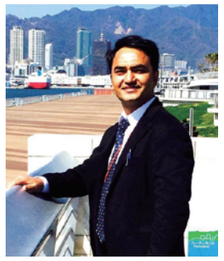


# 伝統的知識や伝統薬物を新たな膵臓がん治療薬の開発に繋げたい

富山大学
和漢医薬学総合研究所
天然薬物開発分野
Suresh Awale 准教授

研究概要：
本分野では、主として、腫瘍微小環境におけるがん細胞の特性（例、栄養飢餓に対する耐性など）を標的とする天然抗がん物質の探索を目的として研究を行なっている。

## 伝統的な医学知識と現代先端科学技術を繋げ、天然薬物資源から新たながん治療薬を開発する

がん細胞は一般的に無秩序かつ急速に増殖するが、腫瘍血管系は脆弱で不規則に形成されるため栄養や酸素の欠乏した環境に曝されることになる。しかしながら、がん細胞は低栄養・低酸素といった極限状態に置かれると、エネルギー代謝を変えることによって生存するという特有の耐性機構を示している。特に、PANC-1のようなヒト膵臓がん細胞はこのような耐性を獲得しており、低栄養・低酸素といった厳しい環境下においても長期間の生存が可能となっている。したがって、がん細胞の栄養飢餓耐性を解除する化合物（anti-austerity agent、抗緊縮薬）は抗がん剤探索の新たな目標物であると考えられる。

これまで膵臓がんに対する有効な治療薬はなく、従来の抗がん剤に対しては耐性を示している。ほとんどの膵臓がん患者は診断された後速やかに転移を起こし、短期間で死に至る。膵臓がんは現在、生存期間中央値が6ヶ月未満、5年生存率が他のがんと比べて最も低い（5.5%）であり、がん関連死の原因として4位を占めている。従って、がん細胞の栄養飢餓耐性を標的とする天然抗がん物質を見つけ出すことは我々の重要な研究目標の一つである。この目標を達成するために、我々は積極的に以下の研究を実施している。

### I）天然薬用資源の膵臓がん細胞に対する抗がん活性のスクリーニング

和漢生薬、アーユルヴェーダ生薬など各地で伝統薬として用いられる薬用資源について、栄養飢餓状態におけるヒト膵臓がん細胞PANC-1に対する抗がん活性のスクリーニングを行う。

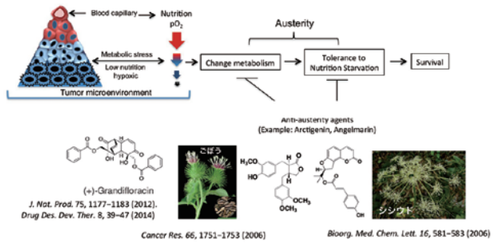
### II）生理活性を指標とした新規抗がん候補物質の探索

がん細胞栄養飢餓耐性を解除する活性を有する生薬について、活性を指標に各種最先端的なクロマトグラフィ（例：シリカゲル、ODS、高性能TLC、MPLC、HPLCなど）による成分の分離・精製を行い、分光学的データ（例、NMR、MS、UV、IR、CDなど）に基づく成分の構造決定を行う。リード化合物については、他のヒト膵臓がん細胞（例：MIA Paca-2、KLM-1、NOR-P1、Capan-1、PSN-1など）からなる細胞パネルでの評価も行うとともに、活性成分についての構造活性相関や機能性構造についての研究も実施する。有望な候補物質は、ヒト膵臓がんのマウスモデルを用いたin vivoでの抗腫瘍活性効果の評価を行う。

### III）定量的メタボローム解析による抗がん剤の作用機序の解明

がん細胞におけるタンパク質の発現や作用についてはよく研究されている一方、がん細胞の代謝物（例：有機酸、アミノ酸、糖類、脂質など）はあまり注目されていない。栄養飢餓耐性を有するがん細胞においては通常とは異なるエネルギー代謝が行われていると推察されるため、細胞内の低分子を含めたがん細胞代謝物の網羅的な分析はanti-austerity agentの作用機序の解明に有用であると考える。従って、我々は、がん細胞の生存に関与する主要なタンパク質の研究を行うとともに、FT-NMR及びFT-MSを用い、定量的なメタボローム解析も実施している。

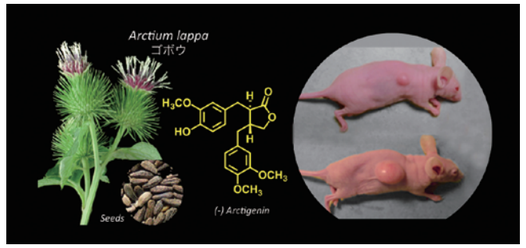
我々は、現代の先端科学技術を用いた研究により、伝統医学知識や薬用植物が新たな抗がん剤、特に有効な治療法がない膵臓がんに対する治療薬の開発の手掛かりとなることを確信している。

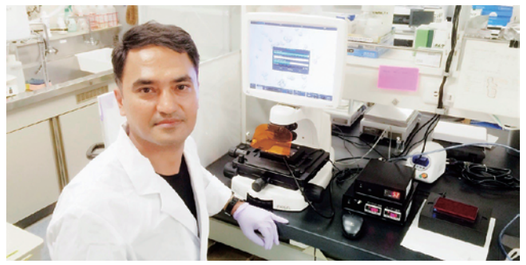



## Arctigeninの発見経緯について

2004年から、私の研究グループは新規抗緊縮戦略に基づくスクリーニング方法を用い、広い且つ異なる起源を持つ薬用植物のヒト膵臓癌細胞株に対する選択的な細胞毒性をスクリーニング研究が開始した。長年にわたって、我々は日本漢方薬に使用される500種の薬用植物に対するスクリーニングを完了した。そのスクリーニングから、我々はブチロラクトンリグナンアルクチゲニン（Arctigenin）という化合物を分離し、該化合物は栄養飢餓条件下数種のヒト膵臓癌細胞株に対する選択的な細胞毒性を示す、但し通常栄養条件下その毒性を示ないことを発見した。漢方由来且つヒト膵臓癌細胞株に選択的な細胞毒性を示す化合物の発見は初めてであった。Arctigeninは1μMの微濃度でも栄養飢餓条件下の膵臓癌細胞を選択的に100%殺すことができる。

Arctigeninが膵臓癌の生存を阻害する作用機序の一つは強力なPKB/Akt経路の阻害である。PKB/Aktは必須の細胞生存経路で、栄養飢餓・低酸素といった様々なストレス下で活性化される。セリン／スレオニンキナーゼであるAktは大多数のヒト膵臓癌細胞株において構成的に活性化されており、不均一な腫瘍微小環境での癌細胞の生存の原因で、化学療法や放射線療法に対する耐性を与えている。Aktは極限の低栄養状態にある膵臓癌細胞では過剰発現が認められる。Aktの発現増加は、厳しい乏血性の腫瘍微小環境で癌細胞が生存・増殖できるausterityマーカーの一つである。したがって、Akt経路を阻害できれば、癌患者の治療に価値あるものと考えられる。最近の多くの研究では癌幹細胞もAkt阻害剤に選択的な感受性がある。したがって、最近見出された強力なAkt阻害活性を有する多くの天然物について癌幹細胞に対する効果を研究することは価値がある。



更に、異種移植モデルでのin vivo実験を行い、結果として、Arctigeninは膵臓腫瘍の増殖を強力的に抑制し、優れた安全性プロファイルを示した。このエキサイティングな発見より、Arctigeninは抗膵臓癌剤として選ばれ、国立がんセンター東病院にてヒト臨床試験を行った。Arctigeninを大量に含有するゴボウ種子抽出物はGMP基準で調製され、3つのグループに3つの異なる用量レベルでゲムシタビン難治性の膵臓癌患者に経口投与した。結果として、Arctigeninは膵臓癌患者に対して優れた臨床効果と生存率を示し、非常に有望な抗膵臓癌剤であることを確認できた（未公表データ）。間違いなく、ゴボウ種子から発見したArctigeninは、漢方生薬由来物として有望な抗膵臓癌剤に期待され、抗がん剤としてヒト臨床試験まで成功できたのは学界では初例である。現在、初期の第II相臨床試験は日本の国立がんセンター中央病院で完了しており、更なる発展が続くことになる。

【参考文献】
1. Awale S. et al. (2014). (+)-Grandifloracin, a novel Antiausterity Agent, Induces Autophagic PANC-1 Pancreatic Cancer Cell Death. Drug Des. Dev. Ther. 8, 39-47.
2. Awale S. et al. (2014). Geranyl dihydrochalcones from Artocarpus altilis and their antiausteric activity. Planta Med. 80, 193-200.
3. Awale S. et al. (2014). Discovery of 2-pyridineformamide thiosemicarbazones as potent antiausterity agents. Bioorg. Med. Chem. Lett. 24, 458-461.
4. Awale S. et al. (2014). Antiausterity Activity of Arctigenin Enantiomers: Importance of (2R,3R)-Absolute Configuration. Nat. Prod. Commun. 9, 79-82.
5. Awale S., 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.
6. Awale S., 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.
7. Awale S., et al. (2009). "Cytotoxic constituents Soymida febrifuga from Myanmar" J. Nat. Prod., 72, 1631-1636.
8. Awale S., 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.
9. 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.
10. 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.

著者：Suresh Awale（スレス アワレ）
富山大学 和漢医薬学総合研究所 天然薬物開発分野　准教授

略歴
2015年　富山大学 和漢医薬学総合研究所 准教授
2011年　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（テニュアトラック教員）
2004年　富山医科薬科大学 和漢医薬学総合研究所 助教
2003年　富山医科薬科大学 和漢医薬学総合研究所 博士研究員
1995年　Assistant Lecturer (Tribhuvan 大学　Central Department of Chemistry)
1995年　Assistant Lecturer (Tribhuvan 大学　Amrit Science Campus)
1994年　Research Associate (Tribhuvan 大学　Central Department of Chemistry)

研究室の学術活動
http://sureshawale.weebly.com

研究のキーワード
天然薬物、創薬開発研究、伝統医学、漢方薬、天然産物化学、核磁気共鳴(NMR)、フーリエ変換質量分析法（FT-MS)、構造解明、ライフサイエンス、がん研究、Antiausterity戦略、作用機序、化学生物学、がんメタボロミクス、バイオマーカーの探索