

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 26 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22501041

研究課題名（和文）新規クルクミン誘導体を用いた新しいがん薬物療法の開発

研究課題名（英文）Development of a new cancer chemotherapy by using curcumin analogs

研究代表者

柴田 浩行 (SHIBATA HIROYUKI)

秋田大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50260071

研究成果の概要（和文）：86 種類の新規クルクミンアナログを作成し、抗腫瘍活性が増強されたアナログを複数合成することに成功した。これらは様々な種類のがんに有効で、NF- $\kappa$ B シグナル伝達の阻害活性を示した。また、大腸がん幹細胞の増殖を抑制した。動物モデルにおいても有用性が認められ、新規クルクミンアナログを用いた新たながん化学療法の可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We have developed 86 types of new curcumin analogs, successfully resulting in getting several analogs with higher anti-cancer potential. These analogs are effective for various cancers including colorectal cancer stem cells. They are shown to be NF- $\kappa$ B inhibitors. In animal models, they were also shown to be effective for some cancers such as gastric cancers and colorectal cancer stem cells. These data indicate that new curcumin analogs have some potential to treat cancers.

交付決定額

(金額単位：円)

|         | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2010 年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2011 年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2012 年度 | 500,000   | 150,000 | 650,000   |
| 年度      |           |         |           |
| 年度      |           |         |           |
| 総計      | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学・臨床腫瘍学

キーワード：クルクミン、抗腫瘍活性、NF- $\kappa$ B シグナル伝達阻害、がん幹細胞

## 1. 研究開始当初の背景

分子標的治療は、がんの薬物療法の中心的存在である。これらの分子標的薬剤は抗体、または小分子化合物であり、細胞毒性の強い抗癌剤とは副作用のプロファイルも異なる。スニチニブやソラフェニブなどのマルチキナーゼ阻害剤は、これまで難治性とされた腎が

んや肝臓がんにも有効性を示した。クルクミンには抗腫瘍活性、腫瘍血管阻害活性、転移抑制活性、発がん予防活性を有するマルチターゲット分子標的薬剤である。食用で毒性は殆どないが、生体内での有用性が乏しい。化合物ライブラリーをスクリーニングし、クルクミンの新規誘導体（ディアリルペンタノイド

型、DP型誘導体) がクルクミンを上回る抗腫瘍活性を有することを見いだした。

## 2. 研究の目的

DP型誘導体をリード化合物としてより強力な抗腫瘍薬を作れないかと考えるに至った。

## 3. 研究の方法

1. がん細胞パネルによる抗腫瘍活性の検討
2. がん標的分子の発現に与える影響
3. 抗がん剤との併用
4. 浸潤能、転移能阻害活性の検討
5. 可溶性に関する検討
6. *in vivo*における有効性、毒性の検討。

## 4. 研究成果

1. がん細胞パネルによる抗腫瘍活性の検討

86種類のDP型アナログを作成し、16種類のがん細胞パネルを用いて抗腫瘍活性を調べた。また、新規のDP型アナログはミエローマの増殖を抑え、大腸がんのがん幹細胞の増殖を抑えることが判明した。

2. がん標的分子の発現に与える影響

DP型アナログはKSRPに結合し、c-Mycの制御に関与することが明らかになった。また、IKK $\beta$ を抑制し、NF- $\kappa$ Bシグナル伝達を阻害した。さらにDP型アナログのGO-Y030はSTAT3のリン酸化部位にATPよりも強固に結合する可能性が示唆された。

3. 抗がん剤との併用

新規DP型アナログはミエローマの増殖を抑えるボルテゾミドとの併用効果を示した。

4. 可溶性に関する検討

86種類のDP型アナログについて可溶性を*in silico*で検討した。GO-Y078において可溶性の向上が認められた。

5. *in vivo*における有効性、毒性の検討

胃がん細胞株 GCIY によるがん性腹膜炎モデル、大腸がんのがん幹細胞の皮下移植モデルにおいて *in vivo* における有効性を示した。これらにおいて毒性は許容範囲であった。

## 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 6 件)

1. Yamakoshi, H, Kanoh, N, **Kudo, C**, Sato, A, Ueda, K, Muroi, M, Kon, S, Satake, M, Ohori, O, Ishioka, C, Oshima, Y, Osada, H, Chiba, N, Shibata H, Iwabuchi, Y. KSRP/FUBP2 is a binding protein of GO-Y086, a cytotoxic curcumin analogue. ACS Medicinal Chemistry Letters, 2010, 1(6):273-276.
2. Sato, A., Kudo, C., Yamakoshi, H., Uehara, Y., Ohori, H., Ishioka, C., Iwabuchi, Y., Shibata H. The curcumin analog GO-Y030 is a novel inhibitor of IKK $\beta$  that suppresses NF- $\kappa$ B signaling and induces apoptosis. Cancer Science, 2011, 102(5):1045-1051.
3. Lin L, Liu Y, Li H, Li P-K, Shibata H, Iwabuchi Y, Lin J. Targeting colon cancer stem cells using a new curcumin analogue, GO-Y030. Br J Cancer. 2011, 105, 212-220.
4. Kudo C, Yamakoshi H, Sato A, Nanjo H, Ohori H, Ishioka C, Iwabuchi Y, Shibata H. Synthesis of 86 species of 1,5-diaryl-3-oxo-1,4-pentadienes analogs of curcumin can yield a good lead in vivo. BMC Pharmacology. 2011 May 28;11:4.
5. Kudo C, Yamakoshi H, Sato A, Ohori H, Ishioka C, Iwabuchi Y, Shibata H. Novel curcumin analogs, GO-Y030 and GO-Y078, are multi-targeted agents for multiple myeloma with enhanced abilities. Anticancer Research, 2011 Nov;31(11):3719-3726.
6. Kanai M, Otsuka Y, Otsuka K, Sato M, Nishimura T, Mori Y, Kawaguchi M, Hatano E, Kodama Y, Matsumoto S, Murakami Y, Imaizumi A, Chiba T, Nishihira J, Shibata H. A Phase I study investigating the safety and pharmacokinetics of highly bioavailable curcumin (Theracurmin) in cancer patients. Cancer Chemotherapy and Pharmacology (*in press*)

[学会発表] (計 7 件)

1. 第 14 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2010 年, 近藤久恵, 室井 誠, 山越博幸, 叶 直樹, 柴田浩行, 岩渕好治, 長田 裕之

- 2D-DIGE を用いたプロテオーム解析によるクルクミンの標的分子同定
2. 第 69 回日本癌学会学術総会, 2010 年  
Kudo, C., Yamakoshi, H., Sato, A., Ohori, H., Ishioka, C., Iwabuchi, Y., Shibata, H.  
Novel curcumin analogs have anti-tumor potentials against myeloma cells through the suppression of IRF4/MUM1 function.
  3. 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011 年.  
柴田浩行, 栗山正, 大塚和令, 岩渕好治, 田中正光. 新規クルクミン誘導体の血管新生阻害活性
  4. 第 10 回国際バイオ EXPO バイオアカデミックフォーラム～大学・国公立研究所による研究成果発表フォーラム～, 2011 年. 柴田浩行. 新規クルクミン誘導体によるがん薬物療法の開発
  5. 第 16 回日本がん分子標的治療学会, 2012 年. 杉山俊輔, 角道祐一, 岩渕好治, 石岡千加史, 柴田浩行. 新規クルクミン類縁体の血管新生阻害効果の可能性
  6. 第 11 回国際バイオ EXPO バイオアカデミックフォーラム～大学・国公立研究所による研究成果発表フォーラム～ 2012 年. 柴田浩行. クルクミンアナログ(第2弾)抗がん幹細胞活性と抗トリオパノソーマ活性
  7. GAP Annual Conference, 2012, Norway  
Kanai, M., Imaizumi, A., Otsuka, Y., Matsumoto, S., Chiba, T., Nishihira, J., Shibata, H. Phase I study of nanoparticle curcumin, a potential anti-cancer agents with improved bioavailability, for patients with cancer who failed standard chemotherapy.
  8. 第 16 回日本がん分子標的治療学会, 2012 年. 杉山俊輔, 角道祐一, 岩渕好治, 石岡千加史, 柴田浩行. 新規クルクミン類縁体の血管新生阻害効果の可能性
  9. 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2012 年. 金井雅史, 森由希子, 西村貴文, 松本繁巳, 柳原一弘, 千葉勉, 波多野悦朗, 川口義弥, 児玉裕三, 西平順, 大塚和令, 柴田浩行. ゲムシタビンに抵抗性となった膵癌・胆道癌患者に対するナノ化クルクミン療法の第 I 相臨床試験
  10. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012.  
柴田浩行, 岩渕好治, 大塚和令, 今井源. 新規クルクミン誘導体による大腸がん幹細胞増殖抑制効果
- [図書] (計 1 件)
1. Shibata H, Iwabuchi Y. Challenges in Establishing Potent Cancer Chemotherapy using Newly Synthesized 1,5-Diaryl-3-Oxo-1,4-Pentadiene Analogs of Curcumin. Curcumin: Biosynthesis, Medicinal Uses and Health Benefits, Nova Science Publishers (NY, U. S. A.) (2012 june, Inc. 177-191)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 0 件)  
○取得状況 (計 2 件)
1. 名称: ビス (アリアルメチリデン) アセトン化合物、抗癌剤、発癌予防剤、Ki-Ras、ErbB2、c-Myc 及び CyclinD1 の発現抑制剤、 $\beta$ -カテニン分解剤並びに p53 の発現増強剤  
発明者: 柴田 浩行, 岩渕 好治, 大塚 久詔, 山越 博幸, 角道 祐一  
権利者: 国立大学法人東北大学  
種類: 物の発明  
番号: 第 5050206 号  
取得年月日: 2012 年 8 月 3 日  
国内外の別: 日本
  2. 名称: BIS (ARYLMETHYLIDENE) ACETONE COMPOUND, ANTI-CANCER AGENT, CARCINOGENESIS-PREVENTIVE AGENT, INHIBITOR OF EXPRESSION OF KI-RAS, ERBB2, C-MYC AND CYCLINE D1,  $\beta$ -CATENIN-DEGRADATING AGENT, P53 EXPRESSION ENHANCER  
発明者: Hiroyuki Shibata, Yoshiharu Iwabuchi, Hisatsugu Ohori, Hiroyuki Yamakoshi, Yuichi Kakudo  
権利者: National University Corporation Tohoku University  
種類:

番号：8, 178, 727  
取得年月日：2012年5月15日  
国内外の別：US

〔その他〕

ホームページ等

1. 秋田大学大学院臨床腫瘍学講座

<http://www.med.akita-u.ac.jp/~medonco/>

2. 文部科学省科学研究費新学術領域研究

がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動

[http://ganshien.umin.jp/public/research](http://ganshien.umin.jp/public/research/spotlight/shibata/index.html)

[/spotlight/shibata/index.html](http://ganshien.umin.jp/public/research/spotlight/shibata/index.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

柴田 浩行 (SHIBATA HIROYUKI)

秋田大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50260071

### (2) 研究分担者

岩渕 好治 (IWABUCHI YOSHIHARU)

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：20211766

上原 芳彦 (UEHARA YOSHIHIKO)

東北大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：30223499

大堀 久詔 (OHORI HISATSUGU)

東北大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30431555

### (3) 連携研究者

なし