

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2022

課題番号：16K08330

研究課題名(和文)新規抗がん剤の創製を指向したアセトゲニン誘導体のTHF環部分の構造活性相関研究

研究課題名(英文) Structure-activity relationship studies on the THF ring moiety of acetogenin analogs for the discovery of novel anticancer agents

研究代表者

小島 直人 (Kojima, Naoto)

京都薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：90420413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我が国において生涯のうちに「がん」に罹患する可能性は、男性の1/2、女性の1/3と推測されていることから、その治療方法の開発は薬学研究者にとって重要な研究課題の一つである。我々は、天然物バンレイシ科アセトゲニンの構造改変によるアプローチを行い、 γ -ラク톤環の代わりにチオフェン環を導入した化合物が有望な活性を示すことを報告している。しかしながら、その詳細な構造活性相関は不明であった。そこで、本化合物のTHF環部分の構造活性相関研究を実施した結果、C15-16位の相対配置が活性に重要であることを見出し、更にその部分以外の構造を簡略化した新規誘導体も親化合物と同等の活性を示すことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人の多くがその生涯のうちに罹患する可能性のある「がん」に対して、抗がん剤による治療は重要なアプローチの一つであるが、現時点では全てのがんに有効な薬剤の開発は困難であり、新しいメカニズムによる抗がん剤の開発が望まれている。我々は、独自のアプローチにより合成した新規なアセトゲニン誘導体が、ヒトのがん細胞の増殖を強力に抑制することを見出した。本誘導体は既存の抗がん剤にないメカニズムによりその効果を示しており、これまでにない新しい治療戦略に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Recent estimates suggest that approximately half of men and one-third of women in Japan face a potential risk of developing cancer during their lifetime. Consequently, developing practical therapeutic approaches holds immense importance for pharmaceutical scientists. Our research specifically focused on modifying Annonaceous acetogenins, a natural product category. By substituting the γ -lactone ring with a thiophene ring, our modified analog showcased promising effectiveness against cancer. However, the specific correlations between their structure and activity have remained undisclosed. Therefore, our study investigated the structure-activity relationship comprehensively, with particular emphasis on the THF ring component. Our findings underscore the significance of the relative configuration at positions C15-16 for its activity. Additionally, we discovered a novel analog with a simplified THF structure, exhibiting activity comparable to the original compound.

研究分野：医薬品化学

キーワード：抗がん剤 バンレイシ科アセトゲニン類 構造活性相関研究 有機合成化学 生物活性物質

1. 研究開始当初の背景

診断技術や外科的手術の技術の進歩は目覚ましく、従来では発見し得なかった微小な「がん」を発見し、低侵襲な外科的手術により「がん」を根治できる症例は飛躍的に増加してきている。一方、発見が遅れ、既に手術による治療が困難である場合の選択肢として、抗がん剤による治療がある。この分野も近年、分子標的薬開発の飛躍的な発展により、最も問題であった副作用を抑えた薬剤が次々と開発されている。しかしながら、全てのがん細胞に対して有効な分子標的薬は未だ存在していない。従って、新しい作用機序を有する抗がん剤の開発は、薬学研究者にとって重要な研究課題の一つである。

研究代表者らは、熱帯・亜熱帯産のバンレイシ科植物より単離されるアセトゲニン類と呼ばれるポリケチドの共通構造である γ -ラクトン環を種々の複素環に置換することによる新規な抗がんリード化合物の創製研究を展開し、*in vivo* 試験において有意な抗腫瘍活性を示す化合物を見出すことに成功している。しかしながら、これまでに合成した誘導体の2つの二級水酸基を近傍に持つテトラヒドロフラン (THF) 環部分の立体化学は、いずれも天然アセトゲニン類に最もよく見られる *threo/trans/threo* 型のもののみであり、THF 環部分の立体化学が生物活性に及ぼす影響は全く不明であった。

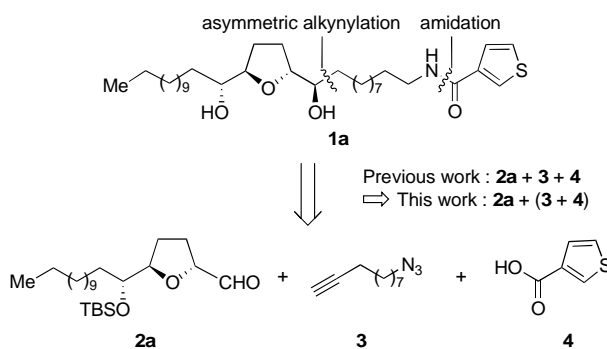
2. 研究の目的

本研究の1つ目の目的は、我々がこれまでに合成した約 100 種類の誘導体の中で最も有望な生物活性を示すチオフェンカルボキサミド体の THF 環部分の立体化学に関する構造活性相関研究により、その立体化学の違いがヒトがん細胞増殖抑制活性にどのような影響を与えるのかを明らかにすることである。また、2つ目の目的は、その結果を用いて、活性発現に必要な最小単位を見出し、より合成容易な新規誘導体を創製することである。

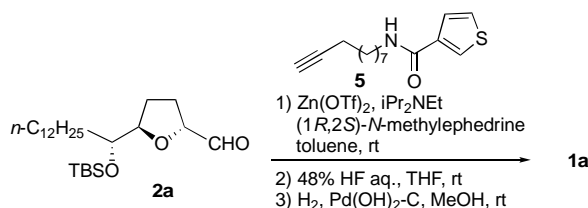
3. 研究方法と成果

(1) 収束的なチオフェンカルボキサミド誘導体の合計経路の開発

チオフェンカルボキサミド誘導体 **1a** は、THF 環フラグメント **2a** に対してアジド基を有するアルキン **3** を用いて増炭後、チオフェンカルボン酸 **4** を縮合させることにより合成できることが明らかになっている。しかしながら、本合計経路は直線的な合成経路であり、様々な立体化学を有する誘導体の合成には適していない。そこで、予め **3** と **4** を結合させた後、**2a** に導入する、より収束的な合成経路の開発を計画した。

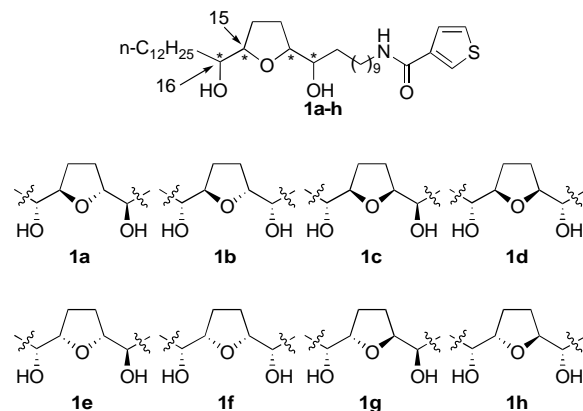


検討の結果、不斉アルキニル化反応によるアルデヒド **2a** への不斉アルキニル化反応を用いるアルキン **5** の導入は高立体選択的に進行し、続く TBS 基の脱保護と接触還元により **1a** に導くことが可能であることを見出し、収束的な **1a** の合成経路を確立することに成功した。



(2) 収束的経路による立体異性体の合成

前項で確立した収束的な合成経路を他の立体化学を有するアルデヒドへ適用することを検討したところ、アルデヒドの立体化学が異なっても、本合成経路は適用可能であり、合計 8 種類の立体化学が異なるチオフェンカルボキサミド誘導体 **1b-h** の立体選択的な合成を達成した。

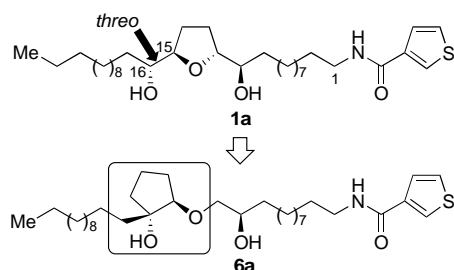


(3) THF 環部分の立体化学の違いによるヒトがん細胞増殖抑制活性への影響

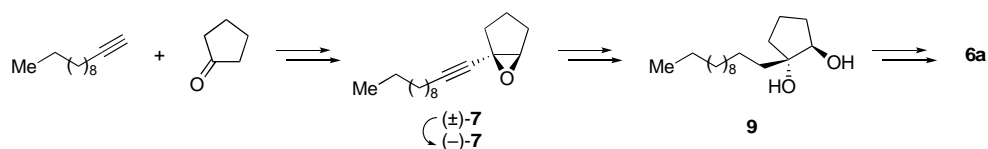
前項で合成した 8 種類の立体異性体 **1a-h** の 39 種類のヒトがん細胞増殖抑制活性の評価を行った。その結果、立体化学により活性に変化が観察されるが、特に C15-16 位の立体化学が重要であり、この位置の相対配置が *threo* 配置の誘導体は、*erythro* 配置のものに比べて活性が高いことが明らかになった。

(4) THF 環部分をシクロペンタン環に置換した誘導体の設計と合成

チオフェンカルボキサミド誘導体 **1** は有望な生物活性を有するが、その合成には全 23 工程を必要とし、迅速な構造活性相関研究の妨げとなっている。23 工程中 16 工程が THF 環部分の構築に費やされていることから、活性を維持したまま THF 環部分の構造を簡略化することができれば、本問題の解決に繋がることが期待される。そこで、前項の結果を受けて、C15-16 位の 2 つの酸素原子をシクロペンタン環で *trans* 配置に固定し、THF 環構造を除去した **6a** を設計し、その合成を検討することにした。



市販の 1-ドデシンとシクロペンタノンからラセミ体のエポキシド(±)-**7** を合成し、その光学分割を経て、本化合物の核となる骨格を有するジオール **9** を得た。**9** の増炭とチオフェン環の結合などにより、目的の **6a** の光学活性体を **1a** の約半分の総工程 13 工程で合成することに成功した。また、本合成経路を応用して、他の立体異性体の合成も行った。



(5) THF 環部分をシクロペンタン環に置換した誘導体の生物活性

合成した THF 環を簡略化した誘導体のヒト肺がん細胞 A549 に対する活性を評価した結果、親化合物である **1a** とほぼ同等の強い増殖抑制活性を示すことが明らかになった。また、本化合物によるリン酸化 AMPK の発現量の増加が確認された。このことから、本化合物は **1a** と同じく、AMPK の活性化を介してヒトがん細胞の増殖を阻害していることが示唆された。これらの結果から、THF 環構造は活性発現に必ずしも必要ないことが明らかになり、アセトゲニン誘導体の THF 環骨格の簡略化における新規骨格を提案することができたと考えている。今後、本知見を応用してさらなる構造活性相関研究を展開することにより、新規抗がん剤の創製に繋がることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Ohta Kaito, Ii Hiromi, Moyama Chiami, Ando Shota, Nambu Hisanori, Nakata Susumu, Kojima Naoto	4. 巻 66
2. 論文標題 Thiophene Carboxamide Analogs with Long Alkyl Chains Comprising Ethylene Glycol Units Inhibit Glioblastoma Cell Proliferation by Activating AMPK	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 6403 ~ 6413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.3c00474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsumoto Takuya, Okazaki Saya, Aoki Shui, Niki Aya, Iwasaki Hiroki, Ozeki Minoru, Yamashita Masayuki, Kojima Naoto, Kawasaki Ikuo	4. 巻 118
2. 論文標題 Facile synthesis of 5-alkoxy-4-aryltetrahydrofuran-2-one using hypervalent iodine reagents	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 154382 ~ 154382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2023.154382	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hosomi Hiroyuki, Akatsuka Akinobu, Dan Shingo, Iwasaki Hiroki, Nambu Hisanori, Kojima Naoto	4. 巻 70
2. 論文標題 Synthesis of Acetogenin Analogs Comprising Pyrimidine Moieties Linked by Amine Bonds and Their Inhibitory Activity against Human Cancer Cell Lines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 823 ~ 826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00574	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ohta Kaito, Fushimi Tetsuya, Okamura Mutsumi, Akatsuka Akinobu, Dan Shingo, Iwasaki Hiroki, Yamashita Masayuki, Kojima Naoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Structure-antitumor activity relationship of hybrid acetogenins focusing on connecting groups between heterocycles and the linker moiety	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 15728 ~ 15739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ra02399g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ando Shota, Kojima Naoto, Moyama Chiami, Fujita Mitsugu, Ohta Kaito, Ii Hiromi, Nakata Susumu	4. 巻 26
2. 論文標題 JCI-20679 suppresses the proliferation of glioblastoma stem cells by activating AMPK and decreasing NFATc2 expression levels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2022.12754	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando Shota, Moyama Chiami, Kojima Naoto, Fujita Mitsugu, Ohta Kaito, Kohno Yukina, Ii Hiromi, Nakata Susumu	4. 巻 591
2. 論文標題 JCI-20679 suppresses autophagy and enhances temozolomide-mediated growth inhibition of glioblastoma cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 62 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohta Kaito, Akatsuka Akinobu, Dan Shingo, Iwasaki Hiroki, Yamashita Masayuki, Kojima Naoto	4. 巻 69
2. 論文標題 Structure-Activity Relationships of Thiophene Carboxamide Annonaceous Acetogenin Analogs: Shortening the Alkyl Chain in the Tail Part Significantly Affects Their Growth Inhibitory Activity against Human Cancer Cell Lines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1029 ~ 1033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00450	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kojima Naoto, Hayashi Hiromi, Iwasaki Hiroki, Yamashita Masayuki	4. 巻 68
2. 論文標題 Syntheses of C2 -Fluorinated Analogs of Solamin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 675 ~ 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00223	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takuya, Akatsuka Akinobu, Dan Shingo, Iwasaki Hiroki, Yamashita Masayuki, Kojima Naoto	4. 巻 76
2. 論文標題 Synthesis and cancer cell growth inhibition effects of acetogenin analogs bearing ethylene glycol units for enhancing the water solubility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131058 ~ 131058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Takuya, Kojima Naoto, Akatsuka Akinobu, Yamori Takao, Dan Shingo, Iwasaki Hiroki, Yamashita Masayuki	4. 巻 73
2. 論文標題 Convergent synthesis of stereoisomers of THF ring moiety of acetogenin thiophene analogue and their antiproliferative activities against human cancer cell lines	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 2359-2366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2017.03.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akatsuka Akinobu, Kojima Naoto, Okamura Mutsumi, Dan Shingo and Yamori Takao	4. 巻 4
2. 論文標題 A novel thiophene-3-carboxamide analog of annonaceous acetogenin exhibits antitumor activity via inhibition of mitochondrial complex I	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Pharmacology Research & Perspectives	6. 最初と最後の頁 e00246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prp2.246	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計68件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 細見紘幸, 小柴佐和子, 松本卓也, 安藤翔太, 茂山千愛美, 飯居宏美, 中田 晋, 岩崎宏樹, 山下正行, 南部寿則, 小島直人
2. 発表標題 シクロペンタン環により配座を固定したアセトゲニンチオフエン誘導体の合成とその作用機序の解明研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大田海斗, 藤井真人, 茂山千愛美, 飯居宏美, 中田 晋, 岩崎宏樹, 山下正行, 南部寿則, 小島直人
2. 発表標題 アセトゲニンチオフェン誘導体のTHF環部分をトリエチレングリコールに置換した新規誘導体の合成とその抗腫瘍効果評価
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋達哉, 大田海斗, 竜石侑璃, 安藤翔太, 茂山千愛美, 飯居宏美, 中田 晋, 岩崎宏樹, 山下正行, 南部寿則, 小島直人
2. 発表標題 エチレングリコール単位を含むアルキル基を側鎖に持つチオフェンカルボキサミド誘導体の合成と膠芽腫幹細胞に対する増殖抑制活性
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松本卓也, 岡崎紗耶, 青木朱衣, 仁木亜弥, 岩崎宏樹, 小関 稔, 山下正行, 小島直人, 川崎郁勇
2. 発表標題 超原子価ヨウ素試薬を用いた5-アルコキシ-4-アリールトetraヒドロフラン-2-オン誘導体の簡便な合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大田海斗, 伏見哲也, 岡村睦美, 赤塚明宣, 旦 慎吾, 岩崎宏樹, 山下正行, 南部寿則, 小島直人
2. 発表標題 複素環連結部位に着目したハイブリッド型アセトゲニン類の合成と抗腫瘍活性評価
3. 学会等名 第39回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小島直人
2. 発表標題 パンレイシ科アセトゲニン類をモチーフとする新規抗がんリード化合物の創製研究
3. 学会等名 有機合成化学協会 関西支部賞 受賞講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本卓也, 岡崎紗耶, 青木朱衣, 仁木亜弥, 岩崎宏樹, 小関 稔, 山下正行, 小島直人, 川崎郁勇
2. 発表標題 超原子価ヨウ素試薬を用いた5-アルコキシ-4-アリアルテトラヒドロフラン-2-オン誘導体の簡便な合成法の開発
3. 学会等名 第72回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安藤翔太, 小島直人, 茂山千愛美, 藤田 貢, 飯居宏美, 中田 晋
2. 発表標題 JCI-20679はテモゾロミドによる膠芽腫細胞の増殖抑制効果を増強する
3. 学会等名 第72回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shota Ando, Naoto Kojima, Chiami Moyama, Mitsugu Fujita, Hiromi Ii, Susumu Nakata
2. 発表標題 AMPK activation and decrease of NFATc2 expression levels are caused by JCI-20679 treatment in glioblastoma stem cells
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoto Kojima
2. 発表標題 Structure-antitumor activity relationship of hybrid molecules of annonaceous acetogenins and insecticides
3. 学会等名 2022 National Taiwan University School of Pharmacy Research Day and International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大田海斗, 伏見哲也, 岡村睦美, 赤塚明宣, 旦 慎吾, 岩崎宏樹, 山下正行, 南部寿則, 小島直人
2. 発表標題 複素環連結部位をアミド等価体に置換したアセトゲニン誘導体の合成とその抗腫瘍活性評価
3. 学会等名 第42回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細見紘幸, 小柴佐和子, 松本卓也, 飯居宏美, 中田 晋, 岩崎宏樹, 山下正行, 南部寿則, 小島直人
2. 発表標題 15-16位をthreo配置に固定したアセトゲニンチオフェン誘導体の合成とがん細胞増殖抑制活性
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大田海斗, 赤塚明宣, 旦 慎吾, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 末端アルキル側鎖を減炭したアセトゲニンチオフェン誘導体のCOMPARE解析による標的部位の推定
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安藤翔太,小島直人,茂山千愛美,藤田 貢,飯居宏美,中田 晋
2. 発表標題 アセトゲニン誘導体JCI-20679はp-AMPKタンパク質の発現上昇とNFATc2の発現低下を介して膠芽腫幹細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡本仁志,安藤翔太,茂山千愛美,小島直人,河野雪那,飯居宏美,中田 晋
2. 発表標題 膠芽腫細胞に対するアセトゲニン誘導体JCI-20679とテモゾロミドの併用による抗腫瘍効果
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小西洸之助,岡本斉子,小島直人,江川季生,安藤翔太,茂山千愛美,飯居宏美,中田 晋
2. 発表標題 新規アセトゲニン誘導体NK-134はヒト肺がんA549細胞の細胞増殖を抑制し担癌マウスにおいて抗腫瘍効果を示す
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細見紘幸,小柴佐和子,松本卓也,上田 拓,小菅真央,飯居宏美,中田 晋,岩崎宏樹,山下正行,小島直人
2. 発表標題 15-16位をthreo配置に固定したアセトゲニンチオフェン誘導体の構造活性相関研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kaito Ohta, Akinobu Akatsuka, Shingo Dan, Hiroki Iwasaki, Masayuki Yamashita, Naoto Kojima
2. 発表標題 Divergent Synthesis and Biological Activity Evaluation of Acetogenin Thiophene Analogs Having Shorter Alkyl Side Chain
3. 学会等名 ACS Spring 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小西洸之助, 岡本斉子, 小島直人, 江川季生, 安藤翔太, 茂山千愛美, 飯居宏美, 中田 晋
2. 発表標題 ヒト肺がん担癌マウスにおける新規アセトゲニン誘導体NK-134の抗腫瘍効果
3. 学会等名 京都4大学連携研究事業「第11回 4大学連携研究フォーラム」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細見紘幸, 松本卓也, 上田 拓, 小菅真央, 小柴佐和子, 飯居宏美, 中田 晋, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 15-16 位を threo 配置に固定したアセトゲニンチオフェン誘導体の構造活性相関研究
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shota Ando, Naoto Kojima, Chiami Moyama, Mitsugu Fujita, Hiromi Ii, Susumu Nakata
2. 発表標題 JCI-20679 suppresses proliferation of glioblastoma stem cells via activation of AMPK and decrease of NFAT1
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小柴佐和子, 細見紘幸, 松本卓也, 上田 拓, 小菅真央, 飯居宏美, 中田 晋, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 シクロペンタン環により配座を固定したアセトゲニンチオフェン誘導体の合成と活性評価
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤翔太, 小島直人, 茂山千愛美, 藤田 貢, 飯居宏美, 中田 晋
2. 発表標題 JCI-20679はAMPKを活性化しNFAT1の発現を減少させ膠芽腫幹細胞の増殖を抑制する アセトゲニン誘導体化合物の作用機序の解明
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡本斉子, 小島直人, 江川季生, 安藤翔太, 茂山千愛美, 飯居宏美, 中田 晋
2. 発表標題 新規アセトゲニン誘導体NK-134のヒト肺がんA549に対する抗腫瘍効果
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kaito Ohta, Akinobu Akatsuka, Shingo Dan, Hiroki Iwasaki, Masayuki Yamashita, Naoto Kojima
2. 発表標題 Synthesis and Cancer Cell Growth Inhibition Evaluation of Acetogenin Thiophene Analogs with Shorter Alkyl Side Chain
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤翔太, 小島直人, 茂山千愛美, 藤田 貢, 飯居宏美, 中田 晋
2. 発表標題 アセトゲニン誘導体JCI-20679はAMPKの活性化とNFAT1発現低下を介して膠芽腫幹細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本卓也, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 超原子価ヨウ素反応剤と求核剤を用いる , -置換- -ブチロラクトン誘導体合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤翔太, 小島直人, 茂山千愛美, 藤田 貢, 谷口恵香, 飯居宏美, 中田 晋
2. 発表標題 アセトゲニン誘導体JCI-20679はNFAT1の減少を介して膠芽腫幹細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森山省吾, 松本卓也, 赤塚明宣, 旦 慎吾, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 エチレングリコール単位を導入したアセトゲニンチオフェン誘導体の生物活性の解析
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安藤翔太, 小島直人, 茂山千愛美, 藤田 貢, 河野雪那, 谷口恵香, 飯居宏美, 中田 晋
2. 発表標題 アセトゲニン誘導体JCI-20679はNFAT1発現低下を介して膠芽腫幹細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井麻友香, 竹下怜汰, 松村優太, 田中結衣, 山崎莉葉, 武田賢昭, 松尾実紗, 松田千尋, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 光学活性オキサゾリジノン誘導体のワンポット合成における反応条件の最適化
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹下怜汰, 今井麻友香, 松村優太, 田中結衣, 山崎莉葉, 武田賢昭, 松尾実紗, 松田千尋, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 光学活性オキサゾリジノン誘導体のワンポット合成における反応条件の最適化
3. 学会等名 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立 2019年度 Annual Meeting
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中田 晋, 小島直人
2. 発表標題 アセトゲニン類の構造変換によるがん幹細胞に対する新規分子標的治療薬の創製
3. 学会等名 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立 2019年度 Annual Meeting
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大田海斗, 松本卓也, 赤塚明宣, 旦 慎吾, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 末端脂肪族側鎖を短縮したアセトゲニンチオフェン誘導体の合成とヒトがん細胞増殖抑制活性の評価
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuya Matsumoto, Akinobu Akatsuka, Shingo Dan, Takao Yamori, Hiroki Iwasaki, Masayuki Yamashita, Naoto Kojima
2. 発表標題 Convergent Synthesis and Growth Inhibitory Activity Evaluation of Stereoisomers around THF Ring of Acetogenin Thiophene Analogues
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本卓也, 赤塚明宣, 旦 慎吾, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 抗腫瘍活性を有するアセトゲニンチオフェン誘導体への電子求引性基の導入とヒトがん細胞増殖抑制活性評価
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大田海斗, 松本卓也, 赤塚明宣, 旦 慎吾, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 末端脂肪族側鎖を減炭したアセトゲニンチオフェン誘導体の合成と生物活性評価
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安藤翔太, 小島直人, 茂山千愛美, 藤田 貢, 谷口恵香, 飯居宏美, 中田 晋
2. 発表標題 アセトゲニン誘導体JCI-20679 は膠芽腫細胞の増殖を抑制しNFAT発現を抑制する 抗腫瘍性アセトゲニン誘導体化合物の作用機序の解析
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本卓也, 岡村睦美, 赤塚明宣, 旦 慎吾, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 複素環連結部位にスルホンアミドを導入したアセトゲニン誘導体の合成と活性評価
3. 学会等名 京都4大学連携研究事業「第9回 4大学連携研究フォーラム」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村優太, 高嶋紗希, 原田真規, 田村雄太, 利光博至, 田中結衣, 山崎莉葉, 今井麻友香, 竹下怜汰, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 不斉アルキニル化反応を経由する光学活性オキサゾリジノン誘導体のワンポット合成法の開発とその絶対配置の決定
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大田 海斗, 松本卓也, 赤塚明宣, 旦 慎吾, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 末端アルキル鎖を減炭したアセトゲニンチオフェン誘導体の合成とヒトがん細胞増殖抑制活性の評価
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河野雪那、小島直人、茂山千愛美、東馬智未、藤田 貢、安藤翔太、谷口恵香、飯居宏美、中田 晋
2. 発表標題 アセトゲニン誘導体JCI-20679は膠芽腫細胞に対するテモゾロミドの効果を増強する
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本卓也、赤塚明宣、旦 慎吾、矢守隆夫、岩崎宏樹、山下正行、小島直人
2. 発表標題 電子求引性基を導入したアセトゲニンチオフェン誘導体の合成とヒトがん細胞増殖抑制活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小島直人
2. 発表標題 フルーツと殺虫剤から抗がん剤を創る？
3. 学会等名 第4回 近畿薬学シンポジウム：化学系の若い力（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩見典大、松本卓也、藤井真人、崔 秀リ、森山将吾、赤塚明宣、岡村睦美、旦 慎吾、矢守隆夫、岩崎宏樹、山下正行、小島直人
2. 発表標題 アセトゲニンチオフェン誘導体へのエチレングリコール単位導入によるヒトがん細胞増殖抑制活性への影響
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井麻友香、高嶋紗希、原田真規、田村雄太、利光博至、田中結衣、松村優太、山崎莉葉、竹下怜汰、岩崎宏樹、山下正行、小島直人
2. 発表標題 不斉アルキニル化反応を鍵反応とするオキサゾリジノン誘導体のワンポット合成とその絶対配置の決定
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takuya Matsumoto, Akinobu Akatsuka, Mutsumi Okamura, Shingo Dan, Takao Yamori Hiroki Iwasaki, Masayuki Yamashita, Naoto Kojima
2. 発表標題 Synthesis and Antitumor Activity of Acetogenin Derivative with N-Methylpyrazole Connected by Sulfonamide
3. 学会等名 IKCOC-14 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本卓也、岡村睦美、赤塚明宣、旦 慎吾、矢守隆夫、岩崎宏樹、山下正行、小島直人
2. 発表標題 複素環連結部位にスルホンアミドを導入したアセトゲニン誘導体の合成と活性評価
3. 学会等名 京都4大学連携研究事業「第8回 4大学連携研究フォーラム」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本卓也、赤塚明宣、岡村睦美、旦慎吾、矢守隆夫、岩崎宏樹、山下正行、小島直人
2. 発表標題 N-メチルピラゾール環をスルホンアミドで連結したアセトゲニン類の合成と抗腫瘍活性評価
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東馬智未, 茂山千愛美, 小島直人, 岩崎仁志, 安藤翔太, 藤田 貢, 谷口恵香, 飯居宏美, 吉貴達寛, 中田 晋
2. 発表標題 脳腫瘍幹細胞マウスモデルを用いたアセトゲニン誘導体新規がん治療薬開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本卓也, 赤塚明宣, 旦 慎吾, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 水溶性の向上を指向しエチレングリコール単位を導入したアセトゲニン誘導体の合成と生物活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田 拓, 松本卓也, 赤塚明宣, 岡村睦美, 旦慎吾, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, 小島直人
2. 発表標題 N-メチルピラゾール環をスルホンアミドで連結したアセトゲニン誘導体の合成と抗腫瘍活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島直人
2. 発表標題 パンレイシ科アセトゲニン類をモチーフとする新規抗腫瘍活性物質の創製研究
3. 学会等名 第6回関西バイオ創薬研究会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小島直人、藤井真人、崔秀リ、松本卓也、岩崎宏樹、山下正行
2. 発表標題 エチレングリコール単位を導入したアセトゲニンチオフェン誘導体の合成研究
3. 学会等名 第37回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本卓也、小島直人、岩崎宏樹、山下正行、赤塚明宜、岡村睦美、旦 慎吾、矢守隆夫
2. 発表標題 アセトゲニンチオフェン誘導体のミトコンドリア複合体I阻害活性の評価
3. 学会等名 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立 2017年度 Annual Meeting
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小島直人、藤井真人、崔 秀リ、松本卓也、岩崎宏樹、山下正行、赤塚明宜、岡村睦美、旦 慎吾、矢守隆夫
2. 発表標題 エチレングリコール単位を導入したアセトゲニンチオフェン誘導体の合成と活性評価
3. 学会等名 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立 2017年度 Annual Meeting
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中田 普、小島直人
2. 発表標題 アセトゲニン誘導体 JCI-20679のマウス膠芽腫幹細胞モデルに対する増殖抑制効果の解析
3. 学会等名 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立 2017年度 Annual Meeting
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本卓也、小島直人、赤塚明宣、岡村睦美、旦 慎吾、矢守隆夫、岩崎宏樹、山下正行
2. 発表標題 N-メチルピラゾール環をスルホンアミドで連結させたアセトゲニン誘導体の合成と活性評価
3. 学会等名 第67回日本薬学会近畿支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本卓也、小島直人、赤塚明宣、岡村睦美、旦 慎吾、矢守隆夫、岩崎宏樹、山下正行
2. 発表標題 N-メチルピラゾールをスルホンアミドで結合したアセトゲニン誘導体の合成と生物活性評価
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本卓也、小島直人、赤塚明宣、岡村睦美、旦 慎吾、矢守隆夫、岩崎宏樹、山下正行
2. 発表標題 アセトゲニンチオフェン誘導体のミトコンドリア複合体I阻害活性の評価
3. 学会等名 京都4大学連携研究事業「第7回 4大学連携研究フォーラム」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小島直人
2. 発表標題 バンレイシ科アセトゲニン類をリードとする新規抗腫瘍活性物質の創製研究
3. 学会等名 大阪大学大学院薬学研究科天然物化学分野セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小島直人、崔 秀り、松本卓也、岩崎宏樹、山下正行
2. 発表標題 アセトゲニンチオフェン誘導体の水溶性アナログの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本卓也、小島直人、岩崎宏樹、山下正行
2. 発表標題 アセトゲニン誘導体の複素環連結部位にメチレンアミンを導入することによる生物活性への影響
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本卓也、小島直人、伏見哲也、岩崎宏樹、山下正行
2. 発表標題 ピリミジン環をメチレンアミンで連結したアセトゲニン誘導体の合成と生物活性評価
3. 学会等名 第36回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松本卓也、小島直人、岩崎宏樹、山下正行
2. 発表標題 複素環連結部位をメチレンアミンに置換したアセトゲニン誘導体の合成と活性評価
3. 学会等名 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立 2016年度 Annual Meeting
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小島直人、松本卓也、岩崎宏樹、山下正行
2. 発表標題 アセトゲニンチオフェン誘導体のTHF環 部分の立体化学に関する構造活性相関研究
3. 学会等名 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立 2016年度 Annual Meeting
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松本卓也、小島直人、伏見哲也、岩崎宏樹、山下正行
2. 発表標題 ピリミジン環を有するアセトゲニン誘導体の複素環連結部位の生物活性への影響
3. 学会等名 第66回日本薬学会近畿支部大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松本卓也、小島直人、伏見哲也、岩崎宏樹、山下正行
2. 発表標題 ピリミジン環を連結したアセトゲニン誘導体の複素環連結部位に関する構造活性相関研究
3. 学会等名 第34回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 NOVEL AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE ACTIVATOR	発明者 Nakata Susumu, Naoto Kojima	権利者 Kyoto Pharmaceutical University
産業財産権の種類、番号 特許、WO/2022/255499	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山下 正行 (Yamashita Masayuki) (20239982)	京都薬科大学・薬学部・教授 (34306)	
研究分担者	岩崎 宏樹 (Iwasaki Hiroki) (70582592)	京都薬科大学・薬学部・助教 (34306)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関