

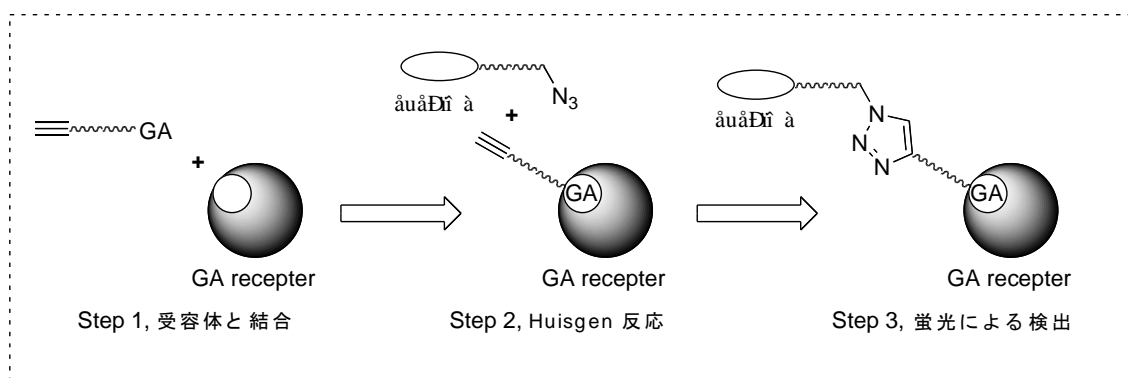
研究テーマ： グリチルレチン酸のガン細胞に対する選択的細胞増殖抑制機構の解明	
研究代表者： 生命環境学部 生命科学科 准教授 野下 俊朗	連絡先： noshita@pu-hiroshima.ac.jp
共同研究者：	
【研究概要】 グリチルレチン酸はマウス正常細胞に対し増殖を阻害しない濃度において、癌化細胞の増殖を顕著に阻害することがこれまでの研究で明らかになっている。このことはグリチルレチン酸が正常細胞と癌細胞の差異を「認識」し、選択的に癌細胞を攻撃していることに他ならない。癌細胞を選択的に“たたく”抗癌剤の開発に資することを目的に、グリチルレチン酸が正常細胞と癌細胞の差異を認識するメカニズムを明らかにする為に本研究を実施し、解明に必須な蛍光タグの導入が可能な誘導体の合成に成功した。	

【研究内容・成果】

概要に述べたようにグリチルレチン酸（以下GAと称する）は正常細胞と癌細胞との差異を「認識」していることは明らかであるものの、GAが癌細胞をどのように認識するかという点では、はっきりした知見を得ることはできていない。そこで、本研究ではGAが癌細胞に対して選択的細胞増殖抑制活性を示すメカニズムの解明を目的とした。具体的には正常細胞および癌細胞に存在すると考えられるGAとの結合部位（GA受容体）を明らかにすることを最初の目的とし、そのために蛍光タグを組み込んだ、あるいは導入可能なGA誘導体を合成し正常細胞ならびに癌細胞に投与、結合する部位や分子、すなわちGA受容体を特定することにした。

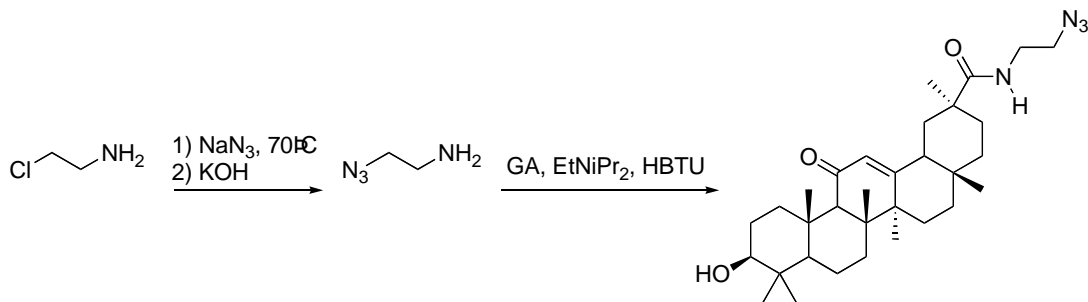
本研究では後から蛍光部位を導入するための官能基を有する GA 類縁体とはじめから蛍光部位をもつ GA 類縁体という 2 系統の類縁体をデザインすることで、研究の確実な遂行を期した。

後から蛍光部位を導入するための官能基をもつGA類縁体の合成に関しては、本研究では末端に例えばアセチレンあるいはアジド基を有するGA類縁体の合成を想定した。投与されたGA類縁体は、正常細胞および癌細胞内でGA受容体と結合し、GA類縁体-受容体複合体を形成すると予想される。（下図：アセチレンを末端に持つ類縁体の場合）



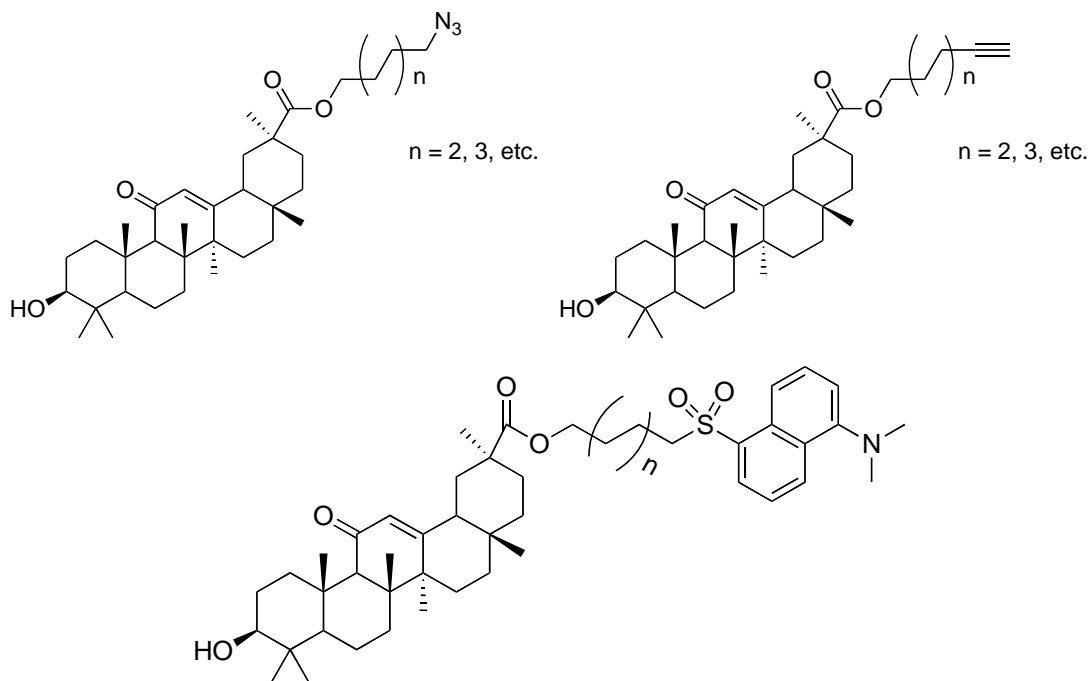
ここで合成する GA 類縁体は、いわゆるクリックケミストリーで最も多用される Huisgen cycloaddition 反応の基質であり、アジドと容易に反応しトリアゾールを形成する。この反応は酸素や水分の影響を受けず、形成したトリアゾールは難分解性で、またアジドもアセチレンも生体物質とはほとんど反応しないため、*in vitro* での反応例も多く、標的指向の合成やタンパク質の活性プロファイリングなどにも利用されていることで知られている。この反応

の際、蛍光性のアジドを用いれば、受容体が蛍光標識されたことになる。
以上のことから以下の化合物をデザインし合成した。その合成経路を以下に示す。



本化合物を用いた GA 受容体検出の試みは現在検討中である。

上記化合物と同様に細胞に投与後蛍光タグを導入可能な類縁体として以下に示す数種の類縁体に加えて最初から蛍光部を有する類縁体についても現在合成を進めている（合成スキームは省略）。なお図中上段の化合物は先にあげた化合物と同様、クリックケミストリーの基質であり、受容体と結合後に蛍光タグを導入するものである。また下段に示した化合物は最初から蛍光部を有しているものである。ここでは蛍光部としてダンシル基を例示しているが、クマリン誘導体を変換することで同様の蛍光性 GA 類縁化合物が得られる。



今回は科学研究費補助金獲得支援をうけ採択を目指し研究を実施したものの、残念ながら採択には至らなかった。しかし、研究の目的である「グリチルレチン酸のガン細胞に対する選択的細胞増殖抑制機構の解明」にむけた重要な化合物の合成を行うことが出来た。今回得られた化合物を用いることで、正常細胞、癌細胞それぞれのグリチルレチン酸受容体を特定していくことが可能になると考えられる。今後は、正常細胞と癌細胞のそれぞれのグリチルレチン酸受容体の構造と生理的な機能を精査し、その違いを明らかにすることを通じて、正常細胞に与えるダメージの少ない「副作用の少ない」抗癌剤開発のための基礎的な知見を得ること目指したい。

