

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	ドミン キープ	Postdoctoral Fellow Do Minh Kiep

【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

◆2023 年度研究概要

天然物化学ユニット

1. Lasso ペプチドに D-アミノ酸が導入される機構を解明

微生物から単離された機能性ペプチド MS-271 は末端に D-アミノ酸を含む唯一の Lasso ペプチドである。D-アミノ酸を含むペプチドは抗菌活性などの様々な生理活性を持つことが知られている。さらに、Lasso ペプチドは熱安定性に優れ、プロテアーゼ等の分解を受けにくいいため、ペプチド創薬の観点からも注目されている。よって、MS-271 の末端 D-アミノ酸化機構の解明は、新たな機能性ペプチドの創出に繋がるのが期待される。我々は MS-271 の末端 D-アミノ酸化に関わる奇異なエピメリ化酵素 MslH の三次元構造の取得に成功した。これにより、MslH はカルシニューリン様構造を有したこれまでに例のないエピメリ化酵素であり、その反応にはカルシウムイオンが必須であること、及び 2 セットからなる触媒残基 (His295/Asp11, His88/Asp91) を用いることで、MS-271 の生合成中間体の末端 L-アミノ酸を D-アミノ酸へと変換していることを明らかにした。また、この酵素が独自の進化によってアミノ酸のエピメリ化機構を獲得したユニークな酵素であることを示した。今回の成果は MslH の人為的な機能の改変を容易にするものである。今後は、機能を改変した MslH を用いた多様な D-アミノ酸含有 Lasso ペプチドの創出を通して、新たな機能性ペプチドの開発を目指す。

2. 植物、微生物、海洋生物からの生理活性物質の探索

ミャンマーでは、ショウガ科植物 *Curcuma comosa* の根茎が頭痛や糖尿病に対する薬として伝統的に用いられている。我々は、ミャンマー産 *C. comosa* 根茎の *n*-ヘキササン抽出物がアルギナーゼに対して阻害活性を示すことを見いだした。アルギナーゼは、心血管疾患、抗炎症性疾患、腫瘍性疾患などの創薬ターゲットと目されている酵素である。そこで、*C. comosa* 根茎の *n*-ヘキササン抽出物からアルギナーゼ阻害活性を指標として化合物の単離を進めた。その結果、3 種のグアイアン型セスキテルペノイドの取得に成功し、テルペノイド類にもアルギナーゼ阻害活性のあることを初めて明らかにした。今後、アルギナーゼ天然阻害剤のさらなる探索を進めるとともに、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性や NO 産生抑制活性などの生物活性評価を行うことで、他の疾患治療薬の開発シードの取得も目指す。

天然薬物開発ユニット

The Natural Drug Discovery Laboratory (NDDL) has made significant strides in unlocking the therapeutic potential of natural products. Through collaborative research, we've uncovered promising leads for treating diverse diseases, highlighting the immense potential hidden within nature's treasure trove.

Pancreatic Cancer:

- **Novel Compound with Unique Mechanism:** A collaboration between the University of Toyama and Nagoya University led by NDDL led to the development of a groundbreaking compound. Originally inspired by the compound plumbagin isolated from *Plumbago auriculata*, this molecule specifically targets pancreatic cancer cells in hypoxic or nutrient-starved conditions, mimicking the tumor microenvironment. It disrupts a key signaling pathway, leading to potent inhibition of tumor growth in animal models, offering hope for overcoming drug resistance. (Suresh Awale *et al.* **Journal of Medicinal Chemistry**, 2023)
- **Nicolaoidesin C:** This natural compound, isolated from *Boesenbergia pandurata*, demonstrated exceptional efficacy against pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo*, highlighting its potential for novel therapeutic development. (Phan *et al.* Featured on the cover of **Journal of Natural Products**, 2023)
- **Potent Naphthoquinones:** In collaborations with international researchers from Ahmadu Bello University (Nigeria), University of Würzburg (Germany), University of Kinshasa (DR Congo), we identified two highly potent naphthoquinones exhibiting exceptional anti-austerity activity against pancreatic cancer cells. These compounds downregulated key proteins in the Akt signaling pathway, suggesting their potential to

overcome resistance mechanisms. This finding paves the way for further development of promising treatment options. (Maneenet *et al.*, **Results in Chemistry**, 2023)

- **Dioncophyllidine E:** This unique molecule, extracted from *Ancistrocladus abbreviatus*, exhibits potent antitumor activity against pancreatic cancer cells, particularly under nutrient-deprived conditions. Its intriguing "configurationally semi-stable" nature warrants further exploration. (Fayez *et al.* **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2023)
- **Ugi Adduct 11:** In collaboration with Kyushu University, we developed a novel rapid chemobiological approach utilizing the Ugi reaction to derivatize compounds in plant extracts. This approach led to the identification of a new Ugi adduct exhibiting potent anti-austerity activity against PANC-1 cancer cells. It inhibits the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, a crucial factor in cancer cell survival, highlighting the potential of the Ugi reaction for discovering novel anticancer agents. (Tomohara *et al.* **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, 2023)

Beyond Pancreatic Cancer:

- **Kampo Medicine:** We employed ¹H-NMR spectroscopy to elucidate the metabolic effects of the traditional formula "goreisan," providing valuable insights into its mechanism of action and paving the way for further exploration of ancient remedies. (Suresh Awale *et al.*, **Traditional & Kampo Medicine**, 2023)
- **Justicidin B:** Isolated from South African plants, this natural compound exhibits remarkable potency against HeLa cervical cancer cells, exceeding established chemotherapy drugs. It triggers cell death through multiple pathways and disrupts colony formation, offering a promising candidate for further development. (Tajuddeen *et al.* **Phytochemistry Letters**, 2023)

Neurodegenerative Diseases:

- **Alzheimer's Disease:** In collaboration with Khon Kaen University, we identified flavonoid derivatives from *Mesua ferrea* Linn flower with multi-target actions against Alzheimer's pathogenesis. These compounds inhibit enzymes linked to amyloid plaque formation and protect neurons from oxidative damage, suggesting potential therapeutic applications. (Plekratoke *et al.* **Biomedical Sciences and Clinical Medicine**, 2023)
- **Parkinson's Disease:** We developed Diacetylcurcumin Manganese Complex (DiAc-Cp-Mn), a groundbreaking compound with exceptional efficacy in protecting brain cells from Parkinson's disease models. Its mechanism of action involves combating oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation, key factors in disease progression. (Pirunkaset *et al.*, **Molecules**, 2024)
- **Depression:** An extract from *Oroxylum indicum* seeds exhibited antidepressant-like effects in a mouse model, offering a potential natural alternative to conventional antidepressants. (Chalermwongkul *et al.*, **Nutrients**, 2023)

Future Directions:

1. **Strengthening International Collaboration:** Expanding partnerships beyond current networks to leverage diverse expertise and accelerate scientific breakthroughs.
2. **Expanding the Scope of Natural Products:** Exploring the vast potential of natural products in tackling various diseases, including neurodegenerative conditions.
3. **Unveiling the Secrets of Cancer Metabolism:** Delving deeper into cancer cell metabolism to identify and understand the mechanisms of action of newly discovered compounds.

4. **Translating Research into Real-World Impact:** Focusing on preclinical and clinical evidences to ensure the safety and efficacy of our discoveries and ultimately translate them into tangible benefits for patients.

The Natural Drug Discovery Laboratory is dedicated to unlocking the full potential of nature's treasures to offer hope for a healthier future.

◆原著論文

【天然物化学ユニット】

- 1) Nakashima Y, Kawakami A, Ogasawara Y, Maeki M, Tokeshi M, Dairi T, Morita H. Structure of lasso peptide epimerase MslH reveals metal-dependent acid/base catalytic mechanism. *Nat Commun.* 2023 Aug 8;14(1):4752. doi: 10.1038/s41467-023-40232-x.
- 2) Brewitz L, Nakashima Y, Piasecka SK, Salah E, Fletcher SC, Tumber A, Corner TP, Kennedy TJ, Fiorini G, Thalhammer A, Christensen KE, Coleman ML, Schofield CJ. 5-Substituted pyridine-2,4-dicarboxylate derivatives have potential for selective inhibition of human Jumonji-C domain-containing protein 5. *J Med Chem.* 2023 Aug 10;66(15):10849-10865. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c01114.
- 3) Hoang NN, Kodama T, Nakashima Y, Do KM, Hnin SY, Lee YE, Prema, Ikumi N, Morita H. Arginase inhibitory activities of guaiane sesquiterpenoids from *Curcuma comosa* rhizomes. *J Nat Med.* 2023 Sep;77(4):891-897. doi:10.1007/s11418-023-01731-9.
- 4) Matchide MGT, Hnin SY, Nguekeu YMM, Matheuda EG, Nghokeng J, Tabakam GT, Djoumbissie RAD, Ngouela SA, Lee YE, Tene M, Morita H, Awouafack MD. Dryoptkirbioside, a new fructofuranoside glycerol, and other constituents from *Dryopteris kirbi* Hook et Grav Rhizomes. *Chem Biodivers.* 2023 Sep;20(9):e202301127. doi: 10.1002/cbdv.202301127.
- 5) Corner TP, Teo RZR, Wu Y, Salah E, Nakashima Y, Fiorini G, Tumber A, Brasnett A, Holt-Martyn JP, Figg Jr WD, Zhang X, Brewiz L, Schofield CJ. Structure-guided optimization of *N*-hydroxythiazole-derived inhibitors of factor inhibiting hypoxia-inducible factor- α . *Chem Sci.* 2023 Oct 27;14(43):12098-12120. doi: 10.1039/d3sc04253g.
- 6) Figg Jr. WD, Fiorini G, Chowdhury R, Nakashima Y, Tumber A, McDonough MA, Schofield CJ. Structural basis for binding of the renal carcinoma target hypoxia-inducible factor 2 α to prolyl hydroxylase domain 2. *Proteins.* 2023 Nov;91(11):1510-1524. doi: 10.1002/prot.26541.
- 7) Tanaya R, Kodama T, Lee YE, Yasuno Y, Shinada T, Takahashi H, Ito T, Morita H, Awale S, Taura F. Catalytic potential of *Cannabis* prenyltransferase to expand cannabinoid scaffold diversity. *Org Lett.* 2023 Dec 8;25(48):8601-8605. doi: 10.1021/acs.orglett.3c03410.
- 8) Do KM, Nakashima Y, Kodama T, Lee YE, Nguyen HM, Ikumi N, Morita H. Phenolic Derivatives with Anti-Acetylcholinesterase Inhibitory Activities from *Galeola nudifolia* in Vietnam. *Chem Biodivers.* 2023 Dec;20(12):e202301482. doi:10.1002/cbdv.202301482.
- 9) Kato H, Sakuta M, Tsunoda T, Nakashima Y, Morita H, Ogasawara Y, Dairi T. Peptide epimerase responsible for D-amino acid introduction in poly- γ -glutamic acid biosynthesis. *Biomacromolecules.* 2024 Jan 8;25(1)349-354. doi: 10.1021/acs.biomac.3c01000.
- 10) Tanaya R, Kodama T, Maneenet J, Yasuno Y, Nakayama A, Shinada T, Takahashi H, Ito T, Morita H, Awale S, Taura F. Substrate-dependent alteration in the C- and O-prenylation specificities of *Cannabis* prenyltransferase. *Biol Pharm Bull.* 2024 Feb;47(2): 449-453. doi: 10.1248/bpb.b23-00868.

【天然薬物開発ユニット】

- 1) Maneenet J, Tajuddeen N, Hong Nguyen H, Fujii R, Kimbadi Lombe B, Feineis D, Awale S, Bringmann G. Droserone and dioncoquinone B, and related naphthoquinones as potent antiausterity agents against human PANC-1 pancreatic cancer cells. *Results in Chemistry.* 2024; 7:

101352. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101352>.
- 2) Pirunkaset E, Boonyarat C, Maneenet J, Khamphukdee C, Daodee S, Monthakantirat O, Awale S, Kijjoa A, Chulikhit Y. Effect of Diacetylcurcumin Manganese Complex on Rotenone-Induced Oxidative Stress, Mitochondria Dysfunction, and Inflammation in the SH-SY5Y Parkinson's Disease Cell Model. *Molecules*. 2024; 29(5):957. <https://doi.org/10.3390/molecules29050957>.
 - 3) Tanaya R, Kodama T, Maneenet J, Yasuno Y, Nakayama A, Shinada T, Takahashi H, Ito T, Morita H, Awale S, Taura F. Substrate-dependent alteration in the C- and O-prenylation specificities of Cannabis prenyltransferase. *Biol Pharm Bull*, 2024 Feb;47(2): 449-453. doi: 10.1248/bpb.b23-00868.
 - 4) Plekratoke K, Waiwut P, Yenjai C, Monthakantirat O, Takomthong P, Nualkaew N, Awale S, Chulikhit Y, Daodee S, Khamphukdee C, Boonyarat C. Multi-Target Actions of Flavonoid Derivatives from *Mesua ferrea* Linn Flower against Alzheimer's disease Pathogenesis. *Biomedical Sciences and Clinical Medicine*, 2023;62 (4):169-180.
 - 5) Tanaya R, Kodama T, Lee YE, Yasuno Y, Shinada T, Takahashi H, Ito T, Morita H, Awale S, Taura F. Catalytic potential of *Cannabis* prenyltransferase to expand cannabinoid scaffold diversity. *Org Lett*. 2023 Dec 8;25(48):8601-8605. doi: 10.1021/acs.orglett.3c03410.
 - 6) Nasir Tajuddeen, Séverin Muyisa, Juthamart Maneenet, Hung Hong Nguyen, Dashnie Naidoo-Maharaj, Vinesh Maharaj, Suresh Awale, Gerhard Bringmann. Justicidin B and related lignans from two South African *Monsonia* species with potent activity against HeLa cervical cancer cells. *Phytochemistry Letters*, 2023 Sep. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2023.09.007>.
 - 7) Plekratoke K, Boonyarat C, Monthakantirat O, Nualkaew N, Wangboonskul J, Awale S, Chulikhit Y, Daodee S, Khamphukdee C, Chaiwiwatrakul S, Waiwut P. The Effect of Ethanol Extract from *Mesua ferrea* Linn Flower on Alzheimer's Disease and Its Underlying Mechanism. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 May 6;45(5):4063-4079. doi: 10.3390/cimb45050259.
 - 8) Chalermwongkul C, Khamphukdee C, Maneenet J, Daodee S, Monthakantirat O, Boonyarat C, Chotritthirong Y, Awale S, Kijjoa A, Chulikhit Y. Antidepressant-like Effect of *Oroxylum indicum* Seed Extract in Mice Model of Unpredictable Chronic Mild Stress. *Nutrients*. 2023 Nov 10;15(22):4742. doi:10.3390/nu15224742.
 - 9) Prem Narayan Paudel, Prabodh Satyal, William N. Setzer, Suresh Awale, Shiro Watanabe, Juthamart Maneenet, Rakesh Satyal, Ajaya Acharya, Milan Phuyal, and Rajendra Gyawali. Chemical-Enantiomeric Characterization and In-Vitro Biological Evaluation of the Essential Oils from *Elsholtzia strobilifera* (Benth.) Benth. And *E. blanda* (Benth.) Benth. From Nepal. *Nat Prod Commun*. 2023; Jul, 18: 1-11. doi:10.1177/1934578X231189325. doi: <https://doi.org/10.1177/1934578X23118932>.
 - 10) Fujihashi Y, Jo Kim M, Maneenet J, Awale S. Piper longum Constituents Induce PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Death under Nutrition Starvation. *Chem Biodivers*. 2023 Sep;20(9):e202300280. doi: 10.1002/cbdv.202300280.
 - 11) Tomohara K, Maneenet J, Ohashi N, Nose T, Fujii R, Kim MJ, Sun S, Awale S. Ugi Adducts as Novel Anti-austerity Agents against PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line: A Rapid Synthetic Approach. *Biol Pharm Bull*. 2023;46(10):1412-1420. doi: 10.1248/bpb.b23-00224.
 - 12) Fayez S, Cacciatore A, Maneenet J, Nguyen HH, Tajuddeen N, Feineis D, Assi LA, Awale S, Bringmann G. Dioncophyllidine E: The first configurationally semi-stable, 7,3'-coupled naphthylidihydroisoquinoline alkaloid, from *Ancistrocladus* 5 abbreviates, with antiausterity activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells. *Bioorg Med Chem Lett*. 2023; 86:129234.
 - 13) Awale S, Jo M, Watanabe S, Shibahara N, Matsumoto K. Uncovering the metabolomic effects of Kampo formulas using ¹H-NMR spectroscopy: A case study of goreisan. *Trad Kampo Med*. 2023; Aug, 10: 142-149. doi: 10.1002/tkm2.1369.
 - 14) Phan ND, Omar AM, Takahashi I, Baba H, Okumura T, Imura J, Okada T, Toyooka N, Fujii T, Awale S. Nicolaoidesin C: An Antiausterity Agent Shows Promising Antitumor Activity in a

Pancreatic Cancer Xenograft Mouse Model. *J Nat Prod.* 2023 Jun 23;86(6):1402-1410.
doi: 10.1021/acs.jnatprod.3c00019.

- 15) Awale S, Baba H, Phan ND, Kim MJ, Maneenet J, Sawaki K, Kanda M, Okumura T, Fujii T, Okada T, Maruyama T, Okada T, Toyooka N. Targeting Pancreatic Cancer with Novel Plumbagin Derivatives: Design, Synthesis, Molecular Mechanism, *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation. *J Med Chem.* 2023 Jun 22;66(12):8054-8065. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00394.

◆著書

【天然物化学ユニット】

- 1) Awouafack MD, Lee Y, Morita H. Xanthohumol: Recent advances on resources, biosynthesis, bioavailability and pharmacology in *Handbook of Dietary Flavonoids*: Springer Nature Switzerland. Jian Bo Xiao (eds). 2023. doi: 10.1007/978-3-030-94753-8_52-1.

◆総説

【天然物化学ユニット】

- 1) Morita H, Lee YE, Shi SP. Identification of a diarylpentanoid-producing polyketide synthase in the biosynthesis of 2-(2-phenylethyl)chromones in agarwood. *J Nat Med.* 2023 Sep;77(4):667-676. doi: 10.1007/s11418-023-01743-5.
- 2) Morita H. Dual engineering of olivetolic acid cyclase and tetraketide synthase for the formation of longer alkyl-chain olivetolic acid analogs and their antibacterial activities. *Chem Pharm Bull.* 2024 Jan; 72(1):1-10. doi: 10.1248/cpb.c23-00692.
- 3) Gunter NV, The SS, Jantan I, Law KP, Morita H, Mah SH. Natural xanthenes as modulators of the Nrf2/ARE signaling pathway and potential gastroprotective agents. *Phytother Res.* 2024 Feb; DOI: 10.1002/ptr.8160.

【天然薬物開発ユニット】

- 1) Hamieh Goshtasbi, Yuri B. Okolodkov, Ali Movafeghi, Suresh Awale, Azam Safary, Jaleh Barar, Yadollah Omid. Harnessing microalgae as sustainable cellular factories for biopharmaceutical production. *Algal Research*: 2023, 74, 103237. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2023.103237>.

◆学会報告

【天然物化学ユニット】

(国際学会)

- * 1) Morita H. Engineering of biosynthetic enzymes to synthesize bioactive compounds. ICSTE UNM 2023 ; 2023 Aug 10 ; マカッサル (Invited lecture).
- * 2) Morita H. Engineering of biosynthetic enzymes to synthesize bioactive compounds. Asia Pharm V ; 2023 Aug 17-18 ; Ho Chi Mihn City (Invited lecture).
- * 3) Morita H. Identification of a diarylpentanoid-producing polyketide synthase in the biosynthesis of 2-(2-phenylethyl)chromones in agarwoo. 第 59 回植物化学シンポジウム ; 2023 Nov 10 ; 東京 (Invited lecture).
- * 4) Morita H. Engineering of biosynthetic enzymes to synthesize bioactive compounds. 12th CSP-KSP-JSP Joint symposium ; 2023 Nov 26 ; 広州 (Invited lecture).

(国内学会)

- 1) 近藤結美, 加藤敦, 児玉猛, 森田洋行. ダイダイ(*Citrus aurantium*)含有成分を用いた機能性化粧品の開発研究. 第 40 回和漢医薬学会学術大会 ; 2023 Aug 26-27 ; 富山.
- 2) 岡野芽依, 西浦菜摘, Rukman Muslimin, 手島愛子, Mohamed Ali Elrefaiy, Kiep Min Do, 児玉猛, 森田洋行, Ahmed T. Ayoub, 荒川賢治. 計算機予測に基づくランカサイジンのエステル化誘導体の機能評価. 第 37 回日本放線菌学会大会 ; 2023 Sep 7-8 ; 広島.
- 3) Hnin SYY, Nakashima Y, Kodama T, Morita H. Structural-based engineering of Amaryllidaceae-O-methyltransferases (2nd). 日本生薬学会第 69 回年会 ; 2023 Sep 9-10 ; 仙台.

- 4) 中嶋優, 川上篤士, 小笠原泰志, 大利徹, 森田洋行. ラッソペプチド生合成を担うエピメリ化酵素 MslH の X 線結晶構造解析(第 2). 日本生薬学会第 69 回年会 ; 2023 Sep 9-10 ; 仙台.
- 5) 中嶋優, 川上篤士, 小笠原泰志, 大利徹, 森田洋行. ラッソペプチドのエピメリ化を担う MslH の結晶構造解析. 酵素工学会第 90 回講演会 ; 2023 Nov 10 ; 東京.
- * 6) 第 42 回日本トリプトファン研究会学術集会 ; 2023 Dec 2-3 ; 富山 (招待講演).
- 7) Hnin SYY, Nakashima Y, Kodama T, Morita H. The structural-guided studies for Amaryllidaceae *O*-methyltransferases. 日本農芸化学会 2024 年度大会 ; 2024 Mar 24-27 ; 東京.

【天然薬物開発ユニット】

(国内学会)

- 1) Suresh Awale, Juthamart Maneenet, Nguyen Duy Phan, Tsutomu Fujii, Takuya Okada, Naoki Toyooka. Nicolaoidesin C: A Promising Antiausterity Agent with Antitumor Efficacy in a Pancreatic Cancer Xenograft Model. 日本薬学会第 144 年会 ; 2024 Mar 28-31 ; 横浜.
- 2) Juthamart Maneenet, Rintaro Fujii, Hung Hong Nguyen, Suresh Awale. Meroterpenoids from *Callistemon subulatus* induce PANC-1 human pancreatic cancer cell death by targeting the Akt/mTOR/Autophagy pathway. 日本生薬学会第 70 回年会 ; 2023 Sep 9-10 ; 仙台.
- 3) 岡田卓哉, 丸山貴裕, 岡田貴大, Nguyen Duy Phan, Min Jo Kim, Juthamart Maneenet, 神田光郎, 奥村知之, 藤井努, Suresh Awale, 豊岡尚樹. 「がん微小環境」を標的とした既存の抗がん剤とは異なる作用機序に基づく新規膵臓がん治療薬開発の取り組み. 第 40 回 メディシナルケミストリーシンポジウム ; 2023 Nov 13-15; Nagoya.
- 4) 千野友莉, 横山慧太, Lanke Prudhvi, 岡田卓哉, Nguyen Duy Phan, Juthamart Maneenet, Suresh Awale, 豊岡尚樹. がん微小環境に焦点を当てた新規膵臓がん治療薬の開発 ~新規 piperonaline 誘導体の合成および構造—活性相関研究—. 第 40 回 メディシナルケミストリーシンポジウム ; 2023 Nov 13-15; Nagoya.

◆その他

【天然物化学ユニット】

- 1) Morita H. Engineering of biosynthetic enzymes to synthesize bioactive compounds. Seminar on KEFARMASIAN TAHUN 2023 ; 2023 Aug 9 ; マカッサル.
- 2) Hoang NN, Kodama T, Nakashima Y, Do KM, Hnin SYY, Lee Y, Morita H. Arginase inhibitory activities of guaiane sesquiterpenoids from *Curcuma comosa* rhizomes. 第 7 回富山・パーゼルジョイントシンポジウム ; 2023 Nov 10 ; 富山 (ハイブリッド).
- 3) Kodama T. Functional modification of biosynthetic enzymes to create natural product analogs. 2023 China-Japan Youth Science and Technology Cultural Exchange Program ; 2023 Nov 12 ; 杭州.
- 4) Morita H. Engineering of biosynthetic enzymes to synthesize bioactive compounds. Seminar in Jinan University ; 2023 Nov 26 ; 広州.

【天然薬物開発ユニット】

- 1) Suresh Awale. Innovate to Elevate: Optimizing Research Impact, Strategies for Academic Excellence. Faculty of Pharmaceutical Science, Ubon Rachatani University, Thailand (Invited Lecture) 2024 Feb 16.
- 2) Suresh Awale. Innovate to Elevate: Optimizing Research Impact, Strategies for Academic Excellence. Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University, Thailand (Invited Lecture) 2024 Feb 15.
- 3) Suresh Awale. How to Find a Cure for Pancreatic Cancer? Strategies and Leads from Natural Products. Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University, Thailand (Invited Lecture) 2024 Feb 12.

- 4) Suresh Awale. How to Find a Cure for Pancreatic Cancer? Strategies and Leads from Natural Products. Institute of Pharmacy/Pharmacognosy, University of Innsbruck (Invited Lecture, Online) 2023 May 22, Austria (Invited lecture).
- 5) Suresh Awale. 天然物からの抗がん剤開発に向け。和漢薬・漢方薬ちゃんげ？一緒に考えてみんまいけ。富山大学公開講座。2023 Oct 21.
- 6) The University of Toyama find a promising therapeutic agent for pancreatic cancer with unique mechanism of action. Science Japan. 2023年7月20日.
- 7) 富山大学等成功开发出胰腺癌治療药物的候选化合物，作用机理不同于现有药物。JST 客観日本（中国語版）。2023年7月6日.
- 8) 膵臓がんの薬候補 植物から見つける 富山大 スレス・アワレ准教授。中日新聞電子版 2023年7月18日 11時30分 (7月18日 11時30分更新).
- 9) 膵臓がんの薬候補 植物から発見 世界の伝統薬に大きな可能性。中日新聞。2023年7月15日.
- 10) ショウガ科の植物「オオバンガジュツ」に“すい臓がん治療”に効果のある成分…治療薬開発で期待。富山テレビ。2023年6月28日.
- 11) 膵臓がん治療へ有効 ショウガ科植物から新化合物，富山大アワレ准教授ら作製。北日本新聞。2023年6月28日.
- 12) すい臓がんにはショウガ成分が効果富大和漢研発表腫瘍の成長阻害。富山新聞。2023年6月28日.
- 13) Cover Page highlight “Nicolaoidesin C: An Antiausterity Agent Shows Promising Antitumor Activity in a Pancreatic Cancer Xenograft Mouse Model”, Journal of Natural Products. 2023 June, Vol 86 (6).
- 14) 新たな膵臓がん治療薬候補を創製，既存の抗がん剤とは異なる作用機序—富山大ほか。医療 News QLifePro. 2023年6月6日.
- 15) すい臓がん治療に期待新たな化合物を合成富大の研究グループ。富山新聞。2023年6月6日.
- 16) 膵臓がん治療へ新化合物 富山・名古屋大の研究グループ作製。北日本新聞。2023年6月6日.
- 17) 既存の抗がん剤とは異なる作用機序に基づく新たな膵臓がん治療薬候補化合物の創製に成功。日本の研究。2023年6月5日.

◆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-オキシ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, 2018~2023

【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 (Universitat 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) 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~
- 10) Prof. Yu-Jang Li (Department of Applied Chemistry, National Chiayi University, Taiwan): Synthesis of antiausterity strategy based anticancer agents, 2015, 9~
- 11) Prof. Yaowared Chulikhit (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kane University). Isolation and identification of bioactive constituents from *Jatropha multifida*. 2022~
- 12) Prof. Chantana Boonyarat (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kane University). Isolation and identification of bioactive constituents from *Mesua ferrea* Linn. 2022~

(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~
- 2) 友原啓介 (基幹教育院 九州大学) : Ugi 反応を利用した新規抗がん剤の創製, 2022~
- 3) 田浦太志 (岩手医科大学) : 生合成された CBGA 誘導体の抗膵臓癌活性, 2023~

(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) 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(B) (代表: 森田洋行) 「AchE 阻害活性アルカロイドの骨格生合成酵素の機能解析と改変」
- 2) 基盤(S) (代表: 大利徹, 分担: 森田洋行) 「天然ペプチド系化合物に構造・機能多様性をもたらす新規酵素・生合成機構の解明と応用」
- 3) AMED (代表: 尾仲宏康, 分担: 森田洋行) 「SRP (シグナル認識粒子) に作用する抗生剤の探索」
- 4) 若手研究 (代表: 中嶋優) 「ヒト由来 2-オキソグルタル酸依存性酸化酵素の天然阻害剤の探索とその誘導体合成」
- 5) 基盤(C) (代表: 児玉猛) 「カンナビノイド類の構造多様性拡大に寄与する機能改変酵素の創出」
- 6) 小林国際奨学金財団研究助成 (代表: 中嶋優) 「難治性癌に高発現している AspH の阻害物質を探索し, 癌治療薬リード化合物の開発に資する」
- 7) 武田科学振興財団 (代表: 中嶋優) 「難治性癌に高発現する AspH を標的とした抗癌剤リード化合物の探索」
- 8) 日本予防医学研究所共同研究費 (代表: 森田洋行, 分担: 児玉猛) 「新たな薬用資源の探索」

【天然薬物開発ユニット】

- 1) 2023 年 基盤研究(B) (代表: Awale Suresh) 「Investigation on naphthylisoquinoline alkaloids as potential antiausterity chemotherapy for pancreatic cancer」

◆研究室在籍者

【天然物化学ユニット】

学部 4 年生: 岩井晴太
学部 4 年生: 山口達也
学部 6 年生: 日江井 花菜
大学院修士 1 年: Ginsha Zakatina Rahman
大学院修士 1 年: Yochidami Akhsanitaqwin (10 月入学)
大学院修士 1 年: 李 金沢 (10 月入学)
大学院修士 2 年: 銭 荘
大学院博士 1 年: Saw Yu Yu Hnin
大学院博士 1 年: Zin Paing Htoo
大学院博士 3 年: 棚谷綾介
大学院博士 3 年: 邊 輝庸
大学院博士 3 年: 高 準徽
大学院博士 3 年: Hoang Nam Nhat (10 月入学)
外国人客員研究員: Yves Martial Mba Nguekeu (6 月～)
外国人客員研究員: Yuan-E Lee (4 月～8 月)

【天然薬物開発ユニット】

学部 3 年生: 村下彩乃
学部 3 年生: 大沼愛奈
学部 5 年生: 尾島智遥
学部 5 年生: 黒田雅浩
学部 6 年生: 佐藤真央
大学院修士 1 年: 藤井麟太郎

外国人客員研究員：Juthamart Mannenet

外国人客員研究員：Rawiwun Kaewamatawong (タイ・ウボンラチャタニ大学, 2023, 5/1
～5/31)

◆学位（修士，博士）取得者

【天然物化学ユニット】

修士論文

銭 荘：Domain swapping between glutamate ligases MurD2 and MurD involved in peptidoglycan biosynthesis

博士論文

棚谷綾介：大麻プレニル基転移酵素の機能解析およびカンナビノイド関連化合物の生物活性に関する研究