

## 抗腫瘍物質リン糖化合物の活性効果

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2015-11-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤江, 三千男, 中村, 悟己, 柴田, 清, 鈴木, 雅子, 足立, 直樹, 川西, 祐一, 堀口, 涼, 押川, 達夫, 山下, 光司 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.14945/00009246">https://doi.org/10.14945/00009246</a>

# 抗腫瘍物質リン糖化合物の活性効果

○藤江三千男<sup>1)</sup> 中村悟己<sup>2)</sup> 柴田清<sup>1)</sup> 鈴木雅子<sup>1)</sup> 足立直樹<sup>1)</sup> 川西祐一<sup>1)</sup> 堀口 涼<sup>1)</sup>  
 押川達夫<sup>3)</sup> 山下光司<sup>4)</sup> 浜松医科大学 実験実習機器センター<sup>1)</sup>、浜松医科大学 腫瘍病理学<sup>2)</sup>  
 沼津工業高等専門学校 物質工学科<sup>3)</sup>、静岡大学 創造科学技術大学院<sup>4)</sup>

—はじめに—

様々な抗腫瘍物質のある中、リン原子含複素環を基本にハロゲン元素を付加反応による新しい擬似糖類を化学合成し、抗腫瘍活性の有無を探索してきた。その過程なか高い活性を持つ抗腫瘍物質を見出した。その構造が擬似糖骨格から「リン糖」と命名した。その中で臭素原子を付加したリン糖誘導体である 2,3,4-tribromo-3-methyl-1-phenylphospholane 1-oxide (TMPP) 2,3,4-トリブロモ-3-メチル-1-フェニルホスホラン 1-オキシド及び 2,3-dibromo-3-methyl-1-phenylphospholane 1-oxide (DMPP) 2,3-ジブロモ-3-メチル-1-フェニルホスホラン1-オキシドが、特に高い抗腫瘍活性を持つことが分かった (図1)。

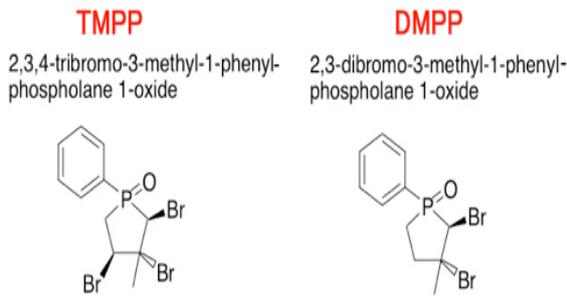


図1 リン糖誘導体TMPP、DMPPの化学構造

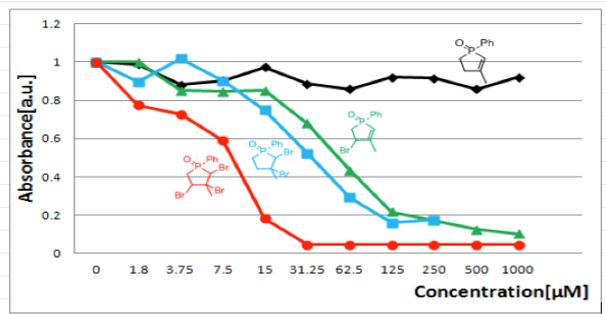


図2 リン糖TMPP、DMPP、MMPPのMTT抗腫瘍活性評価

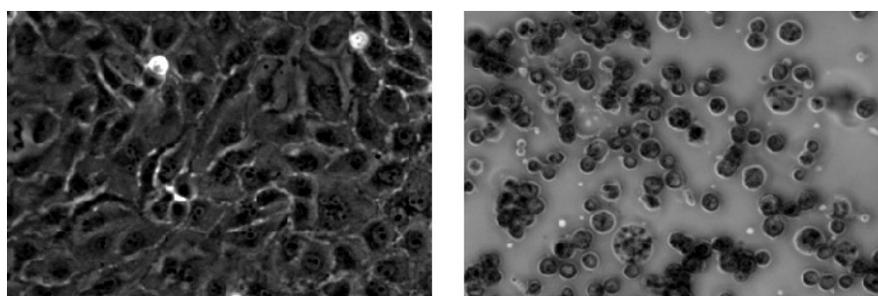
リン糖誘導体は、糖骨格の環内の酸素原子をリン原子に置き換えた擬似糖である。他の擬似糖は天然に存在するものもあるが、リン糖は天然での存在が未だ確認されていない。1,3-ジエン類とジクロロフェニルホスフィンを用いた環化付加反応により生成するホスホレン化合物を原料にした、リン糖誘導体の新しい合成法である。がん細胞への抗腫瘍活性評価はヒト慢性骨髄白血病細胞 (K562細胞株) を用いて MTT法で行なった。MTT評価法は薬物・毒物などの物質がガン細胞の生存率や増殖率する試験方法で物質等の細胞毒性評価法である。TMPPは特に高い抗腫瘍活性があった。DMPPも高い抗腫瘍活性があった (図2)。

白血病細胞における新規抗腫瘍物質:リン糖化合物		
「リン糖」化合物、TMPP及びDMPPによる各種白血病細胞の死滅濃度		
Cell lines	TMPP EC <sub>50</sub> (μmol/L)	DMPP EC <sub>50</sub> (μmol/L)
HL60	4.8 ± 0.7	18 ± 2.3
NB4	3.2 ± 0.9	15 ± 1.4
U937	6.2 ± 1.1	22 ± 1.8
YRK2	5.3 ± 1.3	28 ± 2.6
NOMO-1	5.5 ± 0.8	18 ± 2.1
CEM	6.9 ± 0.3	29 ± 2.4
MOLT4	6.7 ± 1.2	26 ± 1.8
SUP-B15	7.1 ± 1.0	24 ± 2.8
K562	9.1 ± 0.8	28 ± 1.7
Meg-01	8.6 ± 1.4	27 ± 1.9
SHG3	5.4 ± 0.6	26 ± 2.1

図3 リン糖TMPP、DMPPにおける各種白血病細胞に対する抗腫瘍効果

白血病にはさまざまタイプの白血病細胞があり病状も異なる。各種の白血病細胞に対してもリン糖 TMPP、DMPP に抗腫瘍活性があるのかを、MTT 法で調べてみると高い抗腫瘍活性があることが分かった (図3)。

胃がん細胞(MKN-45)に対して、リン糖誘導体である 2,3-dibromo-3-methyl 1-phenyl-phospholane 1-oxide (DMPP) 2,3-ジブロモ-3-メチル-1-フェニルホスホラン 1-オキシドを 200 $\mu$ M 投与し、その細胞の様子を位相差顕微鏡で観察した。左はコントロールとして DMSO を投与した 48 時間培養後の胃がん細胞であり、右は 200 $\mu$ M のリン糖 DMPP を投与した 48 時間後の胃がん細胞である。コントロールは胃がん細胞が活発に細胞分裂を行っているため、培養シャーレ表面全体に細胞がひしめき合っている。それに対して、リン糖 DMPP を投与した培養シャーレでは胃がん細胞が死滅しているのが観察された (図 4)。

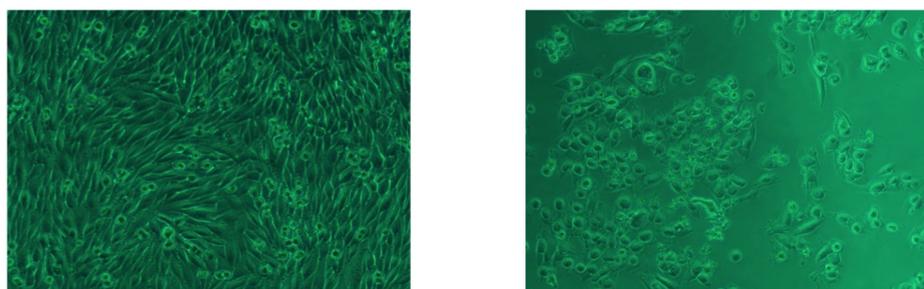


Control (溶媒 DMSO) 投与

リン糖(DMPP) 200 $\mu$ M 投与

図 4 胃がん細胞(MKN-45)に対するリン糖(DMPP)の抗腫瘍活性評価 (48時間後)

ヒトメラノーマ細胞 (メラニン非生産型 : C32GT) に対して、リン糖誘導体である DMPP を 100 $\mu$ M 投与し、その細胞の様子を位相差顕微鏡で観察した。コントロールとして DMSO 投与ではヒトメラノーマ細胞 (C32GT) は、活発に細胞分裂を行っているため、それぞれの培養シャーレ表面全体に細胞がひしめき合っている。それに対して、にリン糖 DMPP100 $\mu$ M を投与したメラノーマ細胞 (C32GT) が死滅した。これらの胃がん細胞や皮膚がん細胞での評価結果より固形がん細胞にも抗腫瘍活性があることが確認できた (図 5)。



Control

リン糖投与

図 5 ヒトメラノーマ細胞(C32GT)に対するリン糖 DMPP100 $\mu$ M での抗腫瘍活性評価 (48 時間後)

#### —結語—

リン原子を含むリン含複素環でかつフェニル基を持つホスホレン化合物を「リン糖」と命名した。その「リン糖」に臭素原子を付加した、「リン糖」誘導体である 2,3,4-tribromo-3-methyl 1-phenyl-phospholane 1-oxide (TMPP) 2,3,4-トリブロモ-3-メチル-1-フェニルホスホラン 1-オキシドは白血病細胞 (K562) に対して低濃度 10  $\mu$ M でも非常に高い抗腫瘍活性作用を持つことが分かった。また、2,3-dibromo-3-methyl 1-phenyl-phospholane 1-oxide (DMPP) 2,3-ジブロモ-3-メチル-1-フェニルホスホラン 1-オキシドは、固形がん細胞である、ヒト胃がん細胞(NKH-45)に対して 200  $\mu$ M 投与で、さらに皮膚がん細胞(C32GT) 対しては 100  $\mu$ M 投与でも、高い抗腫瘍活性があった。リン糖化合物は抗腫瘍活性効果を持つことが判明した。