

研究開発部門

Department of Research and Development

資源開発分野

Division of Medicinal Resources

天然物創薬学領域

Section of Natural Products & Drug Discovery

【天然物化学ユニット】

教授	森田 洋行	Prof. Hiroyuki Morita
助 教	児玉 猛	Assist. Prof. Takeshi Kodama
助 教	中嶋 優	Assist. Prof. Yu Nakashima
研究員	ネット ネット ウィン	Postdoctoral Fellow Nwet Nwet Win (～7月)

【天然薬物開発ユニット】

准教授	スレス アワレ	Assoc. Prof. Suresh Awale
研究員	アシュラフ モハメド オマル	Postdoctoral Fellow Ashraf Mohammed Omar
研究員	チェン ジョアー	Postdoctoral Fellow Chen Zhuoer (～7月)
研究員	キム ミンジョ	Postdoctoral Fellow Kim Minjo (～9月)
研究員	マネエト ジュヤマルト	Postdoctoral Fellow Maneenet Juthamart (12月～)
研究員	ソン シカ	Postdoctoral Fellow 孫 思嘉 (10月～)

◆研究目的

2つの研究ユニットがそれぞれの視点に基づき、和漢薬をはじめとする世界の天然資源から有用天然物を探索し、医薬品等開発シードを世に提供することを主たる目的とする。さらに、それぞれのユニットが異なった研究手法を用いて、さらなる有用化合物の開発と作用機序の解明を図る。

天然物化学ユニット

- ・ 天然有機化合物の生合成経路の解明
- ・ 二次代謝酵素の立体構造基盤の確立
- ・ 新規医薬品開発を目指した酵素機能の改変
- ・ 植物、微生物、海洋生物からの生理活性物質の探索
- ・ アジアにおける未利用薬用資源の探索

天然薬物開発ユニット

- ・ ヒト膵臓がん細胞（例、PANC-1, MIA Paca2, KLM-1, NOR-P1, Capan-1, PSN-1など）を利用して、がん細胞の栄養飢餓耐性を標的とした (antiausterity strategy), 各地の伝統生薬（漢方生薬, アユルヴェーダ生薬など）の抗がん活性のスクリーニング
- ・ 活性を指標にして最先端のクロマトグラフ及び分光分析 (NMR, MS, UV, IR, CDなど) 技術を活用し、成分を分離・精製ならびに同定による天然薬物資源から栄養飢餓耐性を解除する活性物質 (antiausterity agent) の探索。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行う
- ・ 活性天然化合物の構造活性相関研究ならびに栄養飢餓耐性を解除する機序の解明
- ・ Orbitrap-MS および FT-NMR 手法の活用による、活性物質 (antiausterity agent) の膵臓がん細胞の代謝に対する影響の解析

◆2021 年度研究概要

天然物化学ユニット

1. 沈香芳香成分フェノルクロモンの骨格形成を担う生合成酵素の同定と機能解析

沈香の基原植物 牙香樹 *Aquilaria sinensis* の培養細胞において、その芳香成分の蓄積と相関して発現量の高まる新規Ⅲ型ポリケタイド合成酵素 (PKS) にフェニルプロピオニル CoA とベンゾイル CoA 及びマロニル CoA を基質として作用させると、沈香の芳香成分の基本骨格を生成することを明らかにした。これにより、これまで不明であった沈香芳香成分の生合成がこれまで予想されていた経路とは全く異なった経路で生合成されることを明らかにした。さらに、本酵素の結晶構造を解明し、種々変異実験を行うことで、本酵素がファミリー酵素とは異なった反応経路で芳香成分への変換を触媒していることを明らかにした。今後、他の薬用植物が生産する有効成分の生合成に関わる酵素の解明を目指す。

2. カンナビノイドの生合成における 2 種の鍵酵素の機能改変

アサ *Oryza sativa* が生産するテトラヒドロカンナビノールは医薬品としても重要な天然物である。最近では、その 3 位アルキル側鎖アナログ体に新たな医薬品としての興味が持たれている。本研究では、アサのカンナビノイドの生合成において最初の基本骨格を構築する 2 種の鍵酵素、アサ由来テトラケタイド合成酵素 (TKS) とオリベトール酸閉環酵素 (OAC) について、各々の結晶構造に基づき変異を導入し、その共反応物について精査した。その結果、TKS については、190 番目のロイシンをグリシンに、OAC においては、24 番目のフェニルアラニンにイソロイシンに変換すると、炭素数 12 までのアルキル側鎖を有するオリベトール酸アナログまでの生産能力を獲得することを明らかにした。野生型を用いた場合では、炭素数 8 のアルキル側鎖を有するオリベトール酸アナログまでしか生産できなかったが、本機能改変により、そのアルキル側鎖を 4 炭素増やしたオリベトール酸アナログの生産を可能にしたことになる。今後、両酵素にさらなる変異を加えることで、さらに嵩高いアルキル側鎖を有するオリベトール酸アナログの生産を目指す。

天然薬物開発ユニット

Natural Drug Discovery Laboratory has extensively focused on the discovery of anti-austerity agents from medicinal plants of wide different origins, clarification of the molecular mechanism, and *in vivo* evaluation of selected agents. Aside from that, this laboratory has achieved broader national and international collaboration in anticancer drug discovery. Briefly, the research activities can be summarized as follows.

1. Guggulsterone derivatives (GSDs) were identified as new-generation anticancer agents in collaboration with the Faculty of Pharmaceutical Sciences (Prof. Matsuya). These agents can exert preferential cytotoxic activity only under nutrient-deprived conditions without toxicity under normal conditions. GSDs inhibits the activation of the Akt/mTOR signaling pathway.
2. In collaboration with Khon Kaen University, Kleeb Bua Daeng (KBD, a Thai Traditional Herbal Formula) has been investigated for its multitarget effect on unpredictable chronic mild stress-induced depression. KBD was found to promote neurogenesis by upregulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and cyclic AMP-responsive element-binding (CREB) mRNA expression in the frontal cortex and hippocampus.
3. Panduratin A and GDP, the active constituent from *B. pandurata* have been found to induce PANC-1 human pancreatic cancer cell death preferentially under nutrient starvation by inhibiting PI3K/Akt/mTOR/autophagy signaling pathway.
4. Phytochemical investigation of *Betula alnoides* extract led to the isolation of eleven compounds, including six new compounds, named betuphenones A-F. The absolute configuration of new compounds was established by computational ECD calculations using the density functional theory.
5. Phytochemical investigation of *Nelumbo nucifera* petals led to the isolation of nine benzyloquinoline alkaloids. Among these, (-)-lirinidine was found to be a potent cytotoxic agent against the HeLa cancer cell line. Benzyloquinoline alkaloids skeleton are the promising scaffold for the anticancer drug development against cervical cancer.
6. Phytochemical investigation of Thai *Piper ribesoides* led to the isolation of six compounds, including two

new polyoxygenated cyclohexane derivatives, named ribesoidones A and B.

7. A new anti-austerity agent, 4'-*O*-methylgrynullarin from *Derris scandens* has been discovered as a potent anticancer agent against PANC-1 human pancreatic cancer cell line under nutrition starvation via inhibition of Akt/mTOR pathway.

富山くすりコンソーシアム Project: We evaluated over 300 synthetic compounds (T-Series, N-Series) for their anti-austerity activity against human pancreatic cancer cells. The mode of action of the selected compounds has been confirmed. *In vivo* evaluation of selected investigational drugs including those for “Goboshi” extract against MIA PaCa-2 CDX model and orthotopic models have been completed.

Future direction: Natural Drug Discovery Laboratory will continue to expand the international collaboration and explore new natural anticancer agents, investigate the effect of newly discovered compounds against cancer cell metabolism using Orbitrap-MS and ZipChip technology, continue research under 富山くすりコンソーシアム project for the drug development against pancreatic cancer, and thus, contributing better health to the global human society.

◆原著論文

【天然物化学ユニット】

- 1) Brasnett A, Pfeffer I, Brewitz L, Chowdhury R, Nakashima Y, Tumber A, McDonough MA, Schofield CJ. Human Oxygenase Variants employing a Single Protein Fe^{II} Ligand Are Catalytically Active. *Angew Chem Int Ed*. 2021 Jun 21;60(26):14657-14663. doi: 10.1002/anie.202103711.
- 2) Prema, Kodama T, Nyunt HHW, Ngwe H, Abe I, Morita H. Anti-Vpr Activities of Sesqui- and Diterpenoids from the Roots and Rhizomes of *Kaempferia candida*. *J Nat Med*. 2021 Jun;75(3):489-498. doi: 10.1007/s11418-020-01480-z.
- 3) Brewitz L, Nakashima Y, Tumber A, Salah E, Schofield CJ. Fluorinated Derivatives of Pyridine-2,4-Dicarboxylate Are Potent Inhibitors of Human 2-Oxoglutarate Dependent Oxygenases. *J Fluor Chem*. 2021 Jul;247:109804. doi: 10.1016/j.jfluchem.2021.109804.
- 4) Figg Jr WD, McDonough MA, Chowdhury R, Nakashima Y, Zhang Z, Holt-Martyn JP, Krajnc A, Schofield CJ. Structural Basis of Prolyl Hydroxylase Domain Inhibition by Molidustat. *ChemMedChem*. 2021 Jul 6;16(13):2082-2088. doi: 10.1002/cmde.202100133.
- 5) Abdellatef AA, Fathy M, Mohammed AEI, Bakr MSA, Ahmed AH, Abbass HS, El-Desoky AH, Morita H, Nikaido T, Hayakawa Y. Inhibition of Cell-intrinsic NF-κB Activity and Metastatic Abilities of Breast Cancer by Aloe-emodin and Emodic-acid Isolated from *Asphodelus microcarpus*. *J Nat Med*. 2021 Sep;75(4):840-853. doi: 10.1007/s11418-021-01526-w.
- 6) Win NN, Kodama T, Htoo ZP, Hnin SY, Ngwe H, Abe I, Morita H. Shanpanootols G and H, Diterpenoids from the Rhizomes of *Kaempferia pulchra* Collected in Myanmar and Their Vpr Inhibitory Activities. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2021;69(9):913-917. doi: 10.1248/cpb.c21-00326.
- 7) Choucry MA, Shalabi AA, El Halawany AM, El-Sakhawy FS, Zaiter A, Morita H, Chaimbault P, Abdel-Sattar E. New Pregnane Glycosides Isolated from *Caralluma hexagona* Lavranos as Inhibitors of α-Glucosidase, Pancreatic Lipase, and Advanced Glycation End Products Formation. *ACS Omega*. 2021 Jul 19;6(29):18881-18889. doi: 10.1021/acsomega.1c02056.
- 8) Shin MK, Sasaki F, Ki DW, Win NN, Morita H, Hayakawa Y. Identification of *Ophiocordyceps gracilioides* by Its Anti-tumor Effects through Targeting the NFκB-STAT3-IL-6 Inflammatory Pathway. *Biol Pharm Bull*. 2021;44(5):686-690. doi:10.1248/bpb.b20-01032.
- 9) Shin MK, Sasaki F, Ki DW, Win NN, Morita H, Hayakawa Y. Anti-metastatic Effects of Ergosterol Peroxide from the Entomopathogenic Fungus *Ophiocordyceps gracilioides* on 4T1 Breast Cancer Cells. *J Nat Med*. 2021 Sep;75(4):824-832. doi:10.1007/s11418-021-01520-2.
- 10) Mori T, Wanibuchi K, Morita H, Abe I. Amide Bond Formation Using 4-Coumarate:CoA Ligase

- from *Arabidopsis thaliana*. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2021 Aug 1;69(8):717-720. doi: 10.1248/cpb.c21-00404.
- 11) Tabakam GT, Kodama T, Donfack ARN, Nguekeu YMM, Nomin-Erdene B, Htoo ZP, Do KM, Ngouela SA, Tene M, Morita H, Awouafack MD. A New Caffeic Acid Ester and a New Ceramide from the Roots of *Eriosema glomeratum*. Phytochem Lett. 2021 Nov;45:82-87. doi: 10.1016/j.phytol.2021.07.019
 - 12) Bui HTB, Do KM, Nguyen HTD, Mau HV, Danh TLD, Tran DQ, Morita H. Efficient One-pot Tandem Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of 2,3-Disubstituted Quinazolin-4(3*H*)-one Derivatives. Tetrahedron. 2021 Nov;98:e132426. doi: 10.1016/j.tet.2021.132426.
 - 13) Hoang NN, Kodama T, Win NN, Prema, Do KM, Abe I, Morita H. A New Monoterpene from the Rhizomes of *Alpinia galanga* and Its Anti-Vpr Activity. Chem Biodivers. 2021 Aug 20:e2100401. doi: 10.1002/cbdv.202100401.
 - 14) Win NN, Kodama T, Aye AA, Lae KZW, Ngwe H, Han NM, Abe I, Morita H. Pyrrolactams from Marine Sponge *Stylissa massa* Collected from Myanmar and Their Anti-Vpr Activities. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2021;69(7):702-705. doi:10.1248/cpb.c21-00227.
 - 15) Mbopi PY, Fozeng HDS, Nguekeu YMM, Bitchagno GTM, Ngantchouko CBN, Awouafack MD, Opatzc T, Ngouela SereA, Morita H, Tenea M. Chemical Constituents, Total Phenolic Content, Antioxidant Activity and Bactericidal Effect of *Dicliptera verticillate* (Acanthaceae). S Afr J Bot. 2021 Nov;142:216-221. doi: 10.1016/j.sajb.2021.07.001.
 - 16) Nakashima Y, Brewitz L, Tumber A, Salah E, Schofield CJ. 2-Oxoglutarate Derivatives Can Selectively Enhance or Inhibit the Activity of Human Oxygenases. Nat Commun. 2021 Nov 10;12(1):6478. doi: 10.1038/s41467-021-26673-2.
 - 17) Okada T, Wu N, Takashima K, Ishimura J, Morita H, Ito T, Kodama T, Yamasaki Y, Akanuma SI, Kubo Y, Hosoya KI, Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T, Shimizu T, Sakai H, Dwoskin LP, Hussaini SR, Saporito RA, Toyooka N. Total Synthesis of Decahydroquinoline Poison Frog Alkaloids *ent-cis*-195A and *cis*-211A. Molecules. 2021 Dec 12;26(24):7529. doi:10.3390/molecules26247529.
 - 18) Jaisi A, Prema, Madla S, Lee YE, Septama A, Morita H. Investigation of HIV-1 Viral Protein R Inhibitory Activities of Twelve Thai Medicinal Plants and Their Commercially Available Major Constituents. Chem Biodivers. 2021 Dec;18(12):e2100540. doi: 10.1002/cbdv.202100540.
 - 19) Muslimin R, Nishiura N, Teshima A, Do KM, Kodama T, Morita H, Lewis CW, Chan G, Ayoub AT, Arakawa K. Chemoenzymatic Synthesis, Computational Investigation, and Antitumor Activity of Monocyclic Lankacidin Derivatives. Bioorg Med Chem. 2022 Jan 1;53:116551. doi: 10.1016/j.bmc.2021.116551.
 - 20) Lee YE, Nakashima Y, Kodama T, Chen X, Morita H. Dual Engineering of Olivetolic Acid Cyclase and Tetraketide Synthase to Generate Longer Alkyl-Chain Olivetolic Acid Analogs. Org Lett. 2021 Dec 23. doi:10.1021/acs.orglett.1c04089.
 - 21) Wang XH, Gao BW, Nakashima Y, Mori T, Zhang ZX, Kodama T, Lee YE, Zhang ZK, Wong CP, Liu QQ, Qi BW, Wang J, Li J, Liu X, Abe I, Morita H, Tu PF, Shi SP. Identification of a Diarylpentanoid-producing Polyketide Synthase Revealing an Unusual Biosynthetic Pathway of 2-(2-Phenylethyl)chromones in Agarwood. Nat Commun. 2022 Jan 17;13(1):348. doi: 10.1038/s41467-022-27971-z.
 - 22) Do KM, Kodama T, Shin M-K, Nu LHT, Nguyen HM, Dang SV, Shiokawa K, Hayakawa Y, Morita H. Marginols A–H, unprecedented pimarane diterpenoids from *Kaempferia marginata* and their NO inhibitory activities. Phytochemistry. 2022 Apr 196:113109. doi:10.1016/j.phytochem.2022.113109.
 - 23) Do KM, Shin MK, Kodama T, Win NN, Prema P, Nguyen HM, Hayakawa Y, Morita H. Flavanols and Flavanes from *Crinum asiaticum* and Their Effects on LPS Signaling Pathway Through the Inhibition of NF- κ B Activation. Planta Med. in press. doi:10.1055/a-1585-5877.

【天然薬物開発ユニット】

- 1) Umeyama L, Hardianti B, Kasahara S, Dibwe DF, Awale S, Yokoyama S, Hayakawa Y. Anti-inflammatory effects of *Morus alba* Linne bark on the activation of toll-like receptors and imiquimod-induced ear edema in mice. *BMC Complement Med Ther.* 2021 Apr 9;21:115. doi: 10.1186/s12906-021-03291-5.
- 2) Maneenet J, Monthakantirat O, Daodee S, Boonyarat C, Chotritthirong Y, Kwankhao P, Pitiporn S, Awale S, Chulikhit Y. Merging the Multi-Target Effects of Kleeb Bua Daeng, a Thai Traditional Herbal Formula in Unpredictable Chronic Mild Stress-Induced Depression. *Pharmaceuticals.* 2021 Jul 9;14(7):659. doi: 10.3390/ph14070659.
- 3) Sun S, Omar AM, Kim MJ, Phan ND, Chulikhit Y, Awale S. Chemical constituents of Thai *Piper ribesoides* and their antiausterity activities against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line. *Fitoterapia.* 2021 Jun;151:104901. doi:10.1016/j.fitote.2021.104901.
- 4) Omar AM, Sun S, Kim MJ, Phan ND, Tawila AM, Awale S. Benzophenones from *Betula alnoides* with Antiausterity Activities against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line. *J Nat Prod.* 2021 May 28;84(5):1607-1616. doi:10.1021/acs.jnatprod.1c00150.
- 5) Sun S, Dibwe DF, Kim MJ, Omar AM, Phan ND, Fujino H, Pongterdsak N, Chaithatwatthana K, Phrutivorapongkul A, Awale S. A new anti-austerity agent, 4'-O-methylgrynullarin from *Derris scandens* induces PANC-1 human pancreatic cancer cell death under nutrition starvation via inhibition of Akt/mTOR pathway. *Bioorg Med Chem Lett.* 2021 May 15;40:127967. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.127967.
- 6) Maneenet J, Omar AM, Sun S, Kim MJ, Daodee S, Monthakantirat O, Boonyarat C, Chulikhit Y, Awale S. Benzylisoquinoline alkaloids from *Nelumbo nucifera* Gaertn. petals with antiausterity activities against the HeLa human cervical cancer cell line. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2021 May 24;76(9-10). doi:10.1515/znc-2020-0304.
- 7) Sun S, Kim MJ, Omar AM, Duy Phan N, Aoike M, Awale S. GDP Induces PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Death Preferentially under Nutrient Starvation by Inhibiting PI3K/Akt/mTOR/Autophagy Signaling Pathway. *Chem Biodivers.* 2021 Sep;18(9):e2100389. doi: 10.1002/cbdv.202100389.
- 8) Sun S, Kim MJ, Omar AM, Phan ND, Awale S. (+)-Panduratin A induces PANC-1 human pancreatic cancer cell death preferentially under nutrient starvation by inhibiting PI3K/Akt/mTOR/autophagy signaling pathway. *Phytomedicine Plus.* 2021 Nov; 1(4): 100101. DOI:10.1016/j.phyplu.2021.100101
- 9) Kohyama A, Kim MJ, Yokoyama R, Sun S, Omar AM, Phan ND, Meselhy MR, Tsuge K, Awale S, Matsuya Y. Structure-activity relationship and mechanistic study on guggulsterone derivatives; Discovery of new anti-pancreatic cancer candidate. *Bioorg Med Chem.* 2021 Dec 11;54:116563. doi: 10.1016/j.bmc.2021.116563.

◆著書

【天然物化学ユニット】

- 1) Win NN, Morita H. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 114. Kinghorn A.D., Falk H., Gibbons S., Kobayashi J., Asakawa Y., Liu J-K. eds. Singapore: Springer; 2021 May. Bioactive Compounds from Medicinal Plants in Myanmar; p.135-251.

◆学会報告

【天然物化学ユニット】

(国際学会)

- 1) Hoang NN, Kodama T, Win NN, Prema, Do KM, Abe I, Morita H. A new monoterpene isolated from the rhizomes of *Alpinia galanga* and its anti-Vpr activity. 第11回日中韓生薬学合同シンポジウム; 2021 Sep 18-19; 東京 (オンライン).

(国内学会)

- 1) 西浦菜摘, Muslimin R, Wong CP, Prema, 森田洋行, Ayoub AT, 荒川賢治. 計算機シミュレーションを用いたランカサイジンの抗腫瘍活性向上. 2021 年度 (第 35 回) 日本放線菌学会 ; 2021 Sep 18-19 ; オンライン.
- 2) 内山駿, 丸山千登勢, Hamdy SAMA, 中嶋優, 森田洋行, 濱野吉十. Streptothricin 類縁生合成遺伝子群に見出した aminoacyl-tRNA 依存型アミド合成酵素の変異解析. 2021 年度 (第 35 回) 日本放線菌学会 ; 2021 Sep 18-19 ; オンライン.
- 3) Lee Y-E, Kodama T, Ki D, Dairi T, Morita H. Flavonoids from *Woodfordia fruticosa* as potential SmltD inhibitors in the alternative biosynthetic pathway of peptidoglycan. 日本生薬学会第 67 回年会 ; 2021 Sep 19-20 ; 東京 (オンライン).
- 4) Do KM, Shin M-K, Kodama T, Hayakawa Y, Morita H. Flavanols and flavanes from *Crinum asiaticum* and their effects on LPS signaling pathway through the inhibition of NF- κ B activation. 日本生薬学会第 67 回年会 ; 2021 Sep 19-20 ; 東京 (オンライン).
- 5) Lee Y-E, Nakashima Yu, Kodama T, Chen X, Morita H. Dual engineering of olivetolic acid cyclase and tetraketide synthase to generate longer alkyl-chain olivetolic acid analogs. 日本薬学会北陸支部第 133 回例会 ; 2021 Nov 14 ; 金沢 (オンライン).
- 6) 中嶋優, Hamdy SAMA, 内山駿, 丸山千登勢, 濱野吉十, 森田洋行. X 線結晶構造解析に基づく抗生物質 glycyllthricin 生合成酵素に見られる基質特異性の解明. 日本薬学会北陸支部第 133 回例会 ; 2021 Nov 14 ; 金沢 (オンライン).
- 7) 棚谷綾介, 児玉猛, 森田洋行, Awale S, 田浦太志. 大麻プレニル移酵素 CsPT4 が合成する非天然型新規カンナビノイド. 第 23 回天然薬物の開発と応用シンポジウム ; 2021 Nov 16-17 ; 札幌 (オンライン).
- 8) Lee Y-E, 児玉猛, Ki D, 大利徹, 森田洋行. 新奇ペプチドグリカン生合成経路中の SmltD に対する阻害剤としての可能性を秘めた *Woodfordia fruticosa* 由来フラボノイド. 第 23 回天然薬物の開発と応用シンポジウム ; 2021 Nov 16-17 ; 札幌 (オンライン).
- 9) 内山駿, 丸山千登勢, Hamdy SAMA, 中嶋優, 森田洋行, 濱野吉十. Streptothricin 類縁生合成遺伝子群に見いだした aminoacyl-tRNA 依存型アミド合成酵素の変異解析. 第 73 回日本生物工学会大会 ; 2021 Nov 27-29 ; オンライン.

【天然薬物開発ユニット】

(国際学会)

- 1) Takuya Okada, Keita Yokoyama, Lanke Prudhvi, Yuri Chino, Suresh Awale, Naoki Toyooka. Synthesis of piperonaline derivatives as potential anti-austerity agents that eliminates cancer cells' tolerance to nutrition starvation. 13th AIMECS; 2021 Dec 2; オンライン.

(国内学会)

- 1) 横山慧太, Lanke Prudhvi, 千野友莉, 岡田卓哉, Sijia Sun, Min J. Kim, Ashraf M. Omar, Suresh Awale, 豊岡尚樹. がん微小環境に焦点を当てた新規膀胱がん治療薬候補化合物の創製: 新規 piperonaline 誘導体の合成と構造-活性相関研究. 創薬懇話会 2021 in 京都 ; ポスター発表, 2021 Jun 24-25 ; 京都 (オンライン).
- 2) 山岸美月, 西川裕也, 岡田卓哉, Suresh Awale, 豊岡尚樹. がん微小環境に焦点を当てた新規膀胱がん治療薬の開発研究 -新規 Nicolaoidesin C 誘導体の合成および活性評価-. 2021 年度 有機合成化学北陸セミナー ; 口頭発表, 2021 Sep 29 ; オンライン.
- 3) Lanke Prudhvi, Keita Yokoyama, Yuri Chino, Takuya Okada, Sijia Sun, Min J. Kim, Ashraf M. Omar, Suresh Awale, Naoki Toyooka. Synthesis and evaluation of piperonaline derivatives as anti-austerity agents under nutrient-deprived conditions. 2021 年度 有機合成化学北陸セミナー ; 口頭発表, 2021 Sep 29 ; オンライン.
- 4) 荒田瑠香, 児玉有理, 宮口萌, 岡田卓哉, Suresh Awale, 豊岡尚樹. 栄養飢餓選択的毒性が期待されるイソフラボン誘導体の合成. 2021 年度 有機合成化学北陸セミナー ; 口頭発表, 2021 Sep 29 ; オンライン.

◆その他

【天然物化学ユニット】

- 1) Lee Y-E, Kodama T, Ki D, Dairi T, Morita H. Flavonoids from *Woodfordia fruticosa* as potential SmltD inhibitors in the alternative biosynthetic pathway of peptidoglycan. 6th Toyama-Basel Joint Symposium 2021; 2021 Sep; Basel (オンライン).
- 2) Do KM, Shin M-K, Kodama T, Hayakawa Y, Morita H. Flavanols and flavanes from *Crinum asiaticum* and their effects on LPS signaling pathway through the inhibition of NF- κ B activation. 6th Toyama-Basel Joint Symposium 2021; 2021 Sep; Basel (オンライン).
- 3) 森田洋行. 植物ポリケタイド骨格生合成酵素鍵酵素の機能解析と改変. 第16回国際伝統医薬シンポジウム富山 2021 セッション4 (特別セミナー); 2021 Nov; 富山 (オンライン).

【天然薬物開発ユニット】

- 1) Sun S, Kim MJ, Omar AM, Phan ND, Awale S. Panduratin A induces PANC-1 human pancreatic cancer cell death preferentially under nutrient starvation by inhibiting PI3K/Akt/mTOR/autophagy signaling pathway. 6th Toyama-Basel symposium; 2021 Sep 15-17; Basel (オンライン).
- 2) Omar AM, Sun S, Kim MJ, Phan ND, Tawila AM, Awale S. Benzophenones from *Betula alnoides* with antiausterity activities against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line. 6th Toyama-Basel symposium; 2021 Sep 15-17; Basel (オンライン).
- 3) Suresh Awale. すい臓がんの克服をめざした天然薬物研究最前線. 第一薬科大学講演, 2021 Jun 14; オンライン.
- 4) Suresh Awale. すい臓がんの克服をめざした漢方由来のゴボウシの研究. 2021 年度富山大学杉谷地区研究発表会; 2021 Jun 4; 富山.

◆受賞

【天然物化学ユニット】

- 1) Yuan-E Lee : 第23回天然薬物の開発と応用シンポジウム ショートプレゼンテーション 優秀発表賞「新奇ペプチドグリカン生合成経路中の SmltD に対する阻害剤としての可能性を秘めた *Woodfordia fruticosa* 由来フラボノイド」2021, 10.

【天然薬物開発ユニット】

- 1) Suresh Awale : 2021 年度富山大学杉谷地区研究発表会 (前期) 基礎研究部門 奨励賞「Investigation on Goboshi extract as a potential anti-pancreatic cancer agent」2021, 7.
- 2) Sijia Sun, Min Jo Kim, Ashraf M. Omar, Nguyen Duy Phan, Suresh Awale. : 6th Toyama-Basel Joint Symposium 2021 ポスター賞「(+)-Panduratin A induces PANC-1 human pancreatic cancer cell death preferentially under nutrient starvation by inhibiting PI3K/Akt/mTOR/autophagy signaling pathway」2021, 9.

◆共同研究

【天然物化学ユニット】

(海外)

- 1) Subehan Ambo Lallo (インドネシア・ハサヌディン大学薬学部): インドネシア産天然資源からの生物活性化合物の単離・構造決定, 2016~
- 2) Prema (ミャンマー・ヤンゴン大学化学部): ミャンマー産薬用植物の生物活性化合物に関する研究, 2016~
- 3) Dan Hu (中国・暨南大学薬学部): メチル基転移酵素の結晶構造解析と機能同定, 2019~
- 4) Shepo Shi (北京中医薬大学): 新規III型ポリケタイド合成酵素の X 線結晶構造解析, 2019~
- 5) Hoai Thi Nguyen (ベトナム・フエ大学医学薬学部): ベトナム産天然資源中の化学成分の解析, 2016~
- 6) Bui Thi Buu Hue (ベトナム・カントー大学自然化学部): 細胞毒性を有する新規アルカロ

イドの合成, 2019～

- 7) Christopher J Schofield (英国・オックスフォード大学化学部): 2-オキソグルタル酸オキシゲナーゼ天然阻害剤の探索, 2021～
- 8) Maurice D. Awouafack (カメルーン・チャング大学): カメルーン産薬用植物からの生物活性化合物の探索, 2021～

(国内)

- 1) 大利 徹 (北海道大学大学院工学研究院): 新規ラセマーゼの触媒機構の解析, 2017～
- 2) 尾仲宏康 (東京大学大学院農学生命科学科): ゴードスポリン耐性作用メカニズムの構造学的解析, 2018～
- 3) 荒川賢治 (広島大学大学院先端物質科学研究科): 新規マクロライド環化酵素の触媒機構の解析, 2019～
- 4) 濱野吉十 (福井県立大学生物資源学科生物資源学研究科): Streptothricin 類縁体生合成酵素の X 線結晶構造解析, 2020～

(学内)

- 1) 田浦太志 (薬学部): 大麻カンナビノイド生合成の改変, 2018～

【天然薬物開発ユニット】

(海外)

- 1) Prof. Gerhard Bringmann (Institut fuer Organische Chemie, Universitat Wuerzburg, Germany): Discovery of potential natural anticancer agents, 2016～
- 2) Prof. Heiko Ihmels (Universitaet Siegen, Germany): Synthesis of naphthylisoquinoline alkaloids as potential anticancer agent against pancreatic cancer, 2020～
- 3) Prof. Hermann Stuppner (Institute of Pharmacy/Pharmacognosy, University of Innsbruck, Austria): Discovery of novel secondary metabolites from higher plants with anticancer activities, 2017～
- 4) Prof. Simon Lewis (Department of Chemistry, University of Bath, United Kingdom): Synthesis of grandifloracin analogues as the potential anticancer agents, 2017～
- 5) Dr. 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～
- 6) Dr. Ampai Phrutivorapongkul (タイ・チェンマイ大学): 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, 2017～
- 7) Dr. 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～
- 8) Dr. 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～
- 9) Dr. 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～
- 10) Prof. Jakob Magolan (Department of Chemistry, University of Idaho, USA (Current affiliation, Chemistry & Chemical Biology, McMaster University)): Synthesis of coumarin derivatives as antiausterity agents, 2012, 4～
- 11) Prof. Mark Coster (Eskitis Institute for Cell and Molecular Therapies, Griffith University, Australia): Total synthesis of antiausterity agents, 2015, 10～
- 12) Prof. 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～
- 13) Prof. Yu-Jang Li (Department of Applied Chemistry, National Chiayi University, Taiwan): Synthesis of antiausterity strategy based anticancer agents, 2015, 9～

(国内)

- 1) 上田純也 (広島国際大学薬学部): 天然物由来 antiausterity 化合物の検索, 2015～

(学内)

- 1) 藤井 努 (医学部), 奥村知之 (附属病院): 選択した化合物の抗膵臓癌活性に関する研究, 2018～
- 2) 豊岡尚樹 (工学部・生命工学科): 天然物から着想を得た抗がん剤の合成, 2016～
- 3) 渡辺志朗 (和漢医薬学総合研究所): エゴマ葉の成分分析とその新に関する研究その新規活用法, 2016～
- 4) 松谷裕二 (薬学部): 合成 Guggulsterone 誘導体の antiausterity 評価, 2018～
- 5) 田浦太志 (薬学部): 生合成された CBGA 誘導体の抗膵臓癌活性, 2020～
- 6) 高崎一朗 (工学部・生命工学科): NR4a1 拮抗薬の antiausterity 活性に関する研究, 2018～

◆研究費取得状況

【天然物化学ユニット】

- 1) 基盤(A) (代表: 大利徹, 分担: 森田洋行) 「新規ペプチドエピメラーゼ類の反応基盤解明」
- 2) 若手研究 (代表: 児玉猛) 「沈香芳香成分フェニルクロモンの骨格形成酵素の精密機能解析と機能の拡張」
- 3) 小林国際奨学金財団研究助成 (代表: 児玉猛) 「ベトナム産天然資源からのヘム依存性二量体化蛋白質 PGRM1 の阻害活性物質の探索」
- 4) 田村科学技術振興財団下期助成 (代表: 児玉猛) 「モノテルペンインドールアルカロイドの生合成に関与するシトクロム P450 による非天然型新規アルカロイド類の創出」

◆研究室在籍者

【天然物化学ユニット】

学部 6 年生: 三宅弘士
大学院修士 1 年: 韓 嘯傑
大学院修士 1 年: Saw Yu Yu Hnin
大学院修士 1 年: Zin Paing Htoo
大学院修士 2 年: Hoang Nam Nhat (9 月修了)
大学院博士 1 年: Hoang Nam Nhat (10 月入学)
大学院博士 1 年: 邊 揮庸
大学院博士 2 年: Kiep Minh Do
大学院博士 2 年: 高 準徽
大学院博士 3 年: Yuan-E Lee
大学院博士 3 年: Sherif Ahmed Muhammed Ahmed Hamdy
研究生: 銭 荘 (10 月～)

【天然薬物開発ユニット】

学部 3 年生: 尾島智遥
学部 3 年生: 黒田真弘
学部 4 年生: 佐藤真央
学部 5 年生: 溝口美生
学部 5 年生: 高橋郁衣
学部 6 年生: 青池 滯

◆学位 (修士, 博士) 取得者

【天然物化学ユニット】

修士論文

Hoang Nam Nhat : Isolation of chemical constituents from *Alpinia galanga* collected from

Myanmar and their anti-Vpr activities

【天然薬物開発ユニット】

博士論文

Sijia Sun : Chemical Constituents and Anti-pancreatic Cancer Activities of Selected Thai Medicinal Plants