

## 天然物創薬分野

## Division of Natural Drug Discovery

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.)
外国人客員研究員	Dibwe Dya Fita	Research Associate	Dya Fita Dibwe (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, 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 M. T., Nguyen N. T., Nguyen K. D., Dau H. T., Nguyen H. X., Dang P. H., Le T. M., Nguyen P. T. H., Tran A. H., Nguyen B. D., Ueda J., Awale S.: Geranyl dihydrochalcones from *Artocarpus altilis* and their antiausteric activity. *Planta Med.*, 80: 193-200, 2014.
- 2) Shakya B., Yadav P. N., Ueda J., Awale S.: Discovery of 2-pyridineformamide thiosemicarbazones as potent antiausterity agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24: 458-461, 2014.
- 3) Ueda J., Athikomkulchai S., Miyatake R., Saiki I., Esumi H., Awale S.: (+)-Grandifloracin, an antiausterity agent, induces autophagic PANC-1 pancreatic cancer cell death. *Drug Des. Devel. Ther.*, 8: 39-47, 2014.
- 4) Awale S., Kato M., Dibwe D. F., Li F., Miyoshi C., Esumi H., Kadota S., Tezuka Y.: Antiausterity activity of arctigenin enantiomers: importance of (2*R*,3*R*)-absolute configuration. *Nat. Prod. Commun.*, 9: 79-82, 2014.
- 5) Habibie, Yokoyama S., Abdelhamed S., Awale S., Sakurai H., Hayakawa Y., Saiki I.: Survivin suppression through STAT3/  $\beta$ -catenin is essential for resveratrol-induced melanoma apoptosis. *Int. J. Oncol.*, 45: 895-901, 2014.
- 6) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Muchimangins G-J, fully substituted xanthenes with a diphenylmethyl substituent, from *Securidaca longepedunculata*. *J. Nat. Prod.*, 77: 1241-1244, 2014.
- 7) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Two new diphenylmethyl-substituted xanthenes from *Securidaca longepedunculata*. *Nat. Prod. Commun.*, 9: 655-657, 2014.
- 8) Abdelhamed S., Yokoyama S., Refaat A., Ogura K., Yagita H., Awale S., Saiki I.: Piperine enhances the efficacy of TRAIL-based therapy for triple-negative breast cancer cells. *Anticancer Res.*, 34: 1893-1899, 2014.
- 9) Dibwe D. F., Awale S., Kadota S., Morita H., Tezuka Y.: Muchimangins E and F: novel diphenylmethyl-substituted xanthenes from *Securidaca longepedunculata*. *Tetrahedron Lett.*, 55: 1916-1919, 2014.
- 10) Zhang H. Y., Yamakawa Y., Matsuya Y., Toyooka N., Tohda C., Awale S., Li F., Kadota S., Tezuka Y.: Synthesis of long-chain fatty acid derivatives as a novel anti-Alzheimer's agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24: 604-608, 2014.
- 11) Kato M., He Y. M., Dibwe D. F., Li F., Awale S., Kadota S., Tezuka Y.: New guaian-type sesquiterpene from *Wikstroemia indica*. *Nat. Prod. Commun.*, 9: 1-2, 2014.

## ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- \* 1) Awale S.: Discovering the natural anticancer agents targeting cancer cells tolerance to nutrition starvation: Antiausterity strategy in anticancer drug discovery. The 8th International Symposium on Fermented Korean Medicines (ISOF2014) & International Conference of the Plant Resources Society of Korea, 2014, 9/24-25, Jecheon, South Korea.

- 2) Shakya B., Yadav P., Ueda J., Awale S.: Piperazine-1-carbonothiol picolinohydrazonamides and their preferential cytotoxicity against human pancreatic cancer cell lines. Second International Conference Kathmandu Autumn School on Chemistry and Chemical Technologies (KASChem-2014 Nano and Bio), 2014, 9/7-10, Kathmandu, Nepal.
- 3) Awale S.: Revisiting traditional medicines for drug discovery against pancreatic cancer. International Conference on Advanced Material and Nanotechnology (ICAMN-2014) for Sustainable Development, 2014, 11/4-6, Kathmandu, Nepal.
- 4) Ueda J., Athikomkulchai S., Dibwe D. F., Awale S.: Drug discovery for pancreatic cancer: chemical constituents of *Uvaria dac* and their antiausterity activity against human pancreatic cancer cell lines. International Conference on Advanced Material and Nanotechnology (ICAMN-2014) for Sustainable Development, 2014, 11/4-6, Kathmandu, Nepal.
- 5) Shakya B., Yadav P. N., Ueda J., Awale S.: Discovery of 2-pyridineformamide thiosemicarbazones as potent antiausterity agents. International Conference on Advanced Material and Nanotechnology (ICAMN-2014) for Sustainable Development, 2014, 11/4-6, Kathmandu, Nepal.
- 6) Suresh Awale, 上田純也, Xuan Hai Nguyen, Trung Nhan Nguyen, Thi Thanh Mai Nguyen : Novel cleistanthane-type diterpenes from the seed of *Caesalpinia sappan* and their antiausterity against PANC-1 human pancreatic cancer cell line. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3/27-30, 熊本.
- 7) 手塚康弘, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, 森田洋行 : Preferentially cytotoxic constituents from *Aframomum melegueta* against human pancreatic cancer cell line. 日本薬学会第 134 年会, 2014, 3/27-30, 熊本.
- \* 8) Suresh Awale : Drug discovery for pancreatic cancer: Strategies and leads from natural medicine. 天然薬物研究方法論アカデミー第 17 回シンポジウム, 2014, 7/26-27, 富山.
- 9) 上田純也, Ahmed M Tawila, Sirivan Athikomkulchai, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale : *Uvaria dac* 葉部から単離した methylcyclohexane 誘導体. 日本生薬学会第 61 回年会, 2014, 9/13-14, 福岡.

## ◇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~

#### ◇非常勤講師

- 1) Suresh Awale: Traditions of yesterday, drugs of future: Our experiences. Central Department of Chemistry, Tribhuvan University, 2014, 11/7, Kirtipur, Kathmandu, Nepal.
- 2) Suresh Awale: Drug discovery for pancreatic cancer: Strategies and leads. Amrit Science Campus, 2014, 11/9, Lainchaur, Kathmandu, Nepal.
- 3) Suresh Awale: Drug discovery for pancreatic cancer: Strategies and leads. Trichandra Campus, 2014, 11/9, Kathmandu, Nepal.
- 4) Suresh Awale: Traditions of yesterday, drugs of future: Our experiences. School of Science, Kathmandu University, 2014, 11/10, Dhulikhel, Bhaktapur, Nepal.
- 5) Suresh Awale : Antiausterity strategy based anticancer drug discovery: Recent advances and future perspectives. 富山大学, 2014, 7/10, 富山.

#### ◇研究費取得状況

- 1) 2014年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C) (代表:Suresh Awale・継続)「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) 2014年度みつばち研究助成基金(株式会社山田養蜂場)「健康科学・予防医学 研究助成」(代表:Suresh Awale)「Discovery of propolis induced metabolomic antiausterity biomarkers in pancreatic cancer」

#### ◇研究室在籍者

研究員: 上田純也

外国人客員研究員: Dya Fita Dibwe (コンゴ民主共和国, 2014, 7~)