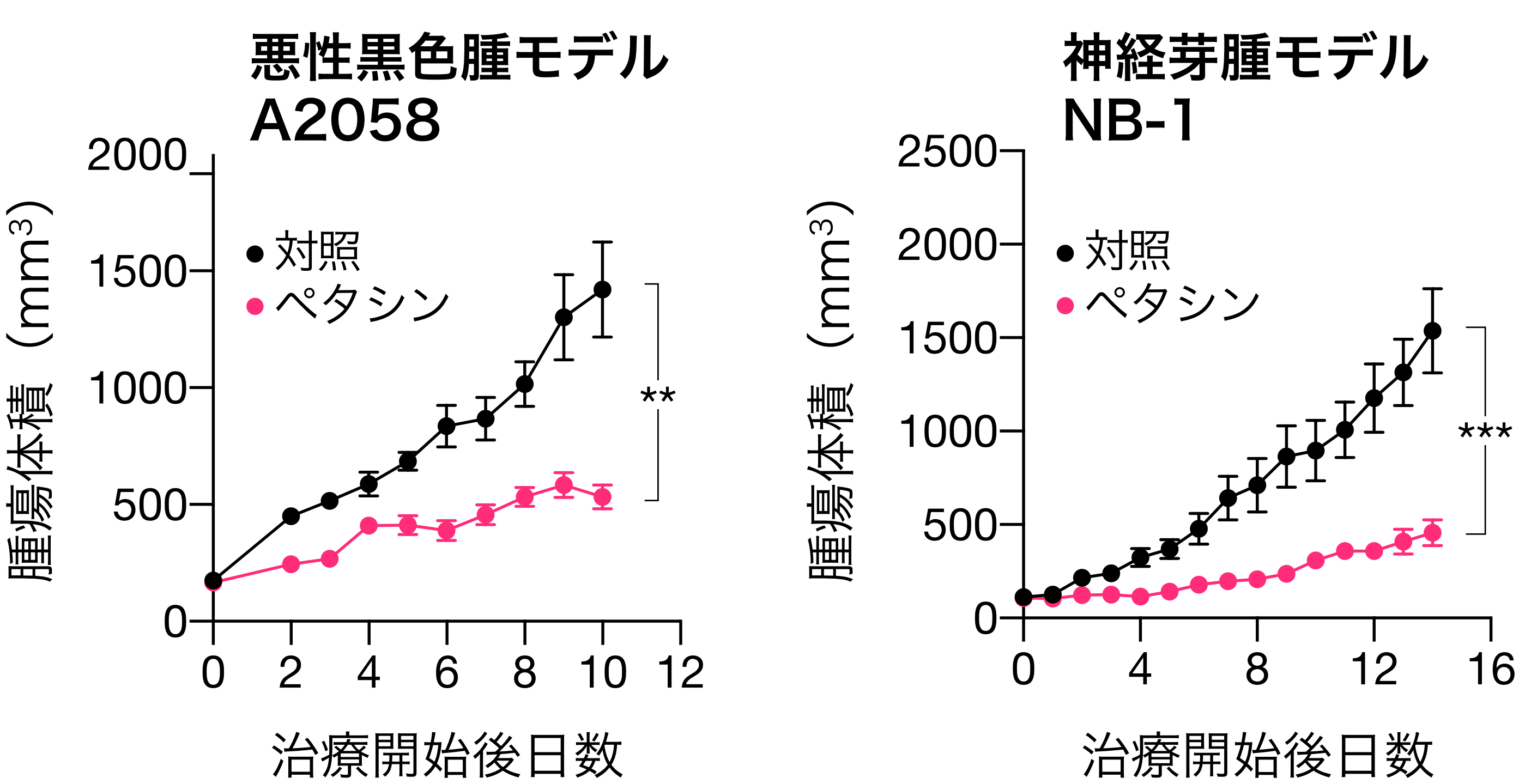
ペタシンはビグアニド系阻害剤と比べて1700倍以上高いETCC1阻害活性を持つ

③ 高い抗がん活性・低毒性



ペタシンは既存のETCC1阻害剤と比較して高い増殖抑制活性を示した。さらに正常細胞への毒性は検索した薬剤の中で最も低かった。

④ in vivo における増殖抑制・転移阻害



ペタシンはヒトのがん細胞を用いたマウスモデルにおいて有意に腫瘍の増殖を抑制した。ペタシンは乳がん自然転移モデルにおいて肺転移を有意に抑制した。いずれのモデルにおいても体重や血液検査、病理組織検査上の明らかな有害事象は認められなかった。

まとめ

ペタシンは、既存物質とは異なる化学構造を持つ新規呼吸鎖複合体I阻害剤であり、がん特異的代謝を標的として副作用を抑えつつ腫瘍の増殖と転移を阻害する。また人工合成も可能であるので、今後の創薬展開も容易である。

想定される応用分野：がん治療、転移阻害、がん予防

報道

- ・フキノトウにがん抑制物質「ペタシン」 読売新聞社 読売新聞 2021/11/9
- ・フキノトウの苦み成分 がん増殖・転移を抑制 産経新聞社 夕刊フジ 2021/9/19
- ・フキノトウにがん増殖抑制成分 岐阜大グループ発見 中日新聞社 中日新聞 2021/9/18
- ・岐阜大フキノトウに抗がん物質を発見 ペタシン利用で創薬に期待 日本食糧新聞社 食料新聞 2021/9/11
- ・フキノトウ「苦み」がん抑制 岐阜大大学院創薬グループ発見「ペタシン」高い効率で増殖・転移を阻害 岐阜新聞社 岐阜新聞 2021/9/2
- ・がん細胞の活動を阻害 岐阜大学 フキノトウ成分 がん効果か テレビ朝日 大下容子ワイド！スクランブル 2021/9/2
- ・フキノトウ由来物質がガンのエネルギー代謝を阻害 科学新聞社 科学新聞 2021/9