

β-配糖体ががん細胞のβ-グルコシダーゼとオートファジーに与える影響

(2021年9月10日受付)

(2021年11月29日受理)

笹沼いづみ、金子英一郎

小山工業高等専門学校 物質工学科

Effects of β-glycosides on β-glucosidases and autophagy of cancer cells

(Received September 10, 2021)

(Accepted November 29, 2021)

Izumi Sasanuma, Eiichiro Kaneko

Department of Materials Chemistry and Bioengineering, National Institute of Technology, Oyama College

Abstract

Beta-glycosides are compounds consisting of sugar molecules attached to a functional group, such as flavonoids, phenolics, steroids, thiols, and nitriles, through glycosidic bonds. They are hydrolyzed by β-glucosidases (GBA) and changed to bioactive aglycones. Cancer cells are reported to have a higher concentration of extracellular GBA than normal cells. Moreover, the enzymes are known to be mutated in various types of cancer and hence, cancer tissues can be affected selectively by aglycon release through GBA action on glycosides. Glycosides have been reported to exhibit cytotoxic activity against several different cancer types, but studies concerning the GBA action of cancer on the glycosides are lacking. In this study, we investigated the effects of β-glycosides on GBA and autophagy of cancer cells. The results of the cell function assays revealed that digitoxin, a steroid glycoside, inhibited the proliferation of Li-7 (hepatoma) cells. Similar effect of diosgenin (aglycon) and dioscin (glycoside) was also observed in A172 (glioblastoma) cells. Autolysosome formation activities were particularly strong in A172 cultures treated by steroid glycosides, Li-7 treated by digitoxin, and CACO-2 (colon carcinoma) treated by glycosyl ceramide (glycoside). Extracellular GBAs were induced in A172 and Li-7 cells cultured in the presence of steroid glycosides. The observed growth inhibitory effect of dioscin is likely mediated by cell surface receptors, because no degradation of dioscin caused by the GBA from A172 cell, while digitoxin inducing extracellular GBA and degraded by the GBA of Li-7 might be mediated by intracellular receptors. The present study should provide the basis for investigating the potential of glycoside prodrugs to treat cancer with selectivity.

Keywords : β-配糖体、がん、β-グルコシダーゼ、オートファジー
β-glycoside, cancer, β-glucosidase, autophagy

I 緒言

がんは世界的影響を与える主要な公衆衛生問題であり、2018年には、世界中で推定1,810万人の新規がん症例が発生し、2030年までに毎年2,360万人の新規症例に増加する可能性があるとして報告されている¹⁾。がん治療のために現在利用可能な選択肢は、がんの外科的除去、放射線治療、薬物療法がある。薬物療法剤には代謝拮抗剤、DNA相互作用剤、抗チューブリン剤、ホルモン、および分子標的剤が含まれるが²⁾、欠点としてがんの再発、薬剤耐性、および非標的組織への毒性があり、これ

らのことより患者の生活の質を損なう可能性がある。これらの問題を克服するために、より優れた有効性とより少ない副作用を備えた新しい抗がん剤の探索が続けられている。

植物由来の化学物質の多くは、生理的に活性な化合物であり、抗腫瘍作用が期待されることから、がん患者の治療効率を改善し副作用を軽減するための有望な選択肢になりうる。植物の化学物質は、カロテノイド、フェノール類、アルカロイド、窒素含有化合物、および有機硫黄化合物に分類され、これらの中で最も研究されているのは、フェノール類とカロテノイドである³⁾。これら