

$\beta$ -ジケトン骨格を基とするマロン酸エステル類縁体の腫瘍細胞傷害活性評価Evaluation of cytotoxic activities against human tumor cells of malonate analogues based on a  $\beta$ -Diketone skeleton○成瀬孔明<sup>1</sup>, 青山忠<sup>2</sup>, 浮谷基彦<sup>2</sup>, 赤澤寛行<sup>3</sup>Komei Naruse<sup>1</sup>, Tadashi Aoyama<sup>2</sup>, Motohiko Ukiya<sup>2</sup>, Hiroyuki Akazawa<sup>3</sup>

Abstract: Malonate analogues based on a  $\beta$ -diketone skeleton were donated. Their *in vitro* cytotoxic activities against human cancer cell lines (leukemia, lung, stomach) were evaluated with a MTT assay. Among these compounds, malonate analogues (**3**), (**6**), (**7**) exhibited potent cytotoxicity which were comparable to cisplatin, reference compound, against MOLT-4, human leukemia cell.

## 1. 緒言

日本人ががんで死亡する人数は2023年では約38万人、死亡する割合は24.3%と報告されている<sup>[1]</sup>。主な死因の一つであるがんに対する治療法として、現在も新しい抗がん剤が求められている。

$\beta$ -ジケトンは $\alpha$ -ハロケトンを経てアミノチアゾールを合成する際の原料である<sup>[2]</sup>。アミノチアゾールは医薬品化学において有用なヘテロ環であり、抗アレルギー、抗高血圧、抗炎症、抗細菌感染、および抗HIV作用などを示し、薬剤開発に広く応用されている<sup>[3]</sup>。しかし、多くの生物活性を持つアミノチアゾールに対し、 $\beta$ -ジケトン骨格を基本構造に含む化合物による生物活性の多くは未だ明らかとなっていない。そこで本研究では、マロン酸エステル類縁体の化合物計9種と関連化合物計3種による、ヒト腫瘍細胞株に対する傷害活性について検討を行ったので報告する。

## 2. 方法

## 2.1 試験に使用した化合物

本学部の青山忠教授より供与されたマロン酸エステル類縁体**1-9**および関連化合物**10-12**(Fig. 1)に対して細胞傷害活性評価試験を行った。

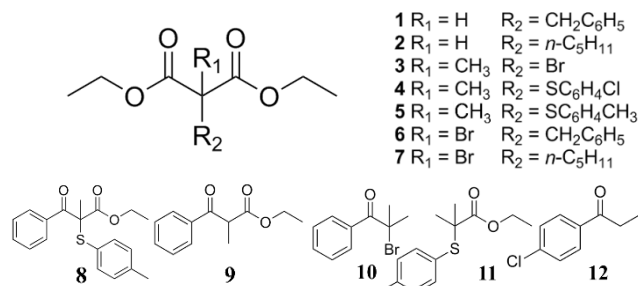


Fig. 1 Structure of compounds 1–12

1: 日大理工・院(前)・応化 2: 日大理工・教員・応化 3: 日大短大・教員・総合

## 2.2 細胞傷害活性評価 (MTT 法)

96 well plate に MOLT-4 (T リンパ芽球性白血病), MKN45 (胃がん), A549 (肺がん) の細胞懸濁液を  $3 \times 10^3$  cells/well になるように調製して播種し, 24 時間後に被験物質を添加した。48 時間後に 0.5% 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) 溶液を添加し, 3 時間後に 2-propanol と HCl を混合した反応停止薬を 100  $\mu$ L ずつ添加して 570 nm, 630 nm における吸光度を測定し, 細胞生存率と IC<sub>50</sub> (50% 生存阻害濃度:  $\mu$ M) を算出した。

## 3. 結果

細胞傷害活性試験の結果を Table 1 に示す。マロン酸エステル類縁体である **3, 6, 7** は MOLT-4, MKN45, A549 に対して活性を示し, その中で特に MOLT-4 に対し, 強い活性を示した。試験した化合物のうち Br を持つものは活性が強く, 特に同じ基本構造を持つ化合物 **1** と **6, 2** と **7** を比較するとハロゲンの有無で活性に違いが見られた。

Table 1. Cytotoxic activities of compounds 1–12 and reference compound against human cancer cell lines.

Compounds	IC <sub>50</sub> ± SD* ( $\mu$ M)		
	MOLT-4	MKN45	A549
<b>1</b>	100<	100<	100<
<b>2</b>	39.3 ± 28	100<	100<
<b>3</b>	4.58 ± 0.4	12.3 ± 1.9	66.1 ± 15
<b>4</b>	54.2 ± 13	100<	100<
<b>5</b>	23.1 ± 6.5	100<	100<
<b>6</b>	3.46 ± 0.6	6.01 ± 3.7	65.7 ± 5.0
<b>7</b>	5.76 ± 1.3	10.9 ± 3.7	65.9 ± 13
<b>8</b>	31.1 ± 13	100<	100<
<b>9</b>	100<	100<	100<
<b>10</b>	18.6 ± 2.6	100<	100<
<b>11</b>	75.1 ± 14	100<	100<
<b>12</b>	100<	100<	100<
Cisplatin**	3.04 ± 0.2	21.9 ± 2.8	51.5 ± 2.1

\*Standard deviation

\*\*Reference compound

## 4. 参考文献

- [1] がんの統計 2025 公益財団法人がん研究振興財団  
 [2] T. Aoyama, et al., *Tetrahedron*, **63**, 11933–11937 (2007).  
 [3] T. Aoyama, et al., *Tetrahedron*, **62**, 3201–3213 (2006).