

機関番号：32723
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20590109
 研究課題名（和文）治療と予防効果を合せ持つ低毒性トポイソメラーゼ阻害抗がん薬の開発
 研究課題名（英文）Development of low toxicity topoisomerase inhibitor (anticancer medicine) with treatment and protective efficacy
 研究代表者
 鈴木 啓太郎（SUZUKI KEITAROU）
 横浜薬科大学・薬学部・教授
 研究者番号：10154535

研究成果の概要（和文）：ガロイル基をもつ新規誘導体 TGBA を合成し、ヒトトポイソメラーゼ I 型と II 型に対する阻害活性を測定した。多くの水酸基をもつ TGBA は強い阻害を示した。従来のトポイソメラーゼ阻害薬であるカンプトテシンやエトポシドは、DNA - 酵素切断複合体を形成するが、TGBA は酵素反応の初期段階に作用するため、DNA を切断することなく阻害した。また、TGBA は肺がや脳の癌細胞の増殖を抑制したことから、新しいタイプのトポイソメラーゼ阻害抗がん薬のリ - ド化合物として期待できる。

研究成果の概要（英文）：Tris(galloylamino)benzene (TGBA) derivatives were prepared and their inhibitory activities were measured against human topoisomerase (topo) I and II. TGBA derivatives with many OH group showed strong inhibition against the topo I and II. Unlike camptothecin and etoposide which are the inhibitors, TGBA derivatives directly inhibited the activities of topo I and II in earlier step than the formation of topo-DNA complex, which did not stabilized DNA-topo cleavable complex. In anti cancer effects for various cancer cell lines, TGBA derivatives showed the inhibitory effects of cell growth for brain and lung cancer cell lines. These results suggests that TGBA derivatives are an anticancer drug by topo inhibition of a new type, and could be candidates as lead compounds of anti-brain and anti-lung cancer drugs.

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	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

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、抗がん薬、

トポイソメラーゼ、酵素阻害

1. 研究開始当初の背景

細胞の DNA 代謝にかかわる酵素トポイソメラーゼは増殖の激しいがん細胞に多く存在するため、その阻害薬（カンプトテシンやエ

トポシドなど）は、抗がん薬として治療に使用されている。しかし、トポイソメラーゼを阻害する過程で染色体 DNA 鎖を切断するため強い毒性を示す難点がある。我々がすでに微

生物の培養液から単離したトポイソメラーゼ阻害薬イソオロスタチンが既存の阻害薬と異なり、染色体を切断せずに阻害作用を示す低毒性の阻害薬で、水酸基の付加によって阻害活性が増強することを明らかにしていた。

2. 研究の目的

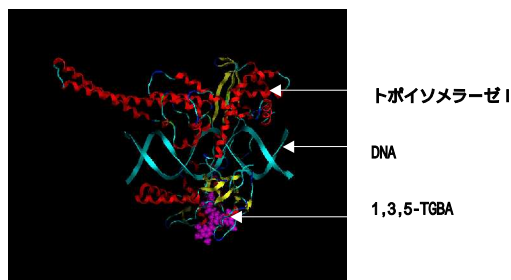
カテキンのようなガロイル基をもつ化合物は強い抗酸化作用があり、細胞内で過剰になった活性酸素を消去し、酸化ストレスから細胞を保護し、発がんの予防効果が知られている。そこで、トポイソメラーゼ阻害を示すイソオロスタチンにガロイル基を結合し、抗がん効果と抗酸化作用を合わせ持つ新しいタイプの医薬品の開発を目指す。

3. 研究の方法

トポイソメラーゼ I 型と II 型 に対する阻害力、DNA 障害性および阻害形式の検討は、トポイソメラーゼと酵素基質 (pBR322) に阻害薬を加え、37 °C、30 分反応後、アガロース電気泳動を行い、DNA の変化量を画像解析ソフト (Analyzer3, ATTO 社) で解析する。さらに、分子結合解析ソフト (MOE) を用いて阻害メカニズムをコンピューター・シミュレーション法で解析する。

4. 研究成果

ガロイル基を付加した新規化合物 (3 種の TGB) は、トポイソメラーゼを強く阻害し、さらに、既知の阻害薬とは異なる阻害形式 (非拮抗阻害) のため、DNA 障害を引き起こさなかった。また、MOE の解析から考えられる阻害薬と酵素 (トポイソメラーゼ) の結合状態を下図に示す。



【考察】

ガロイル基付加化合物は、抗がん薬の新しい基本骨格として期待できる。ガロイル基を付加することで、トポイソメラーゼ阻害活性は増加し、肺がん細胞のアポトーシスによる破壊も確認された。また、酸化ストレスを抑える抗酸化活性も認められたことから、がんの治療ばかりではなく、がんの予防にも役立つ薬となる。今後、この化合物を母核として、高効果な化合物を作り、その抗がん効

果を検討する予定である。

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 1 件)

- 1) Hosono, T., Yokomizo, K., Okawara, T., Hamasaki, A., Okamoto, Y., Otsuka, M., Mukai, R., and Suzuki, K.: Antiviral activities against herpes simplex virus type 1 by HPH derivatives and their structure-activity relationships. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 371-374. (2008).

〔学会発表〕(計 4 件)

- 1) 細野哲司, 野口貴史, 鈴木啓太郎: 低毒性トポイソメラーゼ阻害抗がん薬の開発, 横浜薬科大学シンポジウム, フロント医療 2011, 3 月, 横浜, (2011).
- 2) 野口貴史, 細野哲司, 大川原 正, 大塚雅巳, 鈴木啓太郎: 低毒性トポイソメラーゼ阻害抗がん薬の開発, 第 54 回日本薬学会関東支部大会, 10 月, 東京, (2010).
- 3) 細野哲司, 大川原 正, 大塚雅巳, 鈴木啓太郎: 低毒性トポイソメラーゼ阻害抗がん薬の開発, 日本薬学会第 130 年会, 3 月, 岡山, (2010).
- 4) 藤倉義久, 内山純子, 細野哲司, 鈴木啓太郎, 野口賀津子, 西園 晃, 北村裕和, 立川修二, 伊奈啓輔: 臓器並びに動物固定・保存のためのホルマリン代替液の開発, 第 6 回日本予防医学会学術総会, 11 月, 東京, (2008).

〔図書〕(計 4 件)

- 1) 鈴木啓太郎, 横浜薬科大学, Microbiology First Note, ISBN 978-4-905390-05-3, p.117 (2011)
- 2) 鈴木啓太郎共著, 笹津備規, 大野尚仁 編集, 廣川書店, 新しい微生物学, ISBN 978-4-567-52056-0, p.473(2011).
- 3) 鈴木啓太郎 共著, やさしい微生物学, 分担執筆, 関水久 編集, 廣川書店, ISBN 978-4-567-52210-6, p.135 (2011).
- 4) 鈴木啓太郎共著, 野上靖純, 梶原正宏, 藤井儀夫, 小俣義明, 稲葉二朗, 梶原康宏 編集, 第 96 回薬剤師国家試験新国家試験形式 解答・解説集, 横浜薬科大学, ISBN 978-4-905390-33-6, p. (2011).
- 5) 鈴木啓太郎 共著, 薬学教育研究会編集, CBT 対策と演習シリーズ, 微生物学・免

疫学, 廣川書店, ISBN 978-4-567-71250-7 p.214, (2009).

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 啓太郎 (SUZUKI KEITAROU)
横浜薬科大学・薬学部・教授
研究者番号: 10154535

(2) 研究分担者

細野 哲司 (HOSONO TETSUJI)
横浜薬科大学・薬学部・講師
研究者番号: 20450554

小俣 義明 (OMATA YOSHIAKI)
横浜薬科大学・薬学部・教授
研究者番号: 2026884

大川原 正 (OOKAWARA TADASHI)
熊本保健科学大学・保健科学部・教授
研究者番号: 60040325

(3) 連携研究者: なし