

P-C-6

Serratane 型トリテルペンと kojic acid を中心とした ハイブリッド化合物のがん予防作用について

Chemopreventive activity of hybrid compounds arranged from
Serratane type triterpene and Kojic acid

○田中 麗子¹⁾、辻井 寛子¹⁾、山田 剛司¹⁾、長谷川 純也²⁾、
梶本 哲也²⁾、濱島 好男²⁾、野出 学²⁾、徳田 春邦³⁾

1) 大阪薬大・医薬品化学、2) 京都薬大・薬品製造学、3) 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

It is said that the conjugation of two bioactive compounds is an effective strategy that is now well accepted. Hybrids including natural triterpenoids play an important role in the development of drugs for treatment against cancer, immunosuppressive compounds. We reported here the effects on *in vitro* and *in vivo* anti-tumor promoting activity of the some hybrids, and results of these test are expected to be a useful compounds for chemoprevention.

【目的】

エゾマツ樹皮の主成分である serratane 型トリテルペノイド、**PJ-1** (3 α -methoxyserratane-21 β -ol) (1) および **PJ-2** (3 β -methoxyserratane-21 β -ol) (2) が強い *in vitro*, *in vivo* 発がんプロモーション抑制活性を持つことは既に報告している。今回は **PJ-1** および **PJ-2** と kojic acid との hybrids を中心に 17 検体の化合物の合成を行い、がん予防作用を検討した。

【方法】

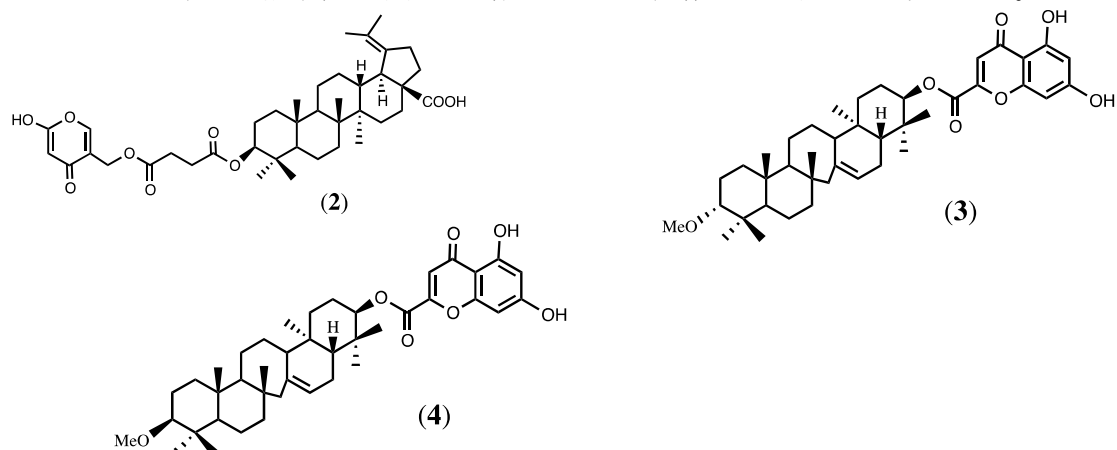
化合物 1 ~ 17 について TPA による Epstein-Barr-Virus の初期抗原の活性を抑制する効力を一次スクリーニングとして用いた。一次スクリーニングで効力の強い化合物 2、3 および 4 について、イニシエーターに DMBA、プロモーターに TPA を用いて週 2 回、20 週間塗布を行い、パピローマの発生したマウスの割合とマウス 1 匹あたりに発生したパピローマ数を陽性コントロール群と比較した。

【結果】

マウス皮膚にパピローマを持つマウスの発生率及びパピローマ数は 20 週目のコントロール 100 % 及び 9.3 個に対して、(2) 塗布群では 93.3%, 6.1 個であり、化合物 (3) 塗布群では 100 %, 7.6 個、化合物 (4) 塗布群では 100 %, 7.4 個であった。

【結論】

化合物 (2)、(3) および (4) の *in vivo* マウス皮膚発癌プロモーション抑制試験の 20 週後の結果は、前回、報告した **PJ-2** quercetin hybrid¹ や **PJ-1** 3,3-dimethylsuccinyl 誘導体² には及ばなかった。このことからこのような天然素材由来物にも有用ながん予防作用の可能性が示唆された。



¹ R. Tanaka et al., *Eur. J. Med. Chem.* 45, 2191-2197 (2010); 46, 3368-3375(2011).