
特命助教	Awale Suresh	Assistant Professor	Suresh Awale (Ph.D.)
研究員	上田 純也	Research Associate	Jun-ya Ueda (Ph.D.)

◇研究目的

天然物創薬分野では、主として、腫瘍微小環境を標的とする天然抗がん物質の探索を目的に研究を進めている。

◇研究概要

一般的ながん細胞は無秩序かつ急速に増殖するが、腫瘍血管系が脆弱で不規則に形成されるために栄養や酸素の欠乏した環境にさらされることになる。しかしながら、がん細胞は低栄養・低酸素といった極限状態におかれると、エネルギー代謝を変えることで生存する特有の耐性機構を示す。特に、PANC-1のようなヒト膵臓がん細胞はこのような耐性を獲得しており、低栄養・低酸素といった厳しい環境下においても長期間の生存が可能となっている。したがって、がん細胞の栄養飢餓耐性を解除する化合物 (antiausterity agent) は新たな抗がん剤探索の標的と考えられる。ほとんどの膵臓がん患者は速やかに転移を起し、短期間で死に至る。これまで膵臓がんに対する有効な薬はなく、従来の抗がん剤に対しては耐性を示す。それゆえ、栄養飢餓耐性を標的とする天然抗がん物質の探索が、治療戦略において重要な研究課題の一つであると考えられる。この目的を達成するために、以下の研究を行っている。

我々は、伝統的知識や伝統的生薬が新たな抗がん剤、特に有効な治療法がない膵臓がんに対する抗がん剤開発の手がかりとなることを確信している。

I) 植物資源の膵臓がん細胞に対する抗がん活性スクリーニング

和漢生薬、アーユルヴェーダ生薬など各地の伝統薬で用いられる薬用資源について、栄養飢餓状態におけるヒト膵臓がん細胞 PANC-1 細胞に対する抗がん活性スクリーニングを進めている。

II) 生理活性を指標とした新規抗がん候補物質の探索

栄養飢餓耐性を解除する活性を有する生薬について、活性を指標に各種クロマトグラフィ (シリカゲル, ODS, 高性能 TLC, MPLC, HPLC) による成分の分離・精製を行い、分光学的データ (NMR, MS, UV, IR, CD) に基づく成分の構造決定を行う。リード化合物については、他のヒト膵臓がん細胞 (MIA Paca2, KLM-1, NOR-P1 など) からなる細胞パネルでの評価も行うとともに、活性成分についての構造活性相関や作用機構についての研究も行う。有望な候補物質は、ヒト膵臓がんのマウスモデルを用いた *in vivo* での抗腫瘍活性効果の評価を実施する。

III) 定量的メタボロミクス解析を利用した抗がん剤の作用機構の解明

がん細胞におけるタンパク質の発現や作用についてはよく研究されている一方、有機酸、アミノ酸、糖類、脂質のような低分子の代謝はあまり注目されていない。栄養飢餓耐性を有するがん細胞においては通常とは異なるエネルギー代謝が行われていると推察されることから、細胞内の低分子を含めた代謝物の網羅的分析は *antiausterity agent* の作用機構の解明に有用であると考えられる。我々は FT-NMR および FT-MS によるメタボローム解析を進めている。

◇原著論文

- 1) Awale S., Ueda J., Athikomkulchai S., Abdelhamed S., Yokoyama S., Saiki I., Miyatake R.: Antiausterity agents from *Uvaria dac* and their preferential cytotoxic activity against human pancreatic cancer cell lines in a nutrient-deprived condition. *J. Nat. Prod.*, 75: 1177-1183, 2012.
- 2) Awale S., Ueda J., Athikomkulchai S., Dibwe D. F., Abdelhamed S., Yokoyama S., Saiki I., Miyatake R.: Uvaridacols E-H, Highly oxygenated antiausterity agents from *Uvaria dac*. *J. Nat. Prod.*, 75: 1999-2002, 2012.
- 3) Masuda Y., Suzuki R., Sakagami H., Unemura N., Ueda J., Shirataki Y.: Induction of non-apoptotic cell death by *Odontioda Marie Noel* 'Velano' extracts in human oral squamous cell carcinoma cell lines. *In Vivo*, 26: 265-269, 2012.
- 4) Horii H., Suzuki R., Sakagami H., Unemura N., Ueda J., Shirataki Y.: Induction of non-apoptotic cell death by *Rhinacanthus nasutus* extracts in human oral squamous cell carcinoma cell lines. *In Vivo*, 26: 305-309, 2012.
- 5) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Tezuka Y.: Muchimangins A-D: novel diphenylmethyl-substituted xanthenes from *Securidaca longepedunculata*. *Tetrahedron Lett.*, 53: 6186-6190, 2012.
- 6) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Tezuka Y.: Damnacanthal from the Congolese medicinal plant *Garcinia huillensis* has a potent preferential cytotoxicity against human pancreatic cancer PANC-1 cells. *Phytother Res.*, 26: 1920-1926, 2012.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- * 1) Suresh Awale: Advances in Antiausterity Strategy Based Anticancer Drug Discoveries. The 2nd International Symposium on Cancer and Cancer Stem Cells Research in Toyama, 2012, 2/28, Toyama.
- 2) Suresh Awale, 上田純也, Sirivan Athikomkulchai : *Uvaria dac* ならびにその成分のヒト膵臓がん細胞 PANC-1 に対する栄養飢餓状態選択的細胞毒性. 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3/28-31, 札幌.
- 3) Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, 門田重利, 手塚康弘 : Muchimangins A-D: xanthone derivatives with a novel carbon framework from *Securidaca longepedunculata*. 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3/28-31, 札幌.
- 4) 手塚康弘, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, 門田重利 : Constituents of *Securidaca longepedunculata* and their preferential cytotoxicity. 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3/28-31, 札幌.
- 5) 堀井春香, 鈴木龍一郎, 坂上宏, 梅村直己, 上田純也, 白瀧義明 : 白鶴霊芝の細胞傷害性について. 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3/28-31, 札幌.
- 6) 増田裕子, 鈴木龍一郎, 坂上宏, 梅村直己, 上田純也, 白瀧義明 : ラン科植物 *Odontioda Marie Noel* 'Velano' の細胞傷害性について. 日本薬学会第 132 年会, 2012, 3/28-31, 札幌.
- 7) Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, Hiroyuki Morita, Shigetoshi Kadota, Yasuhiro Tezuka: Constituents of *Securidaca longepedunculata* and their cytotoxic activity against human pancreatic cancer cell line. The 7th KSP-JSP-CCTCNM Joint Symposium on Pharmacognosy, 2012, 8/24-25, Seoul, Korea.
- 8) Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, 門田重利, 手塚康弘 : Preferential cytotoxicity of constituents of *Securidaca longepedunculata*. 第 29 回和漢医薬学会学術大会, 2012, 9/1-2, 東京.
- 9) Suresh Awale, 上田純也, Sirivan Athikomkulchai : Highly oxygenated cyclohexene derivatives from *Uvaria dac* and their anti-austerity activity against human pancreatic cancer cell lines. 日本生薬学会第 59 回年会, 2012, 9/17-18, 千葉.
- 10) Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, 門田重利, 手塚康弘 : Constituents of *Securidaca longepedunculata* and their preferential cytotoxicity against human pancreatic cancer cells. 日本

- 生薬学会第 59 回年会, 2012, 9/17-18, 千葉.
- 11) Bhusan Shakya, Paras Nath Yadav, Jun-ya Ueda, Suresh Awale: Synthesis of *N*(4) substituted 2-pyridineformamide thiosemicarbazones as potential anti-austerity agents that targets cancer cells tolerance to nutrition starvation. 35th Annual Conference of Bangladesh Chemical Society, 2012, 12/7-9, Dhaka, Bangladesh.

◇その他

- * 1) Suresh Awale : 多様な天然素材をもとにした抗がん物質の探索. 富山大学和漢医薬学総合研究所・金沢大学がん進展制御研究所交流セミナー「がん研究と和漢薬研究の先導的共同研究を目指して」, 2012, 1/18, 富山.
- * 2) Suresh Awale : 昨日の伝統, 明日の薬, 我々の使命. 第 17 回和漢医薬学総合研究所夏期セミナー「現代病と和漢薬—伝統を踏まえ, 伝統を越える和漢薬」, 2012, 8/22-24, 富山.

◇共同研究

国内

- 1) 江角浩安 : 国立がん研究センター東病院, 「栄養飢餓耐性を標的とする天然抗腫瘍物質の研究」, 2012, 8~

海外

- 1) Sirivan Athikomkulchai : タイ・シーナカリンウィロート大学, 「タイ薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」, 2011, 4~
- 2) Surya Kant Kalauni : ネパール・トリブバン大学, 「ネパール薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」, 2011, 4~
- 3) Mai Thanh Thi Nguyen : ベトナム・国立ホーチミン市大学, 「ベトナム薬用植物の栄養飢餓耐性を標的とする抗がん物質の探索研究」, 2011, 4~
- 4) Bhusan Shakya : ネパール・トリブバン大学, 「栄養飢餓耐性を標的とする合成抗がん物質の探索研究」, 2012, 4~

◇研究費取得状況

- 1) 2012 年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) (代表 : Suresh Awale・新規) 「栄養飢餓耐性を有する膵臓がん細胞の代謝学的特徴および耐性関連バイオマーカーの探索」
- 2) 2012 年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) (分担 : Suresh Awale・継続) 「和漢薬"牛蒡子"成分アルクチゲニンから新規膵臓がん治療薬の開発」

◇研究室在籍者

研究員 : 上田純也