

平成 30 年 5 月 22 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25293024

研究課題名(和文) 熱帯林植物からの新規抗がん剤候補薬の探索研究

研究課題名(英文) Discovery of antitumor drug candidates from rainforest plants

研究代表者

後藤 享子 (Goto, Kyoko)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：50180245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円

研究成果の概要(和文)：地球環境の劇的変化に伴い消滅の危機に曝されている熱帯林には、化学的に精査されていない植物が数多く存在する。米国国立がん研究所所有の熱帯産植物エキス6種から、新規性ならびにヒトがん細胞に対する作用を指標に、60種以上の天然物を発見しその生理活性を評価した。また、有望な抗がん活性があると示唆された熱帯産植物由来化合物については、全合成ならびに各種誘導体合成を行い、構造活性相関を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Over 60 of novel natural products were isolated from six rainforest plant extracts, which were provided by National Cancer Institute in USA. Among them, the potent antitumor compounds were selected and constructed their total synthetic routes. Further preparations of their derivatives and study of structure-activity relationship were carried out.

研究分野：創薬天然物化学

キーワード：熱帯雨林産植物

1. 研究開始当初の背景

構造的にも、薬理作用的にも多様性に富む天然物は薬理活性物質の宝庫であり、今なお医薬品開発には必要不可欠の存在である。植物からの医薬品探索は歴史が古いが、高等植物の中で植物化学的に精査されているのは僅か15%にしか過ぎず、特に熱帯林産に関してはほとんど手付かずである。近年、森林破壊と気候変動により消滅が危惧されている熱帯林産の植物からの医薬品探索は早急に進めるべき課題である。

一方、乳がんは罹患率、死亡率ともに一貫して年々増加の傾向を示している。腫瘍抑制性遺伝子変異を遺伝的に持つ女性の罹患率は60-90%と高くなる。従って、特にBRCAやp53遺伝子の変異が関わる乳がんと転移性乳がんを克服できる抗がん剤の開発は重要である。

2. 研究の目的

熱帯林植物からの新規薬理活性化合物の発見と、全合成を通じた化学修飾による最適化を行い、主に乳がんを念頭においた将来の抗がん剤候補薬を見つける。

3. 研究の方法

米国立がん研究所(NCI)が所有する抗がん活性熱帯林植物の抽出液約1700種をD. Newman博士(NCI)より入手した。その中から申請者が持つアッセイ系により抗がん活性を再確認した抽出液($ED_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$)を選択し、更にその中から乳がん細胞に強く作用している種から活性本体の単離精製と構造決定を行う。得られた新規抗がん活性化合物は、生物学的試験必要量(200 mg)の化合物を迅速に確保するために、既存の反応を組み合わせた全合成ルートを開発する。さらに化学的修飾による最適化と構造活性相関研究を行うと共に、有望な化合物については細胞免疫染色、フローサイトメトリー等を駆使して、作用機序の解明を試みる。

4. 研究成果

本研究では、11種の熱帯林植物について分画を行い、約60種以上の新規化合物を単離し、各種スペクトル解析、改良 Mosher 法等の化学的手法、ECD スペクトル等を駆使して、絶対立体配置を含む化学構造を決定した。その

中には、これまでにないユニークな骨格を持つラクトン誘導体や、非常に希な骨格をもつアセトフェノンダイマー体などが含まれる。得られた化合物は、ヒトがん細胞を用いた増殖抑制試験を行い、抗がん活性を評価した。同植物から同じ基本骨格を有する新規天然物誘導体が数多く得られたクレロダンジテルペン、コリンプロシン類については、予備的な構造活性相関を明らかにし、フローサイトメトリー、細胞免疫染色により作用機序の解明を行った。NCI から寄与された植物抽出液は5g から10g と限られていたため、単離量が極微量で絶対立体構造が確定できない化合物や、抗がん活性評価が行えない化合物もあったが、それらについては随時全合成ルートを開発し、絶対立体構造の確定と活性評価を行った。

先行して開始していた、熱帯雨林産由来植物から得られた抗がん活性ジテルペン2種(パルピフロロンEとF)については、それぞれ別経路での全合成を達成させ、誘導体を合成することにより、悪性度の高いトリプルネガティブ乳がん(TNBC)選択的に細胞増殖を抑制する化合物を新たに発見した。また、同様にセスキテルペンラクトン、デオキシエレファントピン誘導体を各種合成し、その一つがTNBCの活性を抑制することを見出した。

以上の成果は、国際的に高い評価を受けている学術専門誌15報に受理され、さらに数報を投稿準備中である。またアメリカ化学会、日本薬学会、日本生薬学会など国内外の学会においても発表した。新しく得られた知見は3つの特許申請にも繋がっている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計15件)全て査読有

Tsurumi F, Miura Y, Saito Y, Miyake K, Fujie T, Newman DJ, O'Keefe BR, Lee KH, Nakagawa-Goto K,* Secondary metabolites, monoterpene-polyketides containing a spiro[3.5]-nonane from *Cryptocarya laevigata*, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 2282–2286.

DOI:10.1021/acs.orglett.8b00624

Saito Y, Goto M, Nakagawa-Goto K,* Total synthesis of antiproliferative parviflorone F, *Org.*

Lett., **2018**, *20*, 628–631.

DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03763

Aimaiti S, Suzuki A, Saito Y, Fukuyoshi S, Goto M, Miyake K, Newman DJ, O'Keefe BR, Lee KH, Nakagawa-Goto K.^{*} Corymbulosins I–W, Cytotoxic clerodane diterpenes from the bark of *Laetia corymbulosa*, *J Org Chem*, **2018**, *83*, 951–963. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02951

Shiau JY, Chang YQ, Nakagawa-Goto K, Lee KH, Shyur LF, Phytoagent deoxyelephantopin and its derivative inhibit triple negative breast cancer cell activity through ROS-mediated exosomal activity and protein functions, *Frontiers in Pharmacology*, **2017**, *8*, article398, 1–15. DOI: 10.3389/fphar.2017.00398

Kobayashi Y, Saito Y, Goto M, Nakagawa-Goto K.^{*} Antitubulin effects of aminobenzothio-
phene-substituted triethylated chromones, *Bioorg Med Chem Lett*, **2017**, *27*, 2731–2735. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.04.055

Shiau JY, Nakagawa-Goto K, Lee KH, Shyur LF, Phytoagent deoxyelephantopin derivative inhibits triple negative breast cancer cell activity by inducing oxidative stress-mediated paraptosis-like cell death, *Oncotarget*. **2017**, *8*, 56942–56958. DOI: 10.18632/oncotarget.18183

Suzuki A, Fukuyoshi S, Saito Y, Goto M, Miyake K, Newman DJ, O'Keefe BR, Lee KH, Nakagawa-Goto K.^{*} Corymbulosins D–H, 2-hydroxy- and 2-oxo-clerodane diterpenes from the bark of *Laetia corymbulosa*, *J Nat Prod*, **2017**, *80*, 1065–1072. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.6b01151

Suzuki Y, Saito Y, Goto M, Newman DJ, O'Keefe BR, Lee KH, Nakagawa-Goto K.^{*} (–)-Neocaryachine, An antiproliferative pavin alkaloid from *Cryptocarya laevigata* Induces DNA Double-strand Breaks. *J Nat Prod*, **2017**, *80*, 220–224. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.6b01153

Rasyid FA, Fukuyoshi S, Ando H, Miyake K, Atsumi T, Fujie T, Saito Y, Goto M, Shinya T, Mikage M, Sasaki, Nakagawa-Goto K.^{*} A novel clerodane diterpene from *Vitex cofassus*, *Chem Pharm Bull*, **2017**, *65*, 116–120. DOI: 10.1248/cpb.c16-00775

Suzuki A, Miyake K, Saito Y, Faradiba, Tokuda H, Takeuchi M, Suzuki N, Ichiishi E, Fujie T, Goto M, Sasaki S, Nakagawa-Goto K.^{*} Phenylethylchromones with in vitro antitumor

promoting activity from *Aquilaria filarial*, *Planta Med*, **2017**, *83*, 300–305.

DOI: 10.1055/s-0042-110858

Morita C, Kobayashi Y, Tokuda H, Saito Y, Miyake K, Suzuki N, Ichiishi E, Lee KH, Nakagawa-Goto K.^{*} Total synthesis and in vitro anti tumor-promoting activity of racemic acetophenone monomers from *Acronychia trifoliolata*, *J Nat Prod*, **2016**, *79*, 2890–2897. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.6b00646

Miyake K, Suzuki A, Morita C, Goto M, Newman DJ, O'Keefe B, Morris-Natschke S, Lee KH, Nakagawa-Goto K.^{*} Acetophenone monomers from *Acronychia trifoliolata*, *J Nat Prod*, **2016**, *79*, 2883–2889. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.6b00645

Nakagawa-Goto K.^{*} Taniguchi Y, Watanabe Y, Oda A, Ohkoshi E, Hamel E, Lee KH, Goto M, Triethylated chromones with substituted naphthalenes as novel tubulin inhibitors, *Bioorg Med Chem*, **2016**, *24*, 6048–6057. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.09.062

Nakagawa-Goto K.^{*} Chen JY, Cheng YT, Lee WL, Takeya M, Saito Y, Lee KH, Shyur LF. Novel sesquiterpene lactone analogues as potent anti-breast cancer agents. *Mol Oncol*. **2016**, *10*, 921–937. DOI: 10.1016/j.molonc.2016.03.002

Feng JH, Nakagawa-Goto K, Lee KH, Shyur LF. A novel plant sesquiterpene lactone derivative DETD-35 suppresses BRAFV600E mutant melanoma growth and overcomes acquired vemurafenib resistance in mice, *Mol Cancer Ther*, **2016**, *15*, 1163–1176. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0973.

〔学会発表〕(計 24 件)

Simayijiang Aimaiti、齋藤洋平、後藤益生、David J. Newman、Barry R. O'Keefe、Kuo-Hsiung Lee、後藤(中川)享子、熱帯雨林植物ハスノハギリ科 *Hernandia peltata* の成分研究、日本薬学会第 138 年会、2018 年

佐賀野桃子、齋藤洋平、後藤益生、後藤(中川)享子、Noreremophilane 誘導体の合成とトリプルネガティブ乳がん細胞選択的増殖抑制効果、日本薬学会第 138 年会、2018 年

三浦悠太、齋藤洋平、後藤(中川)享子、新規ラクトン化合物 *Cryptolaevilactones A-C* の合成と絶対立体構造の決定、日本薬学

会第 138 年会、2018 年

中野美咲、齋藤洋平、後藤(中川)享子、新規ラクトン化合物 *Cryptolaevilactone M* の合成と絶対立体構造の決定、日本薬学会第 138 年会、2018 年

平澤幸香、谷口由花子、齋藤洋平、後藤益生、後藤(中川)享子、ベンゾチオフェンフラボノイド誘導体のがん細胞増殖抑制効果と構造活性相関、日本薬学会第 138 年会、2018 年

齋藤洋平、溝上敦、泉浩二、内藤伶奈人、後藤 益生、後藤(中川)享子、去勢抵抗性前立腺がん克服を目指したカルコン誘導体の創出、日本化学会第 98 春季年会、2018 年

後藤(中川)享子、天然物基本骨格から細胞周期阻害剤の創成、第 129 回薬学会北陸支部例会「シンポジウム」がん・免疫 - 研究と臨床の最前線- 2017 年

宮島由衣、竹谷宗久、齋藤洋平、後藤益生、後藤(中川)享子、4-*epi*-Parvifloron 類の合成と抗トリプルネガティブ乳がん選択性向上にむけての試み、第 15 回次世代を担う若手のためのフィジカル・フォーラム、2017 年

宮岸佐衣、齋藤洋平、後藤益生、後藤(中川)享子、遺伝性網膜色素変性症予防を見据えたジアリールヘプタノイド誘導体の創生 日本生薬学会第 64 回年会、2017 年

Saito Y, Goto M, Nakagawa-Goto K, Total Synthesis of Bioactive Diterpene, Parvifloron F, 254th ACS National Meeting & Exposition, Washington, DC, United State, 2017.

三浦悠太、鈴木結貴、齋藤洋平、後藤益生、後藤(中川)享子、抗腫瘍活性を有するピビンアルカロイドの合成、構造活性相関研究ならびに作用機序の解明、日本薬学会第 137 年会、2017 年

鈴木愛理, Simayijiang Aimaiti、福吉修一、齋藤洋平、後藤益生、David J. Newman、Barry R. O'Keefe、Kuo-Hsiung Lee、後藤(中川)享子、ヤナギ科 *Laetia corymbulosa* から単離された新規クレロダンジテルペン、*corymbulosins D-L* と抗腫瘍活性、日本薬学会第 137 年会、2017 年

宮島由衣、竹谷宗久、齋藤洋平、後藤益生、後藤(中川)享子、4-*epi*-Parvifloron 類の合成と抗トリプルネガティブ乳がん選択性向上にむけての試み、日本薬学会第 137 年会、

2017 年

齋藤洋平、溝上 敦、泉 浩二、武澤 雄太、後藤益生、後藤(中川)享子、去勢抵抗性前立腺がんにも有効なフラボノイド誘導体の創出研究、日本薬学会第 137 年会、2017 年

三宅克典、鈴木愛理、後藤益生、David J. Newman、Gordon M. Cragg、Barry O'Keefe、Kuo-Hsiung Lee、後藤(中川)享子、熱帯雨林植物の成分研究: *Acronychia trifoliolata* に含有されるアセトフェノンダイマー、日本薬学会第 137 年会、2017 年

齋藤洋平、後藤益生、後藤(中川)享子、生理活性ジテルペン、バルビフロロン F の全合成、日本化学会第 97 春季年会、2017 年

後藤(中川)享子、如何にがんを制するか～次世代への手がかりを天然資源から～、女性研究者フォーラム～がん悪性化の解明と新規抗がん薬開発への挑戦～2017 年

竹内美沙、齋藤洋平、後藤益生、David J. Newman、Gordon M. Cragg、Barry O'Keefe、Kuo-Hsiung Lee、後藤(中川)享子、ミズキ科 *Alangium longiforum* から単離されたアルカロイド成分、日本生薬学会第 63 回年会、2016 年

鈴木愛理, FARADIBA AbdulRasyid、三宅克典、齋藤洋平、徳田春邦、鈴木信孝、後藤益生、佐々木陽平、後藤(中川)享子、インドネシア産 Agarwood から単離された 2-(2-Phenylethyl)chromone 類と発がん抑制効果、日本薬学会第 136 年会、2016 年

森田千尋、小林佑希子、齋藤洋平、三宅克典、後藤(中川)享子、*Acronychia trifoliolata* 含有のアセトフェノンモノマーの合成、日本薬学会第 136 年会、2016 年

① 宮島由衣、齋藤洋平、竹谷宗久、後藤益生、後藤(中川)享子、Parvifloron 類を含むアビエタン誘導体の抗腫瘍活性評価と構造活性相関、日本薬学会第 136 年会、2016 年

② 三宅克典、鈴木愛理、後藤益生、David J. Newman、Gordon M. Cragg、Barry O'Keefe、Kuo-Hsiung Lee、後藤(中川)享子、熱帯雨林植物の成分研究 *Acronychia trifoliolata* に含有されるアセトフェノンモノマー、日本薬学会第 136 年会、2016 年

③ 後藤(中川)享子、化学修飾天然物による創薬研究、第 1 回ライフサイエンス研究交流セミナー、2015 年

④ 竹谷宗久、齋藤洋平、後藤益生、後藤(中

川)享子、Parviflorone 類の全合成と triple negative 乳がんを標的とした抗腫瘍活性評価、日本薬学会第 135 年会、2015 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 3 件)

名称：トリプルネガティブ乳がん選択的抗腫瘍活性を有するパルピフロロン誘導体

発明者：後藤享子、斎藤洋平、宮島由衣

権利者：金沢大学

種類：特許

番号：特願 2018-17207

出願年月日：2018 年 2 月 2 日

国内外の別： 国内

名称：アンドロゲン依存性又は非依存性前立腺癌細胞の抑制用の組成物及びそれを含有する前立腺癌の医薬製剤

発明者：溝上敦、後藤享子、斎藤洋平、泉浩二

権利者：金沢大学

種類：特許

番号：特願 2016-063542

出願年月日：2016 年 2 月 2 日

国内外の別： 国内

名称：エピミノジベンゾアヌレン骨格を有する新規抗がん剤候補

発明者：後藤享子、鈴木結貴、斎藤洋平

権利者：金沢大学

種類：特許

番号：特願 2016-061325

出願年月日：2016 年 2 月 2 日

国内外の別： 国内

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bunshishoyaku/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤 享子 (GOTO, Kyoko)

金沢大学医薬保健研究域薬学系・准教授

研究者番号：50180245

(2) 研究分担者

三宅 克典 (MIYAKE Katsunori)

東京薬科大学薬学部・助教

研究者番号：20597687

(3) 研究協力者

後藤 益生 (GOTO Masuo)

Eshelman School of Pharmacy,

University of North Carolina at Chapel

Hill・Research Professor