

## 化学応用分野

Division of Natural Products  
Chemistry

教授	門田 重利	Professor	Shigetoshi Kadota (Ph.D.)
准教授	手塚 康弘	Associate Professor	Yasuhiro Tezuka (Ph.D.)
助教	笹谷 晴恵 (4月から)	Assistant Professor	Harue Sasaya (Ph.D.)
+技術補佐員	岩白 円 (3月まで)	Assistant	Madoka Iwashiro

## ◇研究目的

和漢薬や天然薬物（特にアジアの伝統薬物）から、膵臓癌、糖尿病、抗マラリア、骨粗鬆症、痛風などに有用な医薬シーズを探索すること、ならびに、和漢薬や天然薬物が薬物代謝酵素に及ぼす影響を解明することを目的とする。

## ◇研究概要

## I) 伝統薬物から栄養飢餓状態で殺細胞作用を有する物質の探索

国立がんセンターとの共同研究で、膵臓癌 PANC-1 細胞株を用い、低栄養状態 (IMEM) で PANC-1 に対する殺細胞活性を示し、通常培地 (DMEM) では細胞の成育に活性を示さないような薬物を天然資源より探索している。その結果、ミャンマー産薬用植物 *Soymida febrifuga* より PANC-1 細胞株に対して選択的な細胞毒性を有する新化合物を見出し、報告した。

## II) 天然薬物の薬物代謝酵素阻害に関する研究

天然薬物が“薬物代謝酵素 (シトクローム P450, CYP)”に及ぼす影響 (薬物間相互作用) を解明する目的で、インドネシア・ジャムウ生薬 *Lunasia amara*, *Averrhoa bilimbi* 及び中国民間薬“紅豆杉”の阻害活性成分について検討した。

## III) プロポリスの生物活性成分の研究

プロポリスの生物活性成分研究の一環として、メキシコ産プロポリスが膵臓癌 PANC-1 細胞株に対して低栄養状態で選択的殺細胞活性を示す事を見だし、その活性成分の単離・同定を行った。また、得られた成分については、6 種のがん細胞に対する細胞毒性を検討した。

上記の研究課題によって得られた本年度の成果 (原著及び学会報告) は下記の通りである。

## ◇原著論文

- 1) Tezuka Y., Morikawa K., Li F., Auw L., Awale S., Nobukawa T., and Kadota S.: Cytochrome P450 3A4 Inhibitory Constituents of the Wood of *Taxus yunnanensis*. *J. Nat. Prod.*, 74: 102-105, 2011.

**Abstract:** From the aqueous extract of the wood of *Taxus yunnanensis*, which showed cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibition, a new isoflavan [(3*S*,4*R*)-4'-hydroxy-6,3'-dimethoxyisoflavan-4-ol (**1**)], a new degraded lignan [2,3-bis(hydroxymethyl)-7-hydroxy-6-methoxy-1-tetralone (**2**)], and a new lignan [(7*R*)-7-hydroxytaxiresinol (**3**)] were isolated, together with nine known lignans. Among the isolates obtained, R-conidendrin (**12**) showed strong CYP3A4 inhibition with an IC<sub>50</sub> value of 0.2 μM.

- 2) Subehan, Takahashi N., Kadota S., and Tezuka Y.: Cytochrome P450 2D6 Inhibitory Constituents of *Lunasia amara*. *Phytochemistry Lett.*, 4: 30-33, 2011.

**Abstract:** From a MeOH extract of *Lunasia amara*, which showed the cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) inhibition, 14 acridone alkaloids including two new alkaloids [5-hydroxygraveoline (**1**) and 8-methoxyifflaiamine (**2**)] were identified. Among the 14 acridone alkaloids, 5-hydroxygraveoline (**1**) and lunamarine (**3**) showed moderate inhibition selective for CYP2D6, with IC<sub>50</sub> values of 4.7 μM and 1.8 μM, respectively.

3) **Han N., Huang T., Wang Y. C., Yin J., Kadota S.: Flavanone glycosides from *Viscum coloratum* and their inhibitory effects on osteoclast formation. Chem. Biodivers., 8: 1682-1688, 2011.**

4) **Li F., He Y.-M., Awale S., Kadota S., and Tezuka Y.: Two New Cytotoxic Phenylallylflavanones from Mexican Propolis. Chem. Pharm. Bull., 59: 1194-1196, 2011.**

**Abstract:** Two new phenylallylflavanones, (2*R*,3*R*)-6-[1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)prop-2-en-1-yl]pinobanksin (**1**) and (2*R*,3*R*)-6-[1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)prop-2-en-1-yl]pinobanksin 3-acetate (**2**) were isolated from a methanolic extract of Mexican propolis. Their structures were elucidated with spectroscopic analysis. Both compounds (**1**, **2**) exhibited preferential cytotoxic activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells in a nutrient-deprived medium with the concentration at which 50% cells died preferentially in NDM (PC<sub>50</sub>) values of 17.9 μM and 9.1 μM, respectively.

5) **Tanaka K., Li F., Morikawa K., Nobukawa T., Kadota S.: Analysis of biosynthetic fluctuations of cultured *Taxus* seedlings using a metabolomic approach. Phytochemistry, 72: 1760-1766, 2011.**

6) **Devji T., Reddy C., Woo C., Awale S., Kadota S., Carrico-Moniz D.: Pancreatic anticancer activity of a novel geranylgeranylated coumarin derivative. Bioorg. Med. Chem. Lett., 21: 5770-5773, 2011.**

7) **Awale S., Linn T. Z., Li F., Tezuka Y., Myint A., Tomida A., Yamori T., Esumi H., and Kadota S.: Identification of Chrysosplenetin from *Vitex negundo* as a Potential Cytotoxic Agent against PANC-1 and a Panel of 39 Human Cancer Cell Lines (JFCR-39). Phytother. Res., 25: 1770-1775, 2011.**

**Abstract:** Human pancreatic cancer is known to be the most deadly disease with the lowest 5-year survival rate and is resistant to well known conventional chemotherapeutic drugs in clinical use. Screening of medicinal plants from Myanmar utilizing antiausterity strategy led to the identification of *Vitex negundo* as one of the medicinal plants having potent preferential cytotoxic activity against PANC 1 human pancreatic cancer cells. Bioactivity guided phytochemical investigation led to the isolation of chrysosplenetin (**1**) and chrysosplenol D (**2**) as the active constituents with a PC<sub>50</sub> value of 3.4 μg/mL and 4.6 μg/mL, respectively, against PANC 1 cells. Both these compounds induced apoptosis-like morphological changes in PANC 1 cells. Chrysosplenetin was further tested against a panel of 39 human cancer cell lines (JFCR 39) at the Japanese Foundation for Cancer Research, and 25 cell lines belonging to lung, breast, CNS, colon, melanoma, ovarian, prostate cancer and stomach cancer cell lines were found to be highly sensitive to chrysosplenetin at a submicromolar range. In the JFCR 39 panel, lung NCI-H522, ovarian OVCAR 3 and prostate PC 3 cells were found to be most sensitive with GI<sub>50</sub> of 0.12, 0.18 and 0.17 μM, respectively. The COMPARE analysis suggested that the molecular mode of action of chrysosplenetin was unique compared with the existing anticancer drugs.

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Azis Saifudin, Shigetoshi Kadota, Yasuhiro Tezuka : *Curcuma heyneana* 根茎のグアイアン型セスキテルペン. 日本薬学会第 131 年会, 2011, 3/29-31, 静岡.
- 2) Dibwe Dya Fita, Suresh Awale, Yasuhiro Tezuka, Hiroyasu Esumi, Shigetoshi Kadota : *Securidaca longepedunculata* の成分と栄養飢餓状態選択的細胞毒性. 日本薬学会第 131 年会, 2011, 3/29-31, 静岡.
- 3) Azis Saifudin, 門田重利, 手塚康弘 : Chemical constituents of *Curcuma heyneana* and their

- PTP1B inhibitory activity. 日本生薬学会第 58 回年会, 2011, 9/24-25, 東京.
- 4) Dibwe Dya Fita, 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 58 回年会, 2011, 9/24-25, 東京.

#### ◇その他

- \* 1) Shigetoshi Kadota: Novel Strategy in Anti-cancer Drug Discovery. BIT's 2<sup>nd</sup> Annual International Conference of Medicchem – 2011, 2011, 8/9-11, 中国・北京.
- 2) 浦田統子, 王 旭, 手塚康弘, 門田重利, 豊岡尚樹: 毒ガエルアルカロイド **239Q** および類縁体の合成研究. 平成 23 年度有機合成化学北陸セミナー, 2011, 10/7-8, 福井県坂井市.
  - 3) 谷口瑛, 工藤直紀, 松谷裕二, 杉本健士, 川崎正志, Suresh Awale, 手塚康弘, 門田重利, 三好千香, 江角浩安, 豊岡尚樹: 栄養飢餓耐性解除に基づく新規膵臓がん治療薬の開発研究. 平成 23 年度有機合成化学北陸セミナー, 2011, 10/7-8, 福井県坂井市.
  - 4) 手塚康弘: Research in propolis: geographical variations, scope and opportunities of anticancer drug discovery. 中国・瀋陽, 瀋陽薬科大学, 2011, 6/8.

#### ◇共同研究

##### 国内

- 1) 江角浩安: 国立がんセンター研究所支所, 「がん生物学に基づく新しい治療法に関する研究」, 2003, 4~
- 2) 富田章弘: 癌研究会癌化学療法センター, 「がん生物学に基づく新しい治療法に関する研究」, 2003, 4~
- 3) 豊岡尚樹: 富山大学工学部生命工学科, 「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」, 2009, 4~

##### 海外

- 1) Dejour Message, Alfredo A. G. Fuertas: ブラジル・ヴィソサ大学, 「プロポリスの品質評価に関する研究」, 1996, 10~
- 2) 殷軍: 中国・瀋陽薬科大学, 「漢方方剤の抗骨粗鬆症活性成分に関する研究」, 2004, 10~
- 3) 李建新: 中国・南京大学化学工学院・薬物化学研究所, 「抗骨粗鬆症に有効な薬物の開発研究」, 2004, 4~
- 4) Tran Le Quan: ベトナム・国立ホーチミン市大学, 「ベトナム産薬用植物の科学的評価に関する研究」, 2003, 4~

#### ◇国際交流

- 1) 門田重利: 日本学術振興会による論博事業による研究者受入, 2011, 9/1~11/29, ミャンマー, 論博研究者 Thein Zaw Linn.

#### ◇研究費取得状況

- 1) 厚生労働省がん研究助成 (分担: 門田重利) 「がんの生物的特性に着目した治療法および診断法の評価系の確立に関わる研究」
- 2) 文部科学省科学研究費, 基盤研究 C (代表: 手塚康弘) 「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

学部 5 年生：別宮豪

学部 6 年生：高橋光生

大学院修士 2 年：加藤護

大学院博士 1 年：Dibwe Dya Fita Eddy

大学院博士 2 年：Azis Saifudin

大学院博士 3 年：董彩霞（2011 年 9 月修了）

外国人客員研究員：Thein Zaw Linn（ミャンマー・マンダレー伝統医療大学・研究開発部長，JSPS 論博研究者，2011, 9/1～2011, 11/29）

張雷（中国・南京大学化学化工学院・博士課程院生，2011, 7/30～2011, 10/22）

#### ◇学位（修士，博士）取得者

修士論文：

岡村侑香里：羌活に含まれる膵臓癌細胞に対する選択的細胞毒性物質

Dibwe Dya Fita Eddy：Constituents of *Garcinia huillensis* and Their Preferential Cytotoxic Activity against Human Pancreatic Cell Lines

博士論文：

守川耕平：紅豆杉の CYP 阻害活性ならびに植林紅豆杉の評価に関する研究

董 彩霞：Structural Characterization and Antiviral effects of Polysaccharides Isolated from *Portulaca oleracea* L. and *Basella rubra* L.

Thein Zaw Linn：Biologically Active Constituents of *Caesalpinia crista*, *Soymida febrifuga* and *Vitex negundo*