

天然物から創薬に向けて

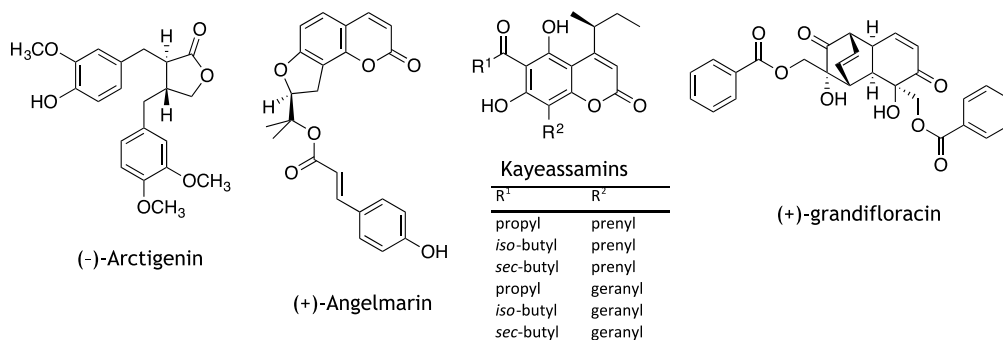
富山大学先端ライフサイエンス拠点
特命助教 Suresh Awale

古来、世界各地において植物が薬用資源として利用されてきた。何世紀もの長き間にわたって患者へ実際に投与するという経験を通じて、我々人間は植物の薬理効果について知識を得てきた。このように見出された民俗薬の知識は世界各地で代々伝わり、またそれぞれの伝統薬体系として発展に寄与してきた。これらは臨床経験・伝統医薬学的な知識として蓄積され、そのようにして先人から受け継がれてきた財産は現代の創薬において資源として利用されることが期待される。

特に、薬用植物は抗がん剤の有望な創薬資源となっている。今日がんの治療に用いられている処方薬 121 種のうち 90 種は薬用植物由来で、およそ 74% は民間伝承からの研究によってもたらされたものである。Camptothecin および paclitaxel (Taxol®) はよく知られた命を救う薬で、それぞれ植物のキジュ (カンレンボク *Camptotheca acuminata*) およびタイヘイヨウイチイ (*Taxus brevifolia*) から得られた成分であり、生薬からの抗がん剤探索においてこれらは歴史的に重要な発見となっている。

全世界でがんは主な死因となっている。最近の WHO からの発表によれば、2008 年に世界で 760 万人、一日当たり約 2 万人ががんのために死亡しており、さらに 2030 年には 2,600 万人が患者として新たに診断され、また 1,300 万人が死亡すると予想されている。様々ながんの中で、膵臓がんは最も侵襲性の疾患であり、その 5 年生存率は最低である。ほとんど全ての膵臓がん患者は速やかに転移を起し、診断後間もなく死に至る。Paclitaxel や doxorubicin, cisplatin, camptothecin などの既存の化学療法薬に対し強い耐性を示す。現在、進行した転移性の膵臓がんの標準治療薬として gemcitabine が用いられているが、わずかな QOL の改善と生存にしか結びついていない。したがって、効果的な化学療法薬の探索が直ちに求められている。

膵臓がんは乏血性で、微小環境では低グルコース、低酸素、その他栄養飢餓といったストレスに常に曝されている。しかしながら、ヒト膵臓がん由来の PANC-1、AsPC-1、BxPC-1、KP-1 のようながん細胞株は、このような厳しい生育環境の中で顕著な耐性を示し、完全に栄養が欠如した中でも長らく生き延びることが出来る。したがって、栄養飢餓に対する耐性を克服できる薬剤の開発は新たな抗がん剤創薬の戦略となると考えられる。この仮説に取り組むため、我々は新規スクリーニング戦略 **antiausterity strategy** を展開し、漢方薬やアーユルヴェーダ、その他民俗薬で用いられる薬用植物のスクリーニングを開始した。



2005年に開始し、直ちに天然薬物由来の新規 antiausterity agent を数多く発見するに至った。ブチロラクトン型リグナンの arctigenin は最初に見出した漢方生薬由来の antiausterity agent で、強力かつ選択的な細胞毒性を示す。低栄養条件に選択的に 1 μM の濃度で PANC-1 細胞を 100% 死滅させる。さらに、マウス異種移植モデルを利用した in vivo 実験では PANC-1 細胞の増殖を強力に抑えた。Arctigenin を含有するゴボウシ (*Arctium lappa* = ゴボウの種子) エキス製剤は、アカデミア発で最初の抗がん剤であり、ヒトでの臨床試験が実施されている。現在、第二相試験が国立がん研究センター病院等で進められている。

新規クマリン化合物 angelmarin は漢方生薬の植物シシウド *Angelica pubescens* から単離し、 PC_{100} 値が 0.03 μM と最も強力な化合物である。このユニークな構造を有する antiausterity agent の全合成はそれぞれ別々の数グループから報告されている。ミャンマーに見出される常緑樹 *Kayea assamica* からは 18 のクマリン化合物を得ており、うち 5 化合物は PANC-1 に対し PC_{100} 値が 1 μM という興味深い選択的細胞毒性を示した。その他にも antiausterity 活性を示す多くのフラバノンやフラバンを *Bosenbergia pandurata* や *Soymida febrifuga*、松脂、複数の産地において採取されたプロポリスから単離している。最近、我々はタイ産薬用植物 *Uvaria dac* より強力な antiausterity agent である (+)-grandifloracin を見出した。この他にも新規の 14 化合物を合わせて単離・構造決定している。

講演では、antiausterity strategy に基づく薬用植物からの抗がん剤創薬の概要とこれまでのこの分野における最新の進展について論じる予定である。

References

1. Awale S., Ueda J., et al. (2012). "Antiausterity agents from *Uvaria dac* and their preferential cytotoxic activity against human pancreatic cancer cell lines in a nutrient-deprived condition" *J. Nat. Prod.*, 75, 1177-1183.
2. Awale S., Linn T.Z., et al. (2011). "Identification of chrysoplenetin from *Vitex negundo* as a potential cytotoxic agent against PANC-1 and a panel of 39 human cancer cell lines (JFCR-39)" *Phytother. Res.*, 25, 1770-1775.
3. Awale S., Miyamoto T., et al. (2009). "Cytotoxic constituents *Soymida febrifuga* from Myanmar" *J. Nat. Prod.*, 72, 1631-1636.
4. Win N.N., Awale S., et al. (2008). "Novel anticancer agents, kayeassamins C-I from the flower of *Kayea assamica* of Myanmar" *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 8653-8660.
5. Win N.N., Awale S., et al. (2008). "Novel anticancer agents, kayeassamins A and B from the flower of *Kayea assamica* of Myanmar" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 4688-4691.
6. Awale S., Feng L., et al. (2008). "Constituents of Brazilian red propolis and their preferential cytotoxic activity against human pancreatic PANC-1 cancer cell line under nutrient deprived condition" *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 181-189.
7. Win N. N., Awale S., et al. (2007). "Bioactive secondary metabolites from *Boesenbergia pandurata* of Myanmar and their preferential cytotoxicity against human pancreatic cancer PANC-1 cell line under nutrient deprived condition" *J. Nat. Prod.*, 70, 1582-1587.
8. Awale S., Nakashima E. M. N., et al. (2006). "Angelmarin, a novel anticancer agent able to eliminate the tolerance of cancer cells to nutrition starvation" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 581-583.
9. Awale S., Lu J., et al. (2006). "Identification of arctigenin as an anti-tumor agent having activity to eliminate cancer cell's tolerance to nutrient starvation" *Cancer Res.*, 66, 1751-1753.

略歴

Awale Suresh

富山大学 テニユアトラック特命助教

Assistant Professor (Tenure-Track), University of Toyama

学歴

2003年 3月 富山医科薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程修了

1993年 10月 Tribhuvan 大学大学院 Central Department of Chemistry 修士課程修了

1991年 10月 Tribhuvan 大学 Amrit Science Campus 卒業

職歴

2011 富山発先端ライフサイエンス若手育成拠点プログラム特命助教 (テニユアトラック教員)

2004 富山医科薬科大学 和漢医薬学総合研究所 助教

2003 富山医科薬科大学 和漢医薬学総合研究所 博士研究員

1995 Assistant Lecturer (Tribhuvan 大学 Central Department of Chemistry)

1995 Assistant Lecturer (Tribhuvan 大学 Amrit Science Campus)

1994 Research Associate (Tribhuvan 大学 Central Department of Chemistry)