

機関番号：15401

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590103

研究課題名(和文) 沖縄産亜熱帯植物に由来する新規抗がん剤リード化合物の探索研究

研究課題名(英文) Discovery of the new anti-cancer drug candidates from Okinawan subtropical plants.

研究代表者

松浪 勝義 (Matsunami Katsuyoshi)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：70379890

研究成果の概要(和文)：

種々の琉球諸島に産する植物を医薬品候補化合物探索の貴重な資源として含有成分の探索研究を行った。その結果、ヒト培養癌細胞増殖抑制活性を有する化合物、癌の化学療法で問題となっている多剤耐性抑制活性を有する化合物などを見出した。単離された化合物の化学構造はNMRやMSなどのスペクトル解析や化学的誘導体化により絶対配置を含めて決定した。これらの研究成果は複数の国際学術論文にて報告した。

研究成果の概要(英文)：

Several biologically active compounds were isolated from the Okinawan subtropical plants. These compounds could inhibit the tumor cell growth and/or inhibit the multidrug resistance activity of cultured cell, which are clinically important features for cancer chemotherapy. The absolute structures of the isolated compounds were elucidated by spectroscopic and chemical modification analysis. The results were published in international scientific journals.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：天然物化学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：生物活性物質

## 1. 研究開始当初の背景

世界中の製薬企業、政府研究機関や大学などの研究者が勢力的に探索研究を行い開発した結果、いくつかの抗がん薬が臨床使用され、一定の成果をもたらしている。しかし、癌はいまだ死因のトップに挙げられており、新たに多剤耐性化の問題が表出するなど、現在、新規抗がん剤リード化合物の探索研究は緊

急に取り組むべき課題のひとつである。

## 2. 研究の目的

数年前から上記の課題に取り組み、培養がん細胞増殖抑制活性などを示す化合物に関していくつかの成果を発表することができた。本研究では、引き続き培養がん細胞増殖抑制活性を指標にすると共に、それに加えて多剤耐性機構の重要な機構の1つである薬物排出

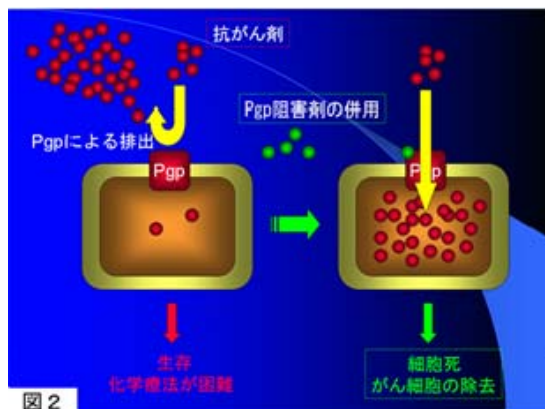
トランスポーターの機能を阻害する活性や、新しい試みとしてがん細胞の不死化に関係するテロメラーゼの主要サブユニットである hTERT の発現抑制活性を指標にして探索研究を進める。これにより臨床使用可能な薬物を1つでも増やすことが本研究の主要目的である。

### 3. 研究の方法

①研究対象とする植物サンプルの採集。これは日本における動植物の固有種、貴重種の宝庫である琉球諸島（下図）にて、ほとんど化学的研究がされていない植物を中心に採集する。

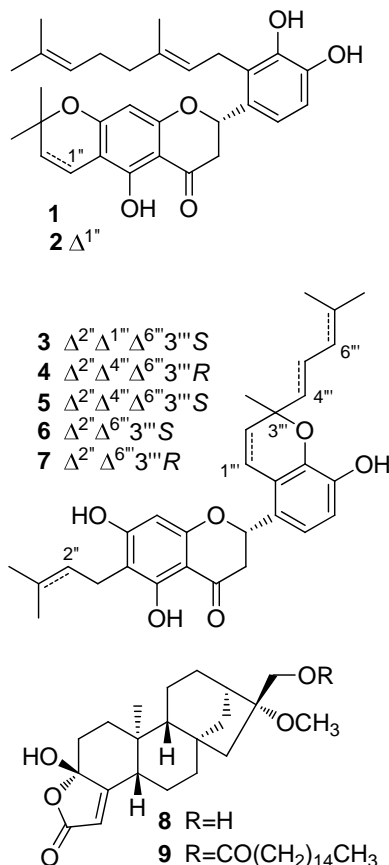


- ②抽出物の調製および活性試験によるスクリーニング（図2）
- ③活性を指標にした各種カラムクロマトグラフィーによる分離精製
- ④NMR、MSなどのスペクトルデータの解析による構造決定
- ⑤in vitro 活性評価、構造活性相関の検討



### 4. 研究成果

ヒト肺がん細胞細胞株に対する増殖抑制活性、および多剤耐性株（この株はABCトランスポーターの一つ P-gp を過剰発現していることがわかっている）を用いた解析で活性が見られた化合物を単離精製しその化学構造を解明した。そのうち化合物 1-8 は新規化合物であった。



### 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 31 件）

1 Gallates of isoorientin and (2S)-1,2-propanediol glucoside from the leaves of *Schoepfia jasminodora*  
Yoshiko Tsuboi, Takashi Doi, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato and Yoshio Takeda  
Journal of Natural Medicines 65(03) 000-000 (2011) in press 査読有

2 Medicinal plants of Thailand. I

- Structures of rheedeiosides A-D and cis-entadamide A  $\beta$ -D-glucopyranoside from the seed kernels of *Entada rheedii* Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 59(00) 0000-0000 (2011) in press 査読有
- 3 Chemical studies on an endemic Philippine plant: Sulfated glucosides and seco-A-ring triterpenoids from *Dillenia philippinensis* Rene Angelo Sarmiento Macahig, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 59(00) 000-000 (2011) in press 査読有
- 4 Constituents from cultivated *Agaricus blazei* Yumi Ueguchi, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka and Kazunari Kondo *Journal of Natural Medicines* 65(02) 000-000 (2011) in press 査読有
- 5 Flavonoid glycosides from the leaves of *Indigofera zollingeriana* Miquel Aya Hisaeda, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka and Yoshio Takeda *Journal of Natural Medicines* 65(02) 000-000 (2011) in press 査読有
- 6 A glycerol  $\alpha$ -D-glucuronide and a megastigmane glycoside from the leaves of *Guettarda speciosa* Linné Wen-Hu Cai, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato and Yoshio Takeda *Journal of Natural Medicines* 65(02) 000-000 (2011) in press 査読有
- 7 Tricalysionoside A, megastigmane gentiobioside, sulfatricalysines A-F and ent-kaurane glucosides, tricalysiosides X-Z from the leaves of *Tricalysia dubia* (Lindl.) Ohwi Junko Shitamoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato and Yoshio Takeda *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 59(01) 72-77 (2011) 査読有
- 8 Prenylated flavonoid glucoside and two aliphatic glycosides from the leaves of *Euodia meliaefolia* (Hance) Benth. Yuka Koyama, Miwako Yamamoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato and Yoshio Takeda *Journal of Natural Medicines* 65(01) 212-216 (2011) 査読有
- 9 Crotonionosides A-G: Megastigmane glycosides from the leaves of *Croton cascarilloides* Rauschel Susumu Kawakami, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato and Yoshio Takeda *Phytochemistry* 72(01) 147-153 (2011) 査読有
- 10 Mangiferonic acid, 22-hydroxyhopan-3-one, and physcion as specific chemical markers for *Alnus napalensis* Minh Giang Phan, Thi To Chinh Truong, Tong Son Phan, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka *Biochemical Systematics and Ecology* 38(05) 1065-1068 (2010) 査読有
- 11 Triterpene glycosides and glucosyl esters, and a triterpene from the leaves of *Schefflera actinophylla* Amira Samir Wanas, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Samar Yahie Desoukey, Mostafa Ahmed Fouad and Mohamed Salah Kamel *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 58(12) 1596-1601 (2010) 査読有
- 12 Flavonoid compounds from *Desmodium styracifolium* of Vietnamese origin Minh Giang Phan, Tong Son Phan, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka *Chemistry of Natural Compounds* 46(05) 797-798 (2010) 査読有
- 13 Reinvestigation of absolute stereochemistry of megastigmane glucoside, icariside B5 Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Yoshio Takeda and Toshio Miyase *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 58(10) 1399-1402 (2010) 査読有
- 14 Shefflerins A-G, New triterpene glucosides from the leaves of *Schefflera arboricola* Zhimin Zhao, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato, Yoshio Takeda, Masatoshi Kawahata and Kentaro Yamaguchi *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 58(10) 1343-1448 (2010) 査読有
- 15 Canangafruticosides A-E: Five

- monoterpene glucosides, two monoterpenes and a monoterpene glucoside diester of aryldihydronaphthalene lignan dicarboxylic acid from the leaves of *Cananga odorata* var. *fruticosa*  
Jiro Nagashima, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Duangporn Lhieochaiphant and Sorasak Lhieochaiphant  
Phytochemistry 71(13) 1565-1572 (2010) 査読有
- 16 A crotofolane-type diterpenoid and a rearranged nor-crotofolane-type diterpenoid with a new skeleton from the stems of *Croton cascarilloides*  
Susumu Kawakami, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato, Yoshio Takeda, Masatoshi Kawahata and Kentaro Yamaguchi  
Tetrahedron Letters 51 (33), 4320-4322 (2010) 査読有
- 17 Megastigmane glucosides and unusual monoterpene from the leaves of *Cananga odorata* var. *odorata*, and absolute structures of related megastigmane glucosides isolated from *C. odorata* var. *odorata* and *Breynia officinalis*  
Katsuyoshi Matsunami, Jiro Nagashima, Sachiko Sugimoto, Hideaki Otsuka, Yoshio Takeda, Duangporn Lhieochaiphant and Sorasak Lhieochaiphant  
Journal of Natural Medicines 64(04) 460-467 (2010) 査読有
- 18 Crotalionsides A-C, Three new megastigmane glucosides, two new pterocarpan glucosides and a chalcone C-glucoside from the whole plants of *Crotalaria zanzibarica* Benth  
Junko Shitamoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato and Yoshio Takeda  
Chemical and Pharmaceutical Bulletin 58(08) 1026-1032 (2010) 査読有
- 19 5-Alkylresorcinol glucosides from the leaves of *Grevillea robusta* A. Cunn.  
Yukiko Yamashita, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato, Yoshio Takeda  
Journal of Natural Medicines 64(04) 474-477 (2010) 査読有
- 20 Microtropiosides A-G: ent-Labdane diterpenoid glucosides from leaves of *Microtropis japonica* Hallier f.  
Yuka Koyama, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato and Yoshio Takeda  
Phytochemistry 71(4-5) 675-681 (2010) 査読有
- 21 Structural revisions of blumenol C glucoside and byzantionoside B  
Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka and Yoshio Takeda  
Chemical and Pharmaceutical Bulletin 58(03) 438-441 (2010) 査読有
- 22 Conjugates of an abscisic acid derivative and phenolic glucosides, and a new sesquiterpene glucoside from *Lindera strychnifolia*  
Akinori Mimura, Hitomi Sumioka, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka  
Journal of Natural Medicines 64(02) 153-160 (2010) 査読有
- 23 Elaeocarpionoside, a new megastigmane glucoside from the leaves of *Elaeocarpus japonicus* Sieb. et Zucc.  
Junko Shitamoto, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato and Yoshio Takeda  
Journal of Natural Medicines 64(01) 104-108 (2010) 査読有
- 24 Bumaldosides A, B and C from the leaves of *Staphylea bumalda*  
Hideaki Otsuka, Qian Yu and Katsuyoshi Matsunami  
Heterocycles 80(01) 339-348 (2010) 査読有
- 25 Secoiridoid and iridoid glucosides from the leaves of *Fraxinus griffitii*  
Rene Angelo Macahig, Liva Harinantenaina, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Yoshio Takeda and Takakazu Shinzato  
Journal of Natural Medicines 64(01) 1-8 (2010) 査読有
- 26 Absolute configuration of (+)-pinoresinol 4-O-[6"-O-galloyl]- $\beta$ -D-glucopyranoside, macarangiosides E, and F isolated from the leaves of *Macaranga tanarius*  
Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Kazunari Kondo, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Takakazu Shinzato and Yoshio Takeda  
Phytochemistry 70(10) 1277-1285 (2009) 査読有

27 Lignan and neolignan glucosides and tachioside 2'-O-4"-O-methylgallate from the leaves of *Glochidion rubrum*  
Wen-Hu Cai, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato and Yoshio Taked  
*Journal of Natural Medicines* 63(04) 408-414 (2009) 査読有

28 Supinaionosides A and B: megastigmene glucosides and supinanitrilosides A-F: hydroxynitrile glucosides from the whole plants of *Euphorbia supina* Rafinesque  
Wen-Hu Cai, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka  
*Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 57(08) 840-845 (2009) 査読有

29 Chemical constituents of *Pteris cretica* Linn. (Pteridaceae)  
Liva Harinantenaina, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka  
*Biochemical Systematics and Ecology* 37(02) 133-137 (2009) 査読有

30 Iridoid glucosides, (3R)-oct-1-en-3-ol glycosides and phenylethanoid from the aerial parts of *Caryopteris incana*  
Da-Peng Zhao, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka  
*Journal of Natural Medicines* 63(3) 241-247 (2009) 査読有

31 Three new olefinic acetogenin glycosides from leaves of *Staphylea bumalda*  
Etsuko Sueyoshi, Qian Yu, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka  
*Journal of Natural Medicines* 63(1) 61-64 (2009) 査読有

[学会発表] (計 10 件)

1 日本薬学会第 131 年会 (2011, 静岡)  
3/28-31 発表者 松浪勝義  
アワダン *Melicope triphylla* の成分研究

2 The 9th NRCT-JSPS Joint Seminar, December 8-9, 2010, Thailand  
発表者 松浪勝義  
Absolute stereochemistry of magastigmene glucosides from *Macaranga tanarius*

3 第 49 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (2010, 鳥取) 11/6-7 発表者 松浪勝義

Icariside B5 の絶対立体配置の再検討

4 日本生薬学会第 57 回年会 (2010, 徳島)  
9/24-26 発表者 松浪勝義  
トゲバンレイシ葉部の成分研究

5 第 17 回クロマトグラフィーシンポジウム (2010, 広島) 6/3-5 発表者 松浪勝義  
ワークショップ招待講演  
クロマトグラフィーを駆使した天然物化学—沖縄亜熱帯植物を中心とした化学成分研究—

6 日本薬学会第 130 年会 (2010, 岡山)  
3/28-30 発表者 松浪勝義  
Blumenol C glucoside および byzantionoside B の絶対配置の再検討

7 第 48 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (2009, 徳島)  
11/7-8 発表者 松浪勝義 奨励賞受賞講演  
沖縄亜熱帯植物由来の新規有用化合物探索研究

8 日本生薬学会第 56 回年会 (2009, 京都)  
10/3-4 発表者 松浪勝義 シンポジウム招待講演  
沖縄亜熱帯植物天然物化学の立場から

9 日本薬学会第 129 年会 (2009, 京都)  
3/26-28 発表者 松浪勝義  
ミツバウツギ葉部の新規配糖体成分

[その他]  
ホームページ等  
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/~shoyaku/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
松浪 勝義 (Matsunami Katsuyoshi)  
広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授  
研究者番号：70379890

(2) 研究分担者  
大塚 英昭 (Otsuka Hideaki)  
広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号：00107385

(3) 連携研究者  
田原 栄俊 (Tahara Hidetoshi)  
広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号：00271065