

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16403

研究課題名(和文)成人T細胞白血病リンパ腫に対する天然由来活性化合物の探索的研究

研究課題名(英文) Screening of Promising Chemotherapeutic Candidates from Plants against Human Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma

研究代表者

中野 大輔 (NAKANO, Daisuke)

福岡大学・薬学部・助教

研究者番号：30509641

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：今回のスクリーニングの結果よりいくつかの候補植物エキスを選定した。それらの中から、本研究中にショクヨウホオズキ・アシュワガンダ・トマチロなどいくつかの植物エキスについて活性成分の単離を行った。また、以前より活性成分の単離をおこなっていたトウワタやニオイヒバなどについても、構造活性相関などの知見を明らかにし、さらにトウワタに関しては細胞周期に対する影響を検討した。その結果、トウワタより得られた成分であるcalotropinはHTLV-1感染細胞株であるMT-1・MT-2に対してG2/M期に影響を及ぼすことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回得られた結果より、いくつかの化合物群がMT-1・MT-2細胞に対して効果があることがわかった。現在、ツシジノスタットやバレメトスタットなどの低分子化合物の医薬品も認可されてきており、選択肢は広がってきているが、今回の化合物群はこれらの医薬品と構造が大きく違うこともあり、メカニズムなども同じではないのではと考える。よって今回の化合物群についてさらなる研究を進めることで他方面からの治療効果も期待できると考える。

研究成果の概要(英文)：Several candidate plant extracts were selected from the results of this screening. Among them, we isolated the active components of some plant extracts such as *Physalis alkekengi*, *Withania somnifera* and *Physalis philadelphica* during this study. In addition, we clarified the structure-activity relationship of *Asclepias curassavica* and *Thuja occidentalis*, for which we had previously isolated active compounds, and examined the effect of *Asclepias curassavica* on the cell cycle. As a result, calotropin, a component obtained from *Asclepias curassavica*, was found to affect the G2/M phase in MT-1 and MT-2 (HTLV-1-infected cell lines).

研究分野：天然物化学

キーワード：成人T細胞白血病 スクリーニング ステロイド 強心配糖体

### 1. 研究開始当初の背景

成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL: Adult T-cell Leukemia/Lymphoma) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1: Human T-cell Leukemia Virus Type 1) が原因となる疾患であり、発症すると 1 年以内に死亡する患者が多く、5 年生存率も約 10% と極めて低い。最近の報告によると HTLV-1 キャリアは日本において 100 万人を超え、肝炎のキャリアに匹敵するほどの数であると言われている。そのような ATLL に対する治療薬はモガリズマブが唯一の承認薬であるが、抗体医薬品であるために使用方法も制限があり、経済的にも患者の負担になっている。そこで、天然由来の低分子化合物の中から治療薬の候補が発見できれば、治療の選択肢が広がるのでは無いかと考え、本研究を企図した。

### 2. 研究の目的

今回の研究の目的は、ATLL に対する治療薬の候補物質を探し出すことである。抗体医薬品などが認可されているが、低分子化合物の治療薬候補を植物エキスより探し、治療の選択肢を広げることを試みる。その結果、患者の経済的負担や QOL の向上、医師の治療薬の効率的な処方につながると思う。

### 3. 研究の方法

本研究では植物エキススクリーニングを行い、候補エキスを選定する。その後、有効な植物エキスより化合物の単離・構造決定・細胞増殖抑制試験を行い活性化合物を見出す。その後、類縁化合物などから構造活性相関を明らかにし、構造最適化に向けた指標とする。

また、得られた活性化合物の中で特に効果の高い化合物について、正常細胞への選択性や細胞周期への影響などを調査する。

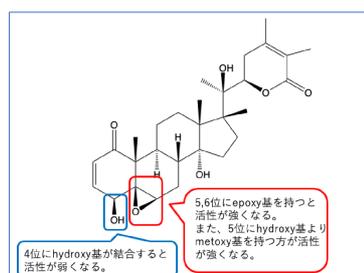
### 4. 研究成果

今回のスクリーニングの結果よりいくつかの候補植物エキスを選定した。それらの中から、本研究中にショクヨウホオズキ・アシュワガンダ・トマチロなどいくつかの植物エキスについて活性成分の単離を行った。また、以前より活性成分の単離をおこなっていたトウワタやニオイヒバなどについても、構造活性相関などの知見を明らかにした。

#### (1) ショクヨウホオズキ地上部について

ショクヨウホオズキは以前活性成分の単離をおこなっていたが、構造未知の化合物が多く存在したので、植物量をスケールアップし、再分離を検討した。その結果、新規化合物を含む数種の化合物を単離し、さらなる構造活性相関を明らかにした。

(右図: withanolide 類の構造活性相関について)



#### (2) アシュワガンダ地上部について

古くからアーユルベダなどでも知られているアシュワガンダについても成分検索を行った。ショクヨウホオズキと同様に withanolide 類が単離され、活性も見られた。今後も成分の単離を引き続き行う予定である。

#### (3) トマチロ地上部について

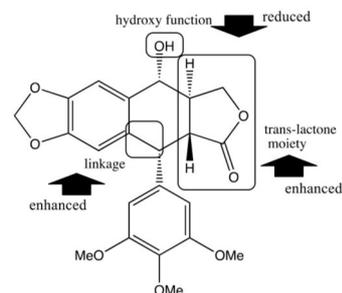
トマチロ地上部についても単離を行い、ショクヨウホオズキやアシュワガンダとは違ったタイプの withanolide 類が多く単離された。それらも踏まえて構造活性相関について詳細に検討した。また、これらの結果については論文を投稿中である。

#### (4) ニオイヒバ地上部について

ニオイヒバ地上部について成分の単離を行い、ジテルペン類について活性評価を行った。その結果、リグナン類・ジフラボン類に強い活性を持つものが単離され、構造活性相関についても明らかにした。

(右図: リグナン類の構造活性相関について)

また、活性の強い化合物について細胞 (MT-1, MT-2) に対して、アポトーシスを引き起こすこともフローサイトメトリーを用いた実験より判明した。



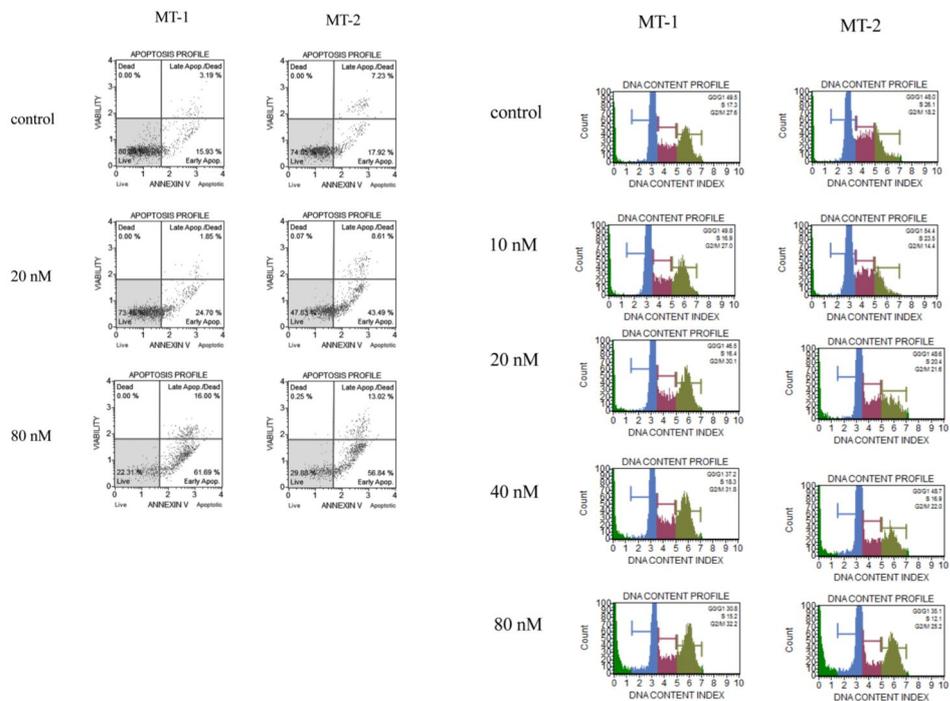
#### (5) トウワタ地上部・根部について

トウワタについて成分検索を行い、新規化合物を含む強心配糖体やリグナンなどの

活性評価を行った。その中で活性の強かった calotropin についてはフローサイトメトリーを用いた実験でアポトーシスを引き起こすことや、細胞周期の G2/M 期に影響を及ぼすことが示唆された。

(下図左: calotropin の MT-1・MT-2 細胞に対するアポトーシス誘導について)

(下図右: calotropin の MT-1・MT-2 細胞の細胞周期に対する影響について)



(6) その他いくつかの植物についても成分検索を行い、構造を明らかにしている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakano Daisuke, Ishitsuka Kenji, Ishihara Madoka, Tsuchihashi Ryota, Okawa Masafumi, Tamura Kazuo, Kinjo Junei	4. 巻 26
2. 論文標題 Screening of Promising Chemotherapeutic Candidates from Plants against Human Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (VII): Active Principles from Thuja occidentalis L.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 7619 ~ 7619
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules26247619	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7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中野 大輔、石塚 賢治、石原まどか、土橋 良太、大川 雅史、田村 和夫、金城 順英
2. 発表標題 植物由来抗腫瘍活性成分の臨床応用のための探索的研究（23）-ニオイヒバについて-
3. 学会等名 日本生薬学会第67回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野 大輔、石塚 賢治、住野智史、土橋 良太、大川 雅史、田村 和夫、金城 順英
2. 発表標題 植物由来抗腫瘍活性成分の臨床応用のための探索的研究（24）-シマホオズキについて-
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 中野 大輔、石塚 賢治、野口幹太、土橋 良太、大川 雅史、田村 和夫、金城 順英
2. 発表標題 植物由来抗腫瘍活性成分の臨床応用のための探索的研究（22）-サカキカズラ種子について-
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 中野 大輔、石塚 賢治、金山 文香、佐藤 文、土橋 良太、大川 雅史、田村 和夫、金城 順英
2. 発表標題 植物由来抗腫瘍活性成分の臨床応用のための探索的研究(19) -アシュワガンダ地上部について-
3. 学会等名 本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中野 大輔、野口 幹太、石塚 賢治、佐藤 文、土橋 良太、大川 雅史、田村 和夫、金城 順英
2. 発表標題 植物由来抗腫瘍活性成分の臨床応用のための探索的研究(20) -サカキカズラ種子について-
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 中野 大輔、野口 幹太、石塚 賢治、日下部 兼一郎、野口 幹太、土橋 良太、大川 雅史、田村 和夫、金城 順英
2. 発表標題 植物由来抗腫瘍活性成分の臨床応用のための探索的研究(21) -ネズ地上部について-
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 中野 大輔、石塚 賢治、倉園 千穂、土橋 良太、大川 雅史、金城 順英、野原 稔弘
2. 発表標題 植物由来抗腫瘍活性成分の臨床応用のための探索的研究(25) -シヨクヨウホオズキについて(3)-
3. 学会等名 日本生薬学会第68回年会
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------