

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08319

研究課題名(和文) 栄養飢餓耐性を解除する天然抗がん剤の探索および細胞内代謝物解析による作用機序解明

研究課題名(英文) Discovery of natural anticancer agents that inhibit cancer cells' tolerance to nutrition starvation and elucidation of their molecular mechanisms

研究代表者

Suresh Awale (Awale, Suresh)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・准教授

研究者番号：00377243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本プロジェクトでは、抗緊縮戦略を用いた新規抗がん剤の探索と、タンパク質及びメタボローム分析による作用機序の解明を目的とした。多様な起源の薬用植物の有効成分の抗がん作用を幅広く研究した。選択された新規抗癌剤の作用機序の調査は完了した。特に、5,8-結合ナフチルイソキノリンアルカロイドである新規化合物であるAncistrolikokine E3が、癌細胞の栄養飢餓耐性を排除する有望な抗癌剤として発見された。Ancistrolikokine E3は、Akt / mTOR / Autophagy Signaling Pathwayを阻害し、膵臓癌細胞死を引き起こすことがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本プロジェクトでは、査読付きの国際学術誌に27本の論文を発表し、国際招待講演4件、国際会議8件を含む46件の学会発表を行った。新規化合物Ancistrolikokine E3は、栄養飢餓に対するがん細胞の耐性を除去する有望な抗がん剤であることが発見された。この発見は、ACS(米国化学協会)により重要な発見として選ばれ、世界中の数千のニュースメディアにプレスリリースされた。約130の国際的なニュースメディアがこの発見を取り上げた。このプロジェクトで発見された化合物は、抗がん剤開発の潜在的な種を表しています。

研究成果の概要(英文)：The project aimed to discover novel anti-cancer agents by employing an anti-austerity strategy and to elucidate the mechanism of action through protein and metabolome analysis. Extensive investigation on the anti-cancer activity of the active principals from the medicinal plants *Ferula hezarlalehzarica*, *Ancistrocladus abbreviatus*, *Calotropis gigantea*, *Artemisia vulgaris*, *Anneslea fragrans*, *Ancistrocladus ealaensis*, *Bosenbergia pandurata*, *Uvaria dac*, *Chamaecyparis obtusa*, *Citrus hystrix*, *Derris scandens*, *Callistemon citrinus* has been investigated. The investigation of the mechanism of action of the selected novel anticancer agents was accomplished. In particular, the novel compound, a 5,8-linked naphthyl isoquinoline alkaloid Ancistrolikokine E3 was discovered as a promising anticancer agent that eliminates cancer cells' tolerance to nutrient starvation. Ancistrolikokine E3 was found to inhibit Akt/mTOR/Autophagy Signaling Pathway and causes pancreatic cancer cell death.

研究分野：創薬、ケミカルバイオロジー

キーワード：Pancreatic cancer Drug discovery PANC-1 Antiausterity agent metabolomics molecular mechanism natural products

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Pancreatic cancer is one of the most common lethal malignancies worldwide, with a 5-year survival rate of less than 5%. Over the past decades, the incidence of this devastating disorder has dramatically increased in industrialized nations, in particular in the United States, Japan, and European countries, with a strong rise of mortality rates for both, men and women. The prognosis for patients with pancreatic cancer remains extremely poor. Human pancreatic cancer cells are known to proliferate rapidly and aggressively, causing a chronic deficiency of essential nutrients and oxygen due to their high metabolic need, combined with inefficient vascular supply. Thus, in contrast to normal tissues, the microenvironment of pancreatic tumors is characterized by low levels of nutrients and oxygen. The ability of pancreatic cancer cells to tolerate these extreme hypovascular and hypoxic conditions, by displaying a remarkable resistance to starvation, is referred to as “austerity”. The search for potent new agents that preferentially affect tumor cells under nutrient deprivation has emerged as “antiausterity approach” in anticancer drug discovery. Based on this concept, investigations on medicinal plants for the discovery of new antiausterity agents were carried out.

2. 研究の目的

The project aimed to discover novel anti-cancer agents by employing an anti-austerity strategy and to elucidate the mechanism of action through protein and metabolome analysis with following primary aims.

- Screening of medicinal plants from diverse origin against PANC-1 human pancreatic cancer cell line by employing anti-austerity strategy and identification of active medicinal plants.
- Isolation and identification of anticancer agents from active medicinal plants utilizing extensive spectroscopic techniques. Study on the mechanism of action of selected anti-austerity agents.
- Determine the effect of anti-austerity agents on the metabolism of human pancreatic cancer cells.

3. 研究の方法

Screening of approximately 500 plant extracts were conducted for their antiausterity activity against PANC-1 human pancreatic cancer cell line utilizing antiausterity strategy. Phytochemical investigation and isolation of active principals from the medicinal plants *Ferula hezarlehzarica*, *Ancistrocladus abbreviatus*, *Calotropis gigantea*, *Artemisia vulgaris*, *Anneslea fragrans*, *Ancistrocladus ealaensis*, *Bosenbergia pandurata*, *Uvaria dac*, *Chamaecyparis obtusa*, *Citrus hystrix*, *Derris scandens*, *Callistemon citrinus* were investigated. The structure elucidation of the new compounds was achieved by HRFABMS, and by NMR, and ECD spectroscopic analysis. The active constituents were investigated for their ability to inhibit PANC-1 cancer survival, morphological changes of pancreatic cancer cells induced by active constituents, the cell migration in a real-time, colony formation, and the real-time effect against human pancreatic cancer cell lines. Mechanistic investigations on the active compounds were conducted with particular focus on the effect against the activation of the Akt/mTOR/autophagy pathway. The effect of active compound against the expression of the key autophagy regulators Atg5, Atg12, Beclin-1, LC3-I, and LC3-II were investigated.

4. 研究成果

Key findings of the selected research are briefly summarized below:

I. Ancistrolikokine E3, a 5,8'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid, Eliminates the Tolerance of Cancer Cells to Nutrition Starvation by Inhibition of the Akt/mTOR/Autophagy Signaling Pathway

The new 5,8'-coupled naphthylidihydroisoquinoline alkaloid ancistrolikokine E3, isolated from the Congolese liana *Ancistrocladus likoko*, showed potent preferential cytotoxicity against PANC-1 cells under nutrient-deprived conditions, with a PC₅₀ value of 2.5 μM, without exhibiting toxicity in normal, nutrient-rich medium. The compound was found to induce dramatic alterations in cell morphology, leading to cell death.

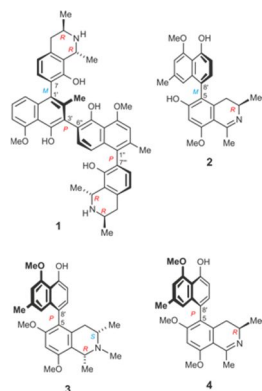


Figure 1. Mono- and dimeric naphthylisoquinoline alkaloids with antiausterity activities against PANC-1 human pancreatic cancer cells: jozilebomine B (1), ancistrobonsoline A1 (2), ancistrolikokine H2 (3), and the highly potent new agent ancistrolikokine E3 (4).

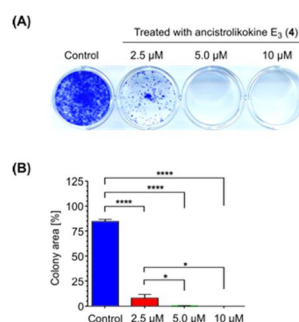


Figure 2. Effect of ancistrolikokine E3 (4) on colony formation by PANC-1 cells. (A) PANC-1 cell colonies treated with different concentrations of compound 4. (B) Graph showing mean values of the area occupied by PANC-1 cell colonies (three replications), **** p < 0.0001, * p < 0.05 when compared with the untreated control group.

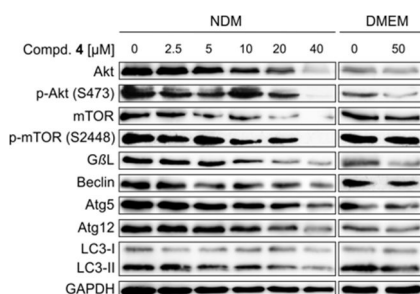


Figure 3. Effects of ancistrololikokine E₃ against key proteins involved in Akt/mTOR and in the autophagy signaling pathway.

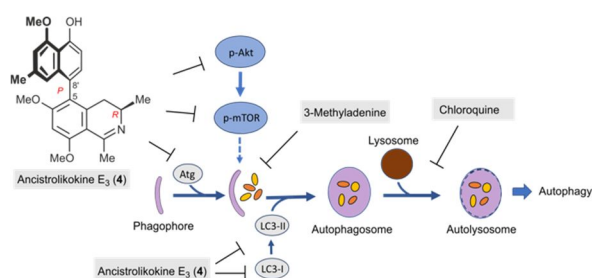


Figure 5. Mechanism of the action of ancistrololikokine E₃ (4) against PANC-1 human pancreatic cancer cells.

Deregulation of multiple elements of the Akt/mTOR pathway has been reported in many types of cancers, where alterations in major components of this pathway significantly affected tumor progression. As a consequence, Akt/mTOR is an attractive therapeutic target in the search for new anticancer agents. Therefore, the effect of the new alkaloid 4 on the activation of Akt/mTOR in PANC-1 cells was investigated by western blot analysis. As shown in Figure 3, there was a significant increase in phosphorylation of Akt and mTOR within 6 h in the control cells cultured in nutrient-deprived medium compared to DMEM. Treatment with 4, however, inhibited total Akt, p-Akt, mTOR, p-mTOR, and GβL in a concentration-dependent manner. Significant inhibition was observed at the alkaloid concentrations of 20 and 40 μM, leading to an inhibition of p-Akt of 65% (in the case of 20 μM of 4) and of even 99% (in the case of 40 μM of 4) in comparison to the control. Similar results were also obtained for total Akt, giving rise to an inhibition of 48% after treatment of the cells with 20 μM of 4, and of 86% after application of 40 μM of compound 4, as compared to the control. In a similar manner, a concentration of 40 μM of 4 inhibited the expression of p-mTOR and mTOR by 92% and 100%, respectively. In DMEM, however, no apparent changes in the Akt/mTOR proteins were observed. These data strongly suggest that inhibition of the Akt/mTOR signaling pathway significantly contributed to the preferential cytotoxicity of ancistrololikokine E₃ (4) towards PANC-1 cells in NDM.

In this study, the effect of ancistrololikokine E₃ (4) on the downstream autophagy signaling pathway was further investigated. During autophagy, unwanted proteins and damaged mitochondria are engulfed by autophagosomes, and digested in lysosomes to refuel the cells with essential amino acids, thus maintaining cellular metabolism. Autophagy can be activated by many factors, particularly in the case of extreme nutrient deprivation, so that it secures energy production and promotes cell proliferation, and, thus, confers tolerance to starvation. Therefore, an immunoblot analysis was carried out to investigate the possible involvement of ancistrololikokine E₃ (4) in interfering with the autophagy pathway leading to PANC-1 cell death. Ancistrololikokine E₃ (4) was found to inhibit the expression of all the key regulators of autophagy, Beclin-1, Atg5, Atg12, LC3-I, and LC3-II, in a concentration-dependent manner (Figure 3). These results suggested strongly that ancistrololikokine E₃ (4) is a potent inhibitor of autophagy. Further investigation on a co-treatment of 4 with 3-MA and CQ was carried out to study more closely the expression of the key autophagy marker LC3. As shown in Figure 4, treatment of PANC-1 cells with CQ led to a nearly two-fold increase in the accumulation of LC3-II in NDM (control). 3-MA, on the other hand, inhibited the expression of LC3-II by a factor of nearly two. Treatment with 40 μM of compound 4 was found to significantly inhibit the expression of both, LC3-I and LC3-II. This was further confirmed by the combination of 4 with CQ, which also resulted in a nearly complete inhibition of the expression of LC3-II compared to the effects induced by CQ alone. These data suggested strongly that compound 4 inhibits autophagy at an early stage, and interferes with membrane nucleation and autophagosome formation. These results demonstrated that ancistrololikokine E₃ and related naphthylisoquinoline alkaloids are promising potential lead compounds for anticancer drug development based on the antiausterity strategy.

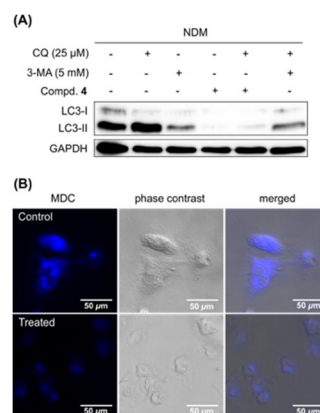


Figure 4. Ancistrololikokine E₃ (4) inhibits autophagy markers. (A) Comparison of the effects of 4 (40 μM) with those of chloroquine (CQ) and 3-methyladenine (3-MA). (B) Monodansylcadaverine (MDC) staining as a marker of

II. Highly Potent Antiausterity Agents from *Callistemon citrinus* and Their Mechanism of Action against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line

Callistemon citrinus Stapf (Myrtaceae) extract inhibited the viability of PANC-1 human pancreatic cancer cells preferentially under nutrient deprived medium (NDM) with a PC₅₀ value of 7.4 μg/mL. Seven new meroterpenoids, callistrilones L–R (Figure 7) were isolated from this bioactive extract. The new compounds showed highly potent preferential cytotoxicity against PANC-1 cells with PC₅₀ values ranging from 10–65 nM in NDM. Of these, callistrilone L inhibited PANC-1 cell migration and colony formation in a normal nutrient-rich condition. Callistrilone L also strongly suppressed the migration of PANC-1 cells in real-time. Mechanistically, callistrilone L was found to inhibit the Akt/mTOR and autophagy activation pathway. Callistrilone L and related meroterpenoids are promising leads for anticancer drug development based on the antiausterity strategy.

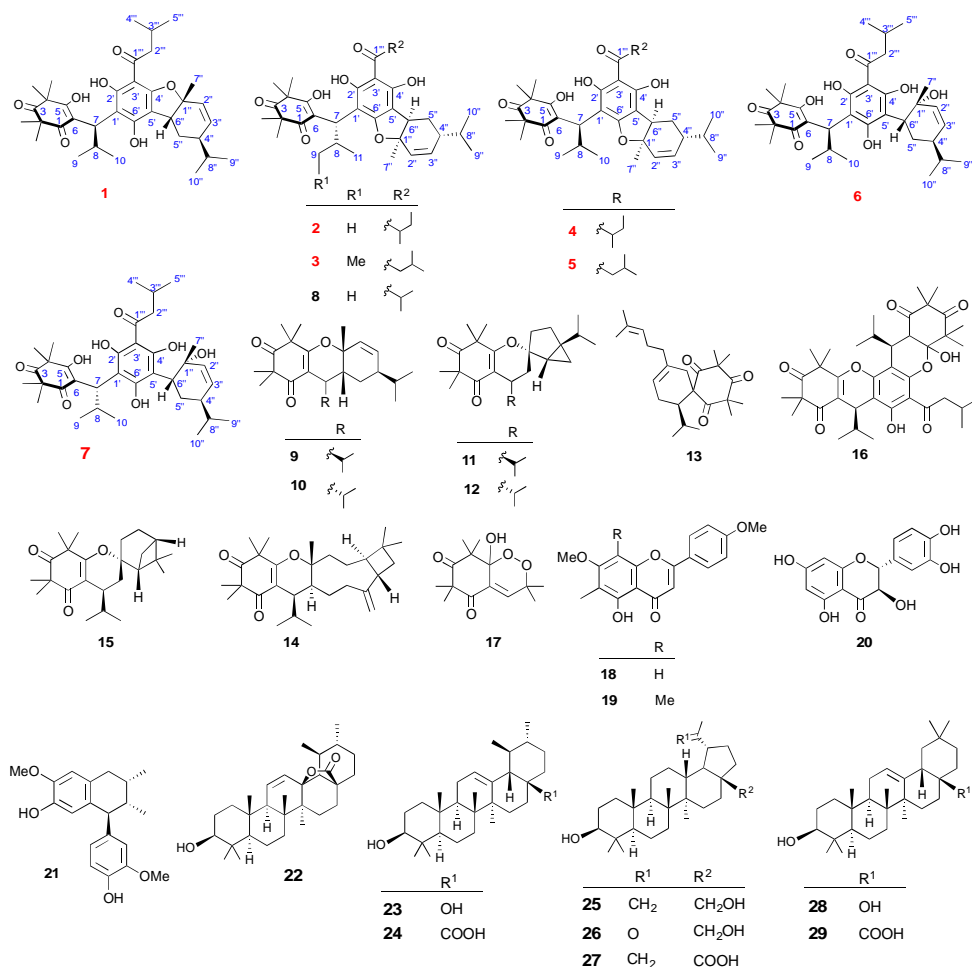


Figure 6. Structure of compounds isolated from *Callistemon citrinus*

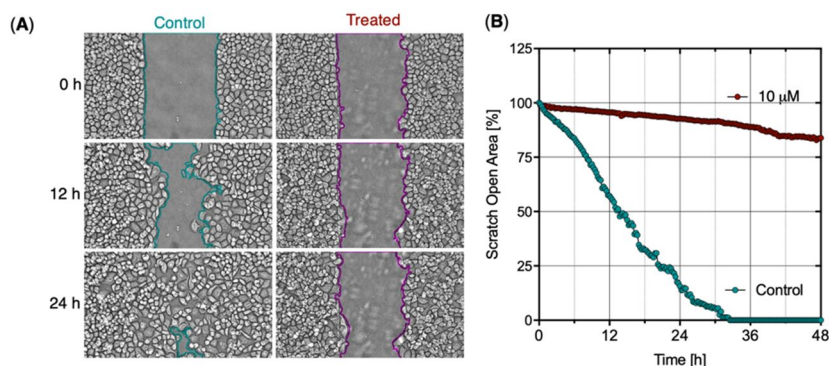


Figure 7. (A) Callistrilone L (**1**) suppressed the migration of PANC-1 cells in a wound-healing assay in real-time. Treated and control cells were subjected to time-lapse imaging at 15 min intervals for 48 h, and the representative images are shown. (B) Quantification of wound healing by measuring the open scratch area for each time point.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 18件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Awale S., Dibwe D. F., Balachandran C., Fayez S. Li J., Feineis D., Lombe B.K. Bringmann G.	4. 巻 81
2. 論文標題 Ancistrolidikine E3, a 5,8-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid, Eliminates the Tolerance of Cancer Cells to Nutrition Starvation by Inhibition of the Akt/mTOR/Autophagy Signaling Pathway.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2282-2291
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.jnatprod.8b00733	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 該当する
1. 著者名 Sun S., Phrutivorapongkul A., Dibwe D. F., Balachandran C., Awale S.	4. 巻 81
2. 論文標題 Chemical constituents of Thai Citrus hystrix and their antiausterity activity against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 1877-1883
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.jnatprod.8b00405	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 該当する
1. 著者名 Fayez S. Li J., Feineis D., Assi L.K., Kaiser M., Brun R., Awale S., Bringmann G.	4. 巻 131
2. 論文標題 Ancistrobrevines E-J and related naphthylisoquinoline alkaloids from the West African liana Ancistrocladus abbreviatus with inhibitory activities against Plasmodium falciparum and PANC-1 human pancreatic cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Fitoterapia	6. 最初と最後の頁 245-259
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.fitote.2018.11.006	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 該当する

1. 著者名 Muyisa S., Lombe B.K., Feineis D., Dibwe D.F., Maharaj V., Awale S., Bringmann G.	4. 巻 130
2. 論文標題 Ancistroyafungines A-D, 5,8 - and 5,1 -coupled naphthylisoquinoline alkaloids from a Congolese Ancistrocladus species, with antiausterity activities against human PANC-1 pancreatic cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Fitoterapia	6. 最初と最後の頁 6-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fitote.2018.07.017	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 該当する

1. 著者名 Do T.N.V., Nguyen H.X., Le T.H., Ngo T.M.T., Dang P.H., Phung N.H., Vo N.T., Nguyen D.M., Le N.H.T., Le T.T., Nguyen M.T.T, Awale S., Nguyen N.T.	4. 巻 13
2. 論文標題 A New Compound from the Rhizomes of Boesenbergia pandurata	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat. Prod. Commun	6. 最初と最後の頁 739-740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 Lombe B.K., Feineis D., Mudogo V., Brun R., Awale S, Bringmann G.	4. 巻 8
2. 論文標題 Michellamines A6 and A7, and further mono- and dimeric naphthylisoquinoline alkaloids from a Congolese Ancistrocladus liana and their antiausterity activities against pancreatic cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 5243-525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8RA00363G	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 該当する

1. 著者名 Fayez S. Li J., Feineis D., Mudogo V., Awale S., Bringmann G.	4. 巻 7
2. 論文標題 Ancistrolidikines E-H and Related 5,8'-coupled Naphthylisoquinoline alkaloids from the Congolese Liana Ancistrocladus likoko with Antiausterity Activities against PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 53740-53751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1039/C7RA11200A	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 該当する

1. 著者名 Nguyen H.X. , Do T.N.V., Nguyen N.T.T., Dang P.H., Tho L.H., Awale S., Nguyen N.T.T.	4. 巻 13
2. 論文標題 A New Alkenylphenol from The Propolis of Stingless Bee <i>Trigona minor</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Natural Products Communication	6. 最初と最後の頁 69-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 Li J., Seupel R., Bruhn T., Feineis D., Kaiser M., Brun R., Mudogo V., Awale S., Bringmann G.	4. 巻 80
2. 論文標題 Jozilebomines A and B, Naphthylisoquinoline Dimers from the Congolese Liana <i>Ancistrocladus ileboensis</i> , with Antiausterity Activities against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 2087-2817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.7b00650	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 該当する

1. 著者名 Dibwe D.F., Sun S., Ueda J., Balachandran C., Matsumoto K., Awale S.	4. 巻 27
2. 論文標題 Discovery of potential antiausterity agents from the Japanese Cypress <i>Chamaecyparis obtusa</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 4898-4903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.09.034	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 該当する

1. 著者名 Nguyen H.X., Nguyen M.T.T., Nguyen N.T., Awale S.	4. 巻 80
2. 論文標題 Chemical Constituents of Propolis from Vietnamese <i>Trigona minor</i> and Their Antiausterity Activity against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 . Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 2345-2352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.7b00375	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 該当する

1. 著者名 Tshitenge D.T., Feineis D., Awale S., Bringmann G.	4. 巻 80
2. 論文標題 Gardenifolins A-H, Scalemic Neolignans from <i>Gardenia ternifolia</i> : Chiral Resolution, Configurational Assignment, and Cytotoxic Activities against the HeLa Cancer Cell Line	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 1604-1614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.7b00180	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 該当する

1. 著者名 Chang H., Wang Y., Gao X., Song Z., Awale S., Han N., Liu Z., Yin J.	4. 巻 121
2. 論文標題 Lignans from the root of <i>Wikstroemia indica</i> and their cytotoxic activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Fitoterapia	6. 最初と最後の頁 31-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fitote.2017.06.012	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 該当する

1. 著者名 Nguyen K.D.H., Dang P.H., Nguyen H.X., Nguyen M.T.T., Awale S., Nguyen N.T.	4. 巻 27
2. 論文標題 Phytochemical and cytotoxic studies on the leaves of <i>Calotropis gigantea</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 2902-2906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.04.087	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 該当する

1. 著者名 Awale S., Tawila A.M., Dibwe D.F., Ueda J, Sun S., Athikomkulchai S., Balachandran C., Saiki S., Matsumoto K., Esumi H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Highly oxygenated antiausterity agents from the leaves of <i>Uvaria dac</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 1967-1971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.03.021	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 該当する

1. 著者名 Dang P.H., Nguyen H.X., Duong T.T.T, Tran T.K.T., Nguyen P.T., Vu T.K.T, Vuong H.C, Phan T.H.N, Nguyen M.T.T, Nguyen N.T, Awale S.	4. 巻 80
2. 論文標題 -Glucosidase Inhibitory and Cytotoxic Taxane Diterpenoids from the Stem Bark of <i>Taxus wallichiana</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 1087-1095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.7b00006	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 該当する

1. 著者名 Nhan Trung Nguyen, Mai Thanh Thi Nguyen, Hai Xuan Nguyen, Phu Hoang Dang, Dya Fita Dibwe, Hiroyasu Esumi, Suresh Awale	4. 巻 80
2. 論文標題 Constituents of the Rhizomes of <i>Boesenbergia pandurata</i> and Their Antiausterity Activities against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Line	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 141-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.6b00381	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 該当する

1. 著者名 Hai Xuan Nguyen, Truong Nhat Van Do, Tho Huu Le, Mai Thanh Thi Nguyen, Nhan Trung Nguyen, Hiroyasu Esumi, Suresh Awale	4. 巻 79
2. 論文標題 Chemical Constituents of <i>Mangifera indica</i> and Their Antiausterity Activity against the PANC 1 Human Pancreatic Cancer Cell Line	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2053-2059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.6b00784	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 該当する

〔学会発表〕 計40件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 Ahmed M. Tawila, Ashraf M. Omar, Dia Fita Dibwe, Suresh Awale.
2. 発表標題 Constituents of <i>Callistemon citrinus</i> and Their Antiausterity Activities against Human Pancreatic Cancer Cell Line
3. 学会等名 日本薬学会第139年会, 2019年3月20日 ~ 23日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ashraf M. Omar, Dia Fita Dibwe, Ahmed M. Tawila, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale
2. 発表標題 Chemical Constituents from <i>Anneslea fragrans</i> and Their Antiausterity Activity against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line.
3. 学会等名 日本薬学会第139年会, 2019年3月20日 ~ 23日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wasinee Su-Authai, Dya Fita Dibwe, Ashraf M. Omar, Orawan Monthakantirat, Supawadee Daodee, Yaowared Chulikhit, Suresh Awale
2. 発表標題 Discovery of potential antiausterity agents from Thai <i>Piper ribesoides</i>
3. 学会等名 日本薬学会第139年会, 2019年3月20日 ~ 23日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Fayed, D. Feineis, B. K. Lombe, D. F. Dibwe, C. Balachandran, S. Awale, G. Bringmann.
2. 発表標題 Ancistrolidikine E3, a new naphthylisoquinoline alkaloid with potent activity against pancreatic cancer cells.
3. 学会等名 Chemie-Symposium der Studierenden Mainfrankens 2018 Dec.6; Wuerzburg, Germany. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Okada, Satoyuki Takahara, Takuya Okada, Suresh Awale, Dya Fita Dibwe, Satoshi Endo, Naoki Toyooka.
2. 発表標題 Synthesis of novel coumarin derivatives directed toward anti-pancreatic cancer agent based on anti-austerity strategy.
3. 学会等名 36th Medicinal Chemistry Symposium MCS2018, 2018年9月28日 ~ 30日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dya Fita Dibwe, Haruka Fujino, Mio Aoike, Nusrin Pongterdsak, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale.
2. 発表標題 Discovery of anti-austerity agents from Derris scandens.
3. 学会等名 日本生薬学会第65回年会, 2018年9月17日~18日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suresh Awale, Dya Fita Dibwe, Naoki Toyooka.
2. 発表標題 Inspired by Nature: Synthesis of Plumbagin Derivatives as Potential Anti-austerity Agents.
3. 学会等名 Toyama Academic Gala, 2018年9月14日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dya Fita Dibwe, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale
2. 発表標題 Discovery of anti-austerity agents from Derris scandens.
3. 学会等名 Toyama Academic Gala, 2018年9月14日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale
2. 発表標題 Chemical Constituents of Thai Citrus hystrix and Their Antiausterity Activity against Human Pancreatic Cancer Cell Lines
3. 学会等名 The Third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (3rd TAA-Pharm Symposium); 2018 Sept. 10-12; Toyama. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ashraf M. Omar, Ahmed M. Tawila, Dibwe Dya Fita, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale
2. 発表標題 Constituents of Anneslea fragrans and Their Antiausterity Activities against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Line.
3. 学会等名 The Third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (3rd TAA-Pharm Symposium); 2018 Sept. 10-12; Toyama. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ahmed M. Tawila, Ashraf M. Omar, Dibwe Dya Fita, Suresh Awale
2. 発表標題 Constituents of Callistemon citrinus and Their Antiausterity Activities against Human Pancreatic Cancer Cell Lines
3. 学会等名 The Third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (3rd TAA-Pharm Symposium); 2018 Sept. 10-12; Toyama. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suresh Awale
2. 発表標題 Anticancer Drug Discovery: Strategy and Leads from Medicinal Plants
3. 学会等名 Toyama-Basel Joint Symposium 2018; 2018 Aug. 23-24; Toyama. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dya Fita Dibwe, Haruka Fujino, Mio Aoike, Nusrin Pongterdsak, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale
2. 発表標題 Prenylated isoflavones from Thai Derris scandens and their antiausterity activity.
3. 学会等名 Toyama-Basel Joint Symposium 2018; 2018 Aug. 23-24; Toyama. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale
2. 発表標題 Discovery of potential antiausterity agents from Thai Citrus hystrix
3. 学会等名 Toyama-Basel Joint Symposium 2018; 2018 Aug. 23-24; Toyama. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ashraf M. Omar, Ahmed M. Tawila, Dya Fita Dibwe, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale
2. 発表標題 Chemical Constituents from Anneslea fragrans and their antiausterity activity against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line.
3. 学会等名 Toyama-Basel Joint Symposium 2018; 2018 Aug. 23-24; Toyama. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chandrasekar Balachandran, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale
2. 発表標題 Antiausterity activity of isopanduratin-A and its mechanism of action against PANC-1 human pancreatic cancer cells
3. 学会等名 日本薬学会第138年会、2018年03月25日～2018年03月28日(金沢)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Chandrasekar Balachandran, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale
2. 発表標題 Furanocoumarins from the peels of Citrus hystrix and their antiausterity activity against three human pancreatic cancer cell lines
3. 学会等名 日本薬学会第138年会、2018年03月25日～2018年03月28日(金沢)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dya Fita Dibwe, Nusrin Pongterdsak, Kritsaya Chaitatwatthana, Ampai Phrutivorapongkul, Ahmed M. Tawila, Chandrasekar Balachandran, Suresh Awale
2. 発表標題 Discovery of potential antiausterity agents from Thai Derris scandens
3. 学会等名 日本薬学会第138年会、2018年03月25日～2018年03月28日（金沢）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suresh Awale
2. 発表標題 Application of NMR metabolomics in understanding the physiological target of Kampo medicine
3. 学会等名 第7回 和漢研・熱研ジョイントセミナー、2017年12月4日（長崎）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Chandrasekar Balachandran, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale
2. 発表標題 Bergamottin, an anti-austerity agent from Citrus hystrix induced autophagy mediated PANC-1 cell death
3. 学会等名 International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine、2017年11月10日（Toyama）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nusrin Pongterdsak, Kristaya Chaitatwatthana, Ampai Phrutivorapongkul, Sijia Sun, Ahmed M. Tawila, Ashraf M. Omar, Chandrasekar Balachandran, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale.
2. 発表標題 Study on the anti-austerity activity of Derris scandens extract against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line
3. 学会等名 International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine、2017年11月10日（Toyama）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名	Kristaya Chaitthatwatthana, Nusrin Pongterdsak, Ampai Phrutivorapongkul, Sijia Sun, Ashraf M. Omar, Ahmed M. Tawila, Chandrasekar Balachandran, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale.
2. 発表標題	Anti-austerity activity of Piper betle extract against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line
3. 学会等名	International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine, 2017年11月10日 (Toyama) (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Takahiro Maruyama, Takahiro Okada, Takuya Okada, Satoyuki Takahara, Chandrashaker Balachandran, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale, Naoki Toyooka
2. 発表標題	Synthesis and evaluation of preferential cytotoxicity under nutrient-deprived conditions of plumbagin derivatives
3. 学会等名	The 35th Medicinal Chemistry Symposium, 2017年03月25日 ~ 2017年03月27日 (Nagoya)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Suresh Awale
2. 発表標題	Discovery of potential anticancer agents from the Japanese cypress "Hinoki"
3. 学会等名	Toyama Academic GALA 2017, 2017年9月27日 (Toyama).
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Dya Fita Dibwe, Suresh Awale
2. 発表標題	Chemical Constituents of Piper longum and their Antiausterity activity
3. 学会等名	Toyama Academic GALA 2017, 2017年9月27日 (Toyama).
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Chandrasekar Balachandran, Ampai Phrutivorapongkul, Suresh Awale
2. 発表標題 Discovery of antiausterity strategy based anticancer agents from Citrus hystrix DC.
3. 学会等名 Toyama Academic GALA 2017, 2017年9月27 日 (Toyama).
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suresh Awale
2. 発表標題 Discovery of natural anti-cancer agents targeting cancer cells' tolerance to nutrition starvation
3. 学会等名 The 1st International Conference on Natural Medicine (ICNM2017), "From Local Wisdom to International Research", 2017年8月5日 ~2017年8月6日 (Bangkok, Thailand) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suresh Awale, Jun-ya Ueda, Dya Fita Dibwe, Hai Xuan Nguyen, Mai Thanh Thi Nguyen
2. 発表標題 ベトナム産スオウCaesalpinia sappan種子の新規cassane型ジテルペン
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 Sijia Sun, Ampai Phrutivorapongkul, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale
2. 発表標題 Chemical constituents of Citrus hystrix and their antiausterity activity against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line
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 Dya Fita Dibwe, Sijia Sun, Jun-ya Ueda, Matsumoto K., Suresh Awale
2. 発表標題 Cadinane-type sesquiterpenes from Chamaecyparis obtusa and their antiausterity activity
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 Suresh Awale
2. 発表標題 The story of arctigenin: a leading anti-pancreatic cancer agent from Kampo medicine
3. 学会等名 The 90th Annual meeting of the Japanese Pharmacological Society (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ampai Phrutivorapongkul, Dya Fita Dibwe, Sijia Sun, Suresh Awale
2. 発表標題 Thai indigenous vegetables and condiments as a potential source of anti-pancreatic cancer agents
3. 学会等名 The 2nd International Conference on Herbal and Traditional Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suresh Awale, Dya Fita Dibwe
2. 発表標題 Discovery of natural anti-cancer agents targeting cancer cells' tolerance to nutrition starvation
3. 学会等名 The 19th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience "Chronic Inflammation - Initiation, Progression and Resolution"
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Dya Fita Dibwe, Sijia Sun, Jun-ya Ueda, Suresh Awale
2. 発表標題 Brazilian Green Propolis as the Source for anti-pancreatic cancer agents
3. 学会等名 The 19th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience "Chronic Inflammation - Initiation, Progression and Resolution"
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suresh Awale
2. 発表標題 Recent advances in antiausterity strategy guided anticancer drug discoveries
3. 学会等名 The 5th International Symposium on Bioactivities and Disease Prevention of Phytochemicals and Natural Products for Health (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ampai Phrutivorapongkul, Sijia Sun, Dya Fita Dibwe, Suresh Awale
2. 発表標題 Screening of Thai indigenous vegetables and condiments as a source for anti-pancreatic cancer agents
3. 学会等名 第21回日本フードファクター学会 学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Suresh Awale
2. 発表標題 Advances in antiausterity strategy based anticancer drug discoveries
3. 学会等名 The 2016 Joint Symposium of The Natural Products Research Institute at Seoul National University and The Institute of Natural Medicine at University of Toyama
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Suresh Awale, Dya Fita Dibwe, Jun-ya Ueda, Hai Xuan Nguyen, Mai Thanh Thi Nguyen
2. 発表標題 Tomocins A-D, new cassane diterpenes from the seed kernels of <i>Caesalpinia sappan</i>
3. 学会等名 日本生薬学会第63回年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hai Xuan Nguyen, Suresh Awale
2. 発表標題 Chemical Constituents of <i>Mangifera indica</i> and Their Anti Austerity Activity against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line
3. 学会等名 The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Dya Fita Dibwe, Suresh Awale
2. 発表標題 Potential Anticancer Agents from the Wood of <i>Chamaecyparis obtusa</i>
3. 学会等名 The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network, (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------------------------	-----------------------	----