

◇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, Capan-1, PSN-1 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) Nguyen N.T., Nguyen M.T.T., Nguyen H.X., Dang P.H., Dibwe D.F., Esumi H., Awale S.: Constituents of the Rhizomes of *Boesenbergia pandurata* and Their Antiausterity Activities against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Line. *J. Nat. Prod.*, 80:141-148, 2017.
- 2) Nguyen H.X., Do T.N.V, Le T.H., Nguyen M.T.T., Nguyen N.T., Esumi H., Awale S. : Chemical Constituents of *Mangifera indica* and Their Antiausterity Activity against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line. *J. Nat. Prod.*, 79: 2053-2059, 2016.
- 3) Prangsaengtong O., Athikomkulchai S., Xu J., Koizumi K., Inujima A., Shibahara N., Shimada Y, Tadtong S., Awale S.: Chrysin Inhibits Lymphangiogenesis in Vitro. *Biol. Pharm. Bull.*, 39:466-472, 2016.
- 4) Nguyen H.X., Nguyen N.T., Dang P.H., Thi P.H., Nguyen M.T.T., Can M. V., Dibwe D.F., Ueda J., Matsumoto K., Awale S. : A New Cassane-type diterpene from the seed of *Caesalpinia sappan*. *Nat. Prod. Commun.*, 11:723-724, 2016.
- 5) Yuvapriya M. K., Selvakumar P., Balachandran C. : Novel synthetic unnatural beta amino acids via acid hydrolysis of diazepinones as synthons for antibiotics. *Am. J. PharmTech Res.*, 7:1-10, 2017.
- 6) Jeyalakshmi K., Haribabu J., Balachandran C., Bhuvanesh N., Emi N., Karvembu R. : Synthesis of Ru(II)-benzene complexes containing aroylthiourea ligand, and their binding with biomolecules and in vitro cytotoxicity through apoptosis. *RSC New J. Chem.*, 41: 2672-2686, 2017.

◇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, Jun-ya Ueda, Dya Fita Dibwe, Hai Xuan Nguyen, Mai Thanh Thi Nguyen: ベトナム産スオウ *Caesalpinia sappan* 種子の新規 cassane 型ジテルペン. 日本薬学会第 137 年会, 2017, 3/26-29, 仙台.
- 2) Sijia Sun, Ampai Phrutivorapongkul, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale: Chemical constituents of *Citrus hystrix* and their antiausterity activity against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line. 日本薬学会第 137 年会, 2017, 3/26-29, 仙台.
- 3) Dya Fita Dibwe, Sijia Sun, Jun-ya Ueda, Kinzo Matsumoto, Suresh Awale: Cadinane-type sesquiterpenes from *Chamaecyparis obtusa* and their antiausterity activity. 日本薬学会第 137 年会, 2017, 3/26-29, 仙台.
- 4) Suresh Awale: The story of arctigenin: a leading anti-pancreatic cancer agent from Kampo medicine. The 90th Annual meeting of the Japanese Pharmacological Society, 2017, 3/15-17, Nagasaki.

- 5) Ampai Phrutivorapongkul, Dya Fita Dibwe, Sijia Sun, Suresh Awale: Thai indigenous vegetables and condiments as a potential source of anti-pancreatic cancer agents. The 2nd International Conference on Herbal and Traditional Medicine, 2017, 1/25-27, Bangkok, Thailand.
- 6) Suresh Awale, Dya Fita Dibwe: Discovery of natural anti-cancer agents targeting cancer cells' tolerance to nutrition starvation. The 19th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience "Chronic Inflammation - Initiation, Progression and Resolution" 2017, 1/20-22, Osaka.
- 7) Dya Fita Dibwe, Sijia Sun, Jun-ya Ueda, Suresh Awale: Brazilian Green Propolis as the Source for anti-pancreatic cancer agents. The 19th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience "Chronic Inflammation - Initiation, Progression and Resolution" 2017, 1/20-22, Osaka.
- * 8) Suresh Awale: Recent advances in antiausterity strategy guided anticancer drug discoveries. The 5th International Symposium on Bioactivities and Disease Prevention of Phytochemicals and Natural Products for Health. National Chiayi University Chiayi, 2016, 11/25-26, Taiwan.
- 9) Ampai Phrutivorapongkul, Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale: Screening of Thai indigenous vegetables and condiments as a source for anti-pancreatic cancer agent. 第 21 回日本フードファクター学会 学術集会 (JSoFF2016), 2016, 11/19-20, 富山.
- 10) Kyosuke Fujita, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, Shiro Watanabe: Investigation into anti-metabolic syndrome effect of perilla leaves. 第 21 回日本フードファクター学会 学術集会 (JSoFF2016), 2016, 11/19-20, 富山.
- 11) Suresh Awale: Advances in antiausterity strategy based anticancer drug discoveries. The 2016 Joint Symposium of The Natural Products Research Institute at Seoul National University and The Institute of Natural Medicine at University of Toyama, 2016, 11/8, Toyama.
- 12) 丸山貴裕、岡田貴大、岡田卓哉、Awale Suresh、豊岡尚樹. 栄養飢餓選択的毒性が期待される Plumbagin 誘導体の合成と活性評価. 平成 28 年度有機合成化学北陸セミナー, 2016 年 10 月 7~8 日、金沢.
- 13) Suresh Awale, Dya Fita Dibwe: Discovery of Natural Anti-cancer agents that Retard Cancer Cell's Tolerance to Nutrition Starvation. Toyama Science GALA 2016 , 9/30, 富山.
- 14) 海老原 健、藤原 博典、荒木 良太、矢部 武士、Suresh Awale、松本欣三: 神経ステロイド allopregnanolone の生合成阻害による社会性行動の低下. 第 67 回日本薬理学会北部会, 2016 , 9/30, 札幌.
- 15) Dya Fita Dibwe, Suresh Awale: Brazilian green propolis: A potential source for the novel anti-pancreatic cancer drug discovery. Toyama Science GALA 2016 , 9/30, 富山.
- 16) Suresh Awale, Dya Fita Dibwe, Jun-ya Ueda, Hai Xuan Nguyen, Mai Thanh Thi Nguyen. Tomocins A–D, new cassane diterpenes from the seed kernels of *Caesalpinia sappan*. 日本生薬学会第 63 回年会, 2016, 9/24-25, 富山.
- 17) Hai Xuan Nguyen, Suresh Awale: Chemical Constituents of *Mangifera indica* and Their Anti Austerity Activity against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line. The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network, 2016, 9/12-13.
- 18) Dya Fita Dibwe, Suresh Awale: Potential Anticancer Agents from the Wood of *Chamaecyparis obtuse*. The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network, 2016, 9/12-13.

◇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～
- 2) 松本欣三：富山大学，2015～
- 3) 渡辺志朗：富山大学，2016～
- 4) 豊岡尚樹：富山大学，2016～
- 5) 上田純也：広島国際大学，2015～

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～
- 5) Jakab Magolan: Department of Chemistry, University of Idaho, USA
Synthesis of coumarin derivatives as antiausterity agents – 2012, 4～
- 6) Mark Coster: Eskitis Institute for Cell and Molecular Therapies, Griffith University, Australia
Total synthesis of antiausterity agents –2015, 10～
- 7) Lih-Geeng Chen: Department of Microbiology, Immunology and Biopharmaceuticals, National Chiayi University, Taiwan.
Screening of Taiwanese medicinal plants for antiausterity activity and discovery of natural anticancer agents – 2015, 9～
- 8) Yu-Jang Li: Department of Applied Chemistry. National Chiayi University, Taiwan.
Synthesis of antiausterity strategy based anticancer agents – 2015, 9～
- 9) Professor G. Bringmann: Institut fuer Organische Chemie, Universitat Wuerzburg, Germany.
Screening of natural products for anticancer drug discovery – 2016～

◇研究費取得状況

- 1) 年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究（C）平成28年度～31年度（代表：Suresh Awale）
- 2) 富山第一銀行奨学財団，平成28年度～29年度（代表：Suresh Awale）
- 3) 平成28年度学長裁量経費（分担研究者：Suresh Awale）

◇研究室在籍者

薬学部3年生：猪岡 響

薬学部3年生：藤橋 優希

大学院修士1年：Sijia Sun

研究員：C. Balachandran C (インド、ポストドック, 2016, 11～)

外国人客員研究員:

Hai Xuan Nguyen (ベトナム・Vietnam National University-HCM City・2016, 7/2 ～9/29)

Prof. Hsi-Tien Wu (台湾・National Chiayi University・2016, 7/21 ～7/31)

Hong, Wei-Zhi (台湾・National Chiayi University・2016, 7/21 ～7/31)

Chen, Hung-Chuan (台湾・National Chiayi University・2016, 7/21 ～7/31)

Dr. Ampai Phrutivorapongkul (タイ・Chiang Mai University・2016, 9/16 ～12/15)