



「良薬は口に苦し」延命草の苦味成分ががんの増殖を抑制する

～ラブドシアノンIのがん細胞内での作用と大腸がんの増殖抑制メカニズムを解明～

本研究成果のポイント

- 延命草 (*Isodon japonicus* Hara, ヒキオコシ) は古来から健胃薬や長寿薬として知られているが、具体的な疾病の治療や予防効果については医学的に解明されていなかった。
- 延命草の苦味成分ラブドシアノンIが大腸がん細胞内において、ミトコンドリア内のタンパク質に結合し、がん細胞の増殖を抑制するメカニズムを分子レベルで解明した。
- 将来、ラブドシアノンIをリード化合物とした、がんの予防薬や治療薬の開発につながることを期待される。

京都府立医科大学大学院医学研究科分子標的予防医学の渡邊元樹講師と梅花女子大学の山田恭正教授らの研究グループは、産業技術総合研究所の亀田倫史主任研究員らと、「延命草の苦味成分ラブドシアノンIが大腸がん細胞の増殖を抑制する」分子メカニズムを解明し、本件に関する論文が、科学雑誌『Cancers』に2021年2月26日(現地時間)付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究に用いたシソ科の生薬、延命草(別名ヒキオコシ)には、弘法大師が行き倒れた旅人に煎じて口に含ませると、余りの苦さで病人を引き起こしたという故事来歴があり、最近まで食品用苦味料としても利用されていました。今回我々は、延命草から分離した苦味成分ラブドシアノンIが、がん細胞内において2種のミトコンドリアタンパク質 adenine nucleotide translocase 2 (ANT2) と prohibitin 2 (PHB2) に直接結合することで、がん遺伝子として知られるチミジル酸シンターゼ (thymidylate synthase) の発現を抑制し、大腸がんの増殖を抑制するメカニズムを発見しました。この研究により、『ミトコンドリアタンパク質 ANT2 と PHB2 によるチミジル酸シンターゼ発現制御の新規分子メカニズム』が明らかになったとともに、『ラブドシアノンIの構造をもとに、新たながん治療薬や予防薬の開発』につながることを期待されます。

【論文基礎情報】

● 掲載誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● 雑誌名 Cancers ● 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 ● 雑誌の発行元国 スイス ● オンライン閲覧可 (URL) https://www.mdpi.com/2072-6694/13/5/982 ● 掲載日 2021年2月26日(現地時間)
論文情報	論文タイトル(英・日) (英) Rabdosianone I, a bitter diterpene from an oriental herb, suppresses thymidylate synthase expression by directly binding to

	<p>ANT2 and PHB2</p> <p>(日) 延命草の苦味成分ラブドシアノン I は ANT2 と PHB2 に直接結合することにより、チミジル酸シンターゼの発現を抑制する</p> <p>筆頭・責任著者 京都府立医科大学 分子標的予防医学 渡邊元樹</p> <p>共同著者 有</p> <p>梅花女子大学 管理栄養学科 山田恭正</p> <p>産業技術総合研究所 人工知能研究センター 来見田遥一</p> <p>産業技術総合研究所 人工知能研究センター 亀田倫史</p> <p>京都府立医科大学 創薬医学 助野真美子</p> <p>京都府立医科大学 内分泌・乳腺外科 飯塚まひろ</p> <p>京都府立医科大学 分子標的予防医学 曾和義広</p> <p>京都府立医科大学 分子標的予防医学 飯泉陽介</p> <p>京都府立医科大学 分子標的予防医学 高倉英樹</p> <p>国立がん研究センター 社会と健康研究センター 宮本真吾</p> <p>京都府立医科大学 創薬医学 酒井敏行</p> <p>京都府立医科大学 分子標的予防医学 武藤倫弘</p>
<p>研究情報</p>	<p>研究課題名 ケミカルバイオロジーを用いた食品成分によるがん予防効果の作用機序解明およびがん治療への応用開発</p> <p>代表研究者 京都府立医科大学 分子標的予防医学 渡邊元樹</p> <p>共同研究者 無</p> <p>資金的関与 一般財団法人京都予防医学センターがん研究助成 (課題番号: 30 - 049、2019 年)</p>

【論文概要】

1 研究分野の背景 ～「良薬は口に苦し」を科学する～

本邦に自生するシソ科の多年草、延命草 (学名 *Isodon japonicus* Hara) (図 1) は古くから生薬として、我が国で受け継がれ、その昔、弘法大師が、病に倒れ苦しむ旅人に延命草の搾り汁を与えたところ、たちまち起き上がったという伝承から、「ヒキオコシ (引き起こし)」とも呼ばれ、「起死回生の妙薬」と伝えられてきました。しかしその薬効成分と作用メカニズムについては十分、解明されておらず、これまで民間治療として一部の地域で用いられているのみでした。

延命草はたいへん苦いのが特徴ですが、我々の研究チームの梅花女子大学の山田恭正教授は、延命草の苦味成分としてこれまで知られていたエンメイン (enmein) やオリドン (oridonin) とは別の有機化合物を延命草から抽出分離して、その分子構造を決定し、ラブドシアノン I (rabdosianone I) と命名しました (図 2)。



図 1 延命草 (左: 遠景 右: 近景)

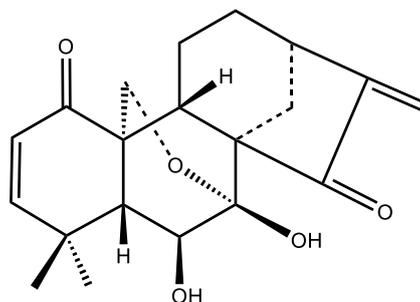


図 2 ラブドシアノン I の化学構造式

我々はこれまで、様々な食品や植物の成分ががんの予防にはたらくメカニズムについて研究してきましたが、今回、このラブドシアノン I ががん細胞にどのような効果を及ぼすのかについて、研究をスタートしました。

2 研究内容・成果の要点 ～ラブドシアノン I の結合タンパク質の発見とがん増殖抑制効果のメカニズムの解明～

我々はまず、複数のヒト大腸がん細胞にラブドシアノン I を添加したところ、がん細胞のほとんどが消失することを見出しました

(図 3)。そのメカニズムとして、生化学的実験により、がん遺伝子として広く知られる、チミジル酸シンターゼ (thymidylate synthase) (用語 1) の発現抑制を介することを示しました。次に、ラブドシアノン I のがん細胞内ではたらきをさらに詳細に解明するために、ナノ磁性ビーズにラブドシアノン I を

固定化するケミカルバイオロジーの手法 (図 4) を用いて、ラブドシアノン I ががん細胞内においてミトコンドリア内に存在する 2 種のタンパク質 adenine nucleotide translocase 2 (ANT2) と prohibitin 2 (PHB2) (用語 2) に直接結合することを発見しました。このことは、産業技術総合研究所の亀田倫史主任研究員らによる、スーパーコンピューターを用いた分子動力学シミュレーション (用語 3) により、ラブドシアノン I が ANT2 の疎水性ポケットに強力に結合している様子を明らかにすることで裏付けられました (図 5)。

ヒト大腸がん細胞

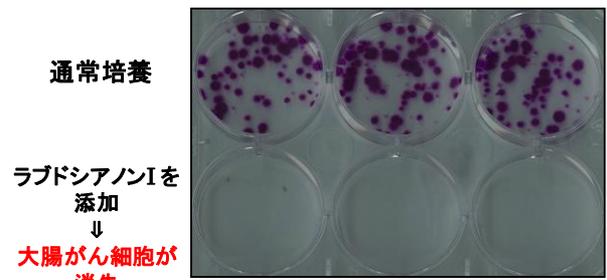


図 3 ラブドシアノン I の添加により、大腸がん細胞のコロニーはほぼ消失した

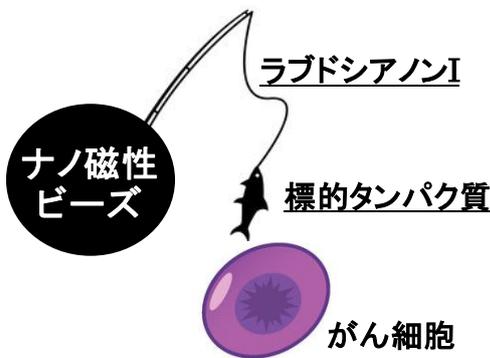


図 4 ナノ磁性ビーズにラブドシアノン I を固定化し、がん細胞中からその標的タンパク質を同定した

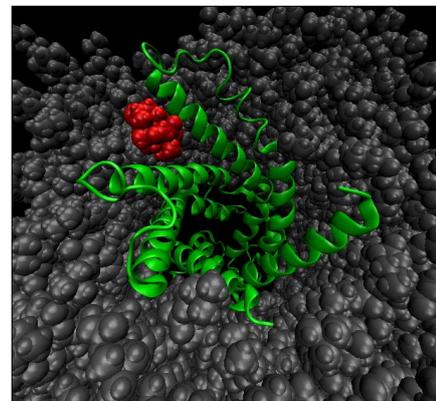


図 5 分子動力学シミュレーションにより、ラブドシアノン I (赤色) が、ANT2 (緑色) に結合する状態を解析した

さらに我々は、遺伝子の発現を抑える実験 (ノックダウンアッセイ) により、ANT2 と PHB2 がともにチミジル酸シンターゼの発現を制御していることを証明し、ラブドシアノン I は ANT2 と PHB2 に結合し、その機能を阻害することで、チミジル酸シンターゼの発現を抑制し、がん細胞の増殖を阻止する、という新規メカニズムを明らかにしました (図 6)。

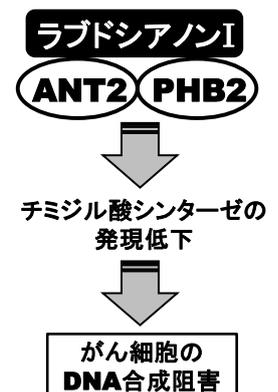


図 6 ラブドシアノン I のがん細胞増殖抑制メカニズム

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

～ いにしえの妙薬の作用機序解明から、新規がん予防・治療法の開発へ ～

世の中には様々な天然物由来の民間薬や健康食品があふれていますが、科学的機序が裏付けられているものはそう多くありません。今回、がん予防研究、分子細胞生物学、天然物有機化学、生命情報科学など多彩なバックボーンを有する研究者からなる我々の研究チームは、「延命草の苦味成分ラブドシアノンIの、がん細胞内における標的タンパク質の同定に成功し、がん遺伝子チミジル酸シンターゼの発現を抑制する分子メカニズム」を明らかにしました。チミジル酸シンターゼは、既に世界中で汎用されている抗がん剤5-FUの標的分子としても知られることから、ラブドシアノンIをリード化合物として合成展開することにより、より安全で新たながん予防薬や抗がん剤の開発につながる事が期待されます。

用語解説

用語1 チミジル酸シンターゼ (thymidylate synthase)

DNA の材料となるチミジル酸を合成する酵素で、DNA の合成に必要となります。多くのがん細胞では、チミジル酸シンターゼの発現が上昇しているため、細胞が過剰に増殖できることが知られています。古典的な抗がん剤として知られる5-FUはこのチミジル酸シンターゼの酵素活性を阻害することで、がん細胞のDNA合成をブロックします。

用語2 adenine nucleotide translocase 2 (ANT2)、prohibitin 2 (PHB2)

ともにミトコンドリアの内膜に存在するタンパク質で、互いに結合していることが報告されています。ANT2は細胞内のエネルギーとして重要なATPの輸送に関わる一方、PHB2は細胞増殖、炎症、代謝、老化など様々な生命現象に関与するとされています。近年、いずれのタンパク質も、がん細胞の増殖にも関与していると注目されています。

用語3 分子動力学シミュレーション

分子の持つ固有の運動エネルギーや電荷に基づき、スーパーコンピューターを用いて、動的な分子間相互作用を解析する生物物理学の一領域。これにより、分子結合の部位や様式は勿論のこと、従来の分子力学法では不可能であった、分子結合の動的過程や持続性・安定性までを高精度に予測することが可能となり、生理的条件における自然な状態での分子結合を理解するうえでの強力なツールとなっています。

<研究に関すること>

京都府立医科大学
分子標的予防医学・講師・渡邊元樹
電話：075-251-5338
E-mail：mtkw@koto.kpu-m.ac.jp

<広報に関すること>

京都府立医科大学
広報センター [事務局：企画・研究支援課] 土屋
電話：075-251-5804
E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp

梅花女子大学企画部 藤原・上坊 (じょうぼう)
電話：072-643-6343
E-mail：kikaku@baika.ac.jp