

アジア・アフリカ学術基盤形成事業
「亜熱帯生物由来天然物を創薬シードとする医薬品開発研究」

齋藤直樹,* 森田隆司

**JSPS Asia and Africa Scientific Platform Program
Development for the Medicinal Chemistry Based on Biologically Active Natural
Products in the Subtropical Zone**

Naoki SAITO* and Takashi MORITA

*Division of Asia & Africa Center for the Drug Discovery, Meiji Pharmaceutical University,
2-522-1 Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588, Japan*

(Received December 11, 2008)

In 2005, the independent administrative institution the “Japan Society for the Promotion of Sciences (JSPS)” initiated the “Asia and Africa Science Platform Program”, which is a new project aimed to create high potential research hubs in selected fields within the Asian and African region, while fostering the next generation of leading researchers. Another goal is to establish sustainable collaborative relationships among universities and research institutes in Japan and other Asian and African countries. In this project, we consider natural sources existing in partner countries to be the most important factor in the production of medicine. We will search for target compounds and analyze their structures by screening biologically active natural products. Additionally, we will design functional molecules and create process for retrieving a large supply of target compounds based on a bioprospecting strategy. Thailand, Indonesia, and India share the vision of enhancing collaborative efforts. By conducting this research, we will focus on academic research that is necessary for the development of the pharmaceutical and medical products industry in partner countries. There are four selected research topics as follows: 1) Development of New Antitumor Agents based on Marine Natural Products; 2) Development of New Anticoagulants and Anti-VEGF; 3) Molecular Epidemiological Investigation of Emerging Infectious Diseases and Development of Novel Diagnosis and Therapeutic Agents; and 4) Medicinal Chemistry on Biologically Active Natural Products from the Traditional Condiments and Medicines. The exchanges might take the form of joint research seminars. The first Medicinal Chemistry Seminar of the AA Scientific Platform Program was co-organized with the 23th Annual Research Conference on Pharmaceutical Sciences, Thailand at Chulalongkorn University, Bangkok, on December 14–15, 2006. The 2nd JSPS seminar was co-organized with the 1st Bioactive Natural Products from Marine Organisms and Endophytic Fungi (BNPME) seminar and held in Phuket, Thailand between October 25–28, 2007. The JSPS 3rd Medicinal Chemistry Seminar of the Asia/Africa Scientific Platform Program was co-organized with The 2nd International Seminar of MPU-AACDD in Tokyo on January 14–15, 2009.

Key words—natural product; Asia and African (AA) scientific platform program; medicinal chemistry

1. はじめに

独日本学術振興会 (JSPS) は 2005 年度から新事業として「アジア・アフリカ学術基盤形成事業」を立ち上げた。本事業はアジア・アフリカ地域における諸課題の解決に資するため、わが国の研究機関が主導的役割を果たし、アジア・アフリカ諸国の研究

拠点機関との持続的な協力関係を構築することにより、当該分野における中核的研究拠点の構築とともに若手研究者の育成を目指すものである。

さて、亜熱帯に属するアジア・アフリカ地域は、1年を通して温暖な気候と豊富な水など自然が生み出すエネルギーに恵まれ、多種類の動植物が陸や海に自生しており、その一部は食料や医薬品など恒常的な生活の維持に利用されている。しかしながら、石油埋蔵国や近代産業技術が急成長している一部の国を除く国々では、国益としての外貨の獲得を農漁業や観光事業に頼らざるを得ない状況にある。一

明治薬科大学アジア・アフリカ創薬研究センター
(〒204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1)

*e-mail: naoki@my-pharm.ac.jp

本総説は、日本薬学会第128年会シンポジウム S39 で発表したものを中心に記述したものである。

方、わが国をはじめ先進諸国の経済的支援により、情報関連機材など最新の設備が整備され、いくつかの近代産業が急速に発展している。しかし残念ながら、自国の将来を担う優秀な人材の育成にはかならずしもつながっていない。そこで、JSPS アジア・アフリカ学術基盤形成事業の1つとして、われわれはアジア圏亜熱帯性気候の国々に生息する様々な生物資源を創薬シードと位置付け、相手国拠点大学・研究機関の研究協力者とともに、亜熱帯生物が生産する生物活性天然物に関する国際共同事業を2006年から開始した。ここでは、われわれの3年間の事業経過に研究成果の一部を交えながら紹介したい。

2. 交流目標

相手国に生息する貴重な生物資源が生産する天然物を創薬シードと位置付け、がん、血栓、感染症などの疾患を中心にして有効な生物活性天然物の探索、単離・構造解析、及びそれらの効果発現機序を体内タンパク質や受容体との相互作用のしくみの面から解明することを目的とした4つの研究課題を立案した。

1) 海洋生物由来新規制がん剤の創製：新規制がん剤のシードとして海綿やホヤなどの海洋生物に求め、これらの生物が生産するアルカロイドに関する創薬研究を展開する。

2) ヘビ毒由来抗血液凝固剤及び抗VEGE因子の創製：機能性分子の1つとして注目されるヘビ毒由来のタンパク質を神経刺激物質や抗血液凝固性物質と位置付け、含有生体高分子の構造や機能解析を行う。

3) エマージング感染症の分子疫学と制圧に向けての新規診断・治療薬の開発：亜熱帯諸国に蔓延するエマージング真菌感染症の起因菌のゲノム解析から、薬剤耐性及び病原因子関連遺伝子あるいは株特異的遺伝子領域を見い出すことにより高精度な遺伝子診断薬や治療薬の開発を行う。

4) 香辛料や伝承薬を基盤とする創薬シード化合物の探索：薬食同源の立場から様々な疾患に対する予防効果が期待される香辛料や相手国で使用されている伝承薬を創薬シードと位置付け、神経幹細胞の増殖活性、脳血管新生活性、並びにチロシンキナーゼ機能阻害活性を指標とする成分検索を展開し、科学的根拠を基盤とした適切な評価により創薬開発候補化合物の選定を行う。

この事業期間は3年であり、その最終到達目標は、それぞれの国における生物資源の医薬品としての有効活用と高度な技能を持つ優秀な人材の育成である。

3. 事業組織

本事業は、明治薬科大学が日本側拠点機関であり、3つの海外拠点機関とともに組織した。さらに、それぞれの拠点機関にはいくつかの協力機関を組織し、共同研究を効率よく実施するように十分に配慮した。事業組織の年度別動向をTable 1にまとめた。海外拠点機関はタイ王国のチュラロンコーン大学薬学部、インドネシアのバンドン工科大学理学部、及びインドのマイソール大学理学部であり、中でもチュラロンコーン大学薬学部と明治薬科大学は2000年9月1日に学部間協定を締結し、国際共同研究の効果的な実施体制を整備していた。

4. 事業展開における基本方針

4つの研究課題について、相手国側コーディネーターと研究実施計画について詳細な討議ののち、具体的に研究を実施する若手研究者及び大学院博士課程の学生を選定し、3年の事業期間内に3ヵ月以内数回に渡り日本に招聘し、それぞれの研究課題の日本側代表者の指導の下に、日本側事業メンバー及び大学院生とともに創薬研究を具体的に展開した。一方、それぞれの相手国では、研究素材である生物資源の調査・探索を行い、創薬リード化合物の単離、構造解析を実施した。それぞれの研究成果を定期的に報告し、研究の進展状況や解決すべき問題の確認を行い、必要に応じて実施計画を修正した。さらに、四半期毎に交流実績の報告と年度毎の実施計画書と実施報告書を作成し、JSPS事務局に提出する。これらの内容はJSPSのホームページ (<http://www.jsps.go.jp/j-bilat/acore/index.html>) 及び明治薬科大学ホームページ内のアジア・アフリカ創薬研究センター (<http://www.my-pharm.ac.jp/AACDD/top.html>) に掲載し、定期的に公開した。なお、招聘した研究者や大学院生には、本事業が終了後、それぞれの国において次世代をリードするリーダーとして活躍できるように、有機合成や生化学の高度な知識や技能を効果的に修得できるように配慮した。なお、本事業で取り上げた生物資源をそれぞれの国における貴重な財産と位置付け、生物多様性条約の厳守と知的財産の共有化を目指した。

Table 1. Results of the Number of Exchange Researchers

国	機関	2006年度	2007年度	2008年度	事業参加 延べ人数	
日本	明治薬科大学 (AACDD センタ)	拠点	○	○	○	42
	千葉大学大学院薬学研究院	協力	○	○	○	3
	千葉大学真菌医学研究センター	協力	○	○	○	3
	勲乙卯研究所	協力	○	○	○	3
	名古屋大学博物館	協力	○	×	×	1
	北海道大学大学院理学研究科	協力	×	○	×	1
	東京大学大学院薬学系研究科	協力	×	×	○	1
	その他協力研究者		×	○	×	1
タイ王国	チュラロンコーン大学薬学部	拠点	○	○	○	38
	コンケン大学薬学部	協力	○	○	○	6
	タイ国立衛生研究所	協力	○	○	○	7
	チュラボン工科大学	協力	○	○	○	3
	マヒドン大学薬学部	協力	×	○	○	4
	スリナクハリンウィロ大学薬学部	協力	×	○	○	2
	その他協力研究者		×	○	○	2
インドネシア	バンドン工科大学理学部	拠点	○	○	○	26
	ジャカルタ州立大学理学部	協力	×	○	○	2
	ランパン大学理学部	協力	×	×	○	1
	その他協力研究者*		○	○	○	5
インド	マイソール大学理学部	拠点	○	○	○	29
	デズファ大学	協力	○	○	×	2
	微生物工学研究所	協力	○	○	○	3
	国立海洋資源研究所	協力	○	○	○	3
	インド化学工学研究所	協力	○	○	×	2
	インド農学研究所	協力	○	○	×	2
	全インド医科学研究所	協力	×	○	○	10
	国立薬学教育研究所	協力	×	×	○	2
	その他協力研究者		×	×	×	0

* シンガポール国立大学・理学部 (シンガポール), サントトーマス大学・理学部 (フィリピン).

5. 交流実績

セミナーの開催に係わる派遣・招聘を含む本事業の年度別交流実績 (延べ交流人数/延べ滞在日数) を Table 2 にまとめた。日本から相手国に派遣した場合、1人当たりの平均滞在日数は 5.36 日であるのに対して、招聘した場合の平均滞在日数は 20.65 日であり、約 4 倍の差がある。これは、日本からの派遣は研究打ち合わせ、討議、セミナーの参加に限られるのに対して、相手国からの招聘は若手研究者や大学院生の実験遂行が主な目的であるためである。この結果から、3年間の事業期間内にタイ、インドネシアとの交流はほぼ予定通りに実施することができたと判断できる。しかしながら、マイソール大学を拠点機関とする交流は、相手側コーディネーターの本事業に対する理解が不十分であったことや

インターネットなど情報伝達システムの不備などが重なりかならずしも期待した研究計画を達成することはできなかった。そこで、新たなインド側協力機関を探索したところ、ニューデリーの全インド医科学研究所を見出すことに成功した。

6. 国際セミナーの開催

本事業では、共同研究とともに学術会合 (セミナー) を効果的に組み合わせる実施することが望まれている。そこで本事業メンバーを中心として日本学術振興会アジア・アフリカ創薬基盤形成セミナーを毎年、開催した。

第1回セミナーは 2006 年 12 月 14-15 日にタイ薬学会第 23 回年会とジョイントしてバンコクで開催された。日本側参加者数は 11 名であり、インドネシア、インド、シンガポールそれぞれ 2 名、及びフ

Table 2. Number of the Exchange Researchers (persons/days)

	2006 年度	2007 年度	2008 年度	計
派遣				
タイ	6/30	8/44	0/0	14/74
インドネシア	3/16	1/5	1/4	5/25
インド	1/7	2/10	1/6	4/23
計	10/53	11/59	2/10	23/122
招聘				
タイ→日本	5/150	5/139	5/106	15/395
タイ→インドネシア	0/0	0/0	1/8	1/8
インドネシア→日本	2/81	2/120	7/206	11/407
インドネシア→タイ	4/16	4/16	0/0	8/32
フィリピン→タイ	0/0	1/4	0/0	1/4
フィリピン→日本	0/0	0/0	1/5	1/5
インド→日本	1/65	2/12	3/15	6/92
インド→タイ	1/4	2/8	0/0	3/12
計	13/316	16/299	17/340	46/955

延べ人数/延べ滞在日数.

ィリピン1名を含み、総参加者数は151名であった。学術発表は招待講演(3演題)、口頭発表(10演題)、及びポスター発表(150演題)であったが、ポスター発表者の中から若手研究者あるいは大学院生12名を選抜して5分間の口頭発表付きポスタープレゼンテーションを実施した。これはタイ国では初めての試みである。さらに、組織委員会による審査を経て、ポスター発表の中からポスター優秀賞(14演題)を選び表彰した。本セミナーはこのような企画を含み若手研究者や大学院生に対して大きな刺激を与えることができた。

第2回セミナーは2007年10月25-28日に海洋生物及び寄生菌より得られる生物活性天然物化学第1回セミナーとジョイントしてタイ国プーケット島南東に位置するパンワ岬で開催された。この地は本事業の研究課題1における重要な生物資源である群体ホヤ *Ecteinascidia thurstoni* Herdmann 1890の生息地である。日本側参加者数は14名であり、インドネシア4名、インド2名、フィリピン2名、シンガポール1名とタイ側から60名が参加した。本セミナーでは基調講演(1演題)、招待講演(4演題)、口頭発表(11演題)とポスター発表(45演題;うち21演題はポスタープレゼンテーション付)による学術発表が実施され、6つのポスター発表に対してポスター優秀賞を授与した。

Table 3. The Third Medicinal Chemistry Seminar of Asia and Africa Scientific Platform Program (January 14-15, 2009, Tokyo).

Research title	Number of presentation			
	Summary	Oral	Poster	Total
1 Development of New Antitumor Agents Based on Marine Natural Products	1	4	6	11
2 Developments of New Anticoagulants and Anti-VEGF	1	2	3	6
3 Molecular Epidemiological Investigation of Emerging Infectious Disease, and Development of Novel Diagnosis and Therapeutic Agents	1	1	1	3
4 Medicinal Chemistry on Biologically Active Natural Products from Traditional Conditions and Medicines	1	4	11	16

第3回セミナーは2009年1月14-15日に東京で開催された。本セミナーでは4つの招待講演のほか、本事業を終了するに当たり、主要な事業メンバーを海外から招聘して4つの研究課題毎に3年間の研究成果を中心にして絞り込み報告した(Table 3)。なお、組織委員会による審査を経て、ポスター発表の中からポスター優秀賞(5演題)を選び表彰した。

7. 研究成果

本事業の中から研究課題1「海洋生物由来新規製がん剤の創製」で得られた一部の研究成果について紹介する。

20世紀後半、生物活性スクリーニング法、分離・精製機器や構造解析に関連する各種分析装置の向上と新規解析手法の急速な発展に伴い、極微量成分の構造解析が可能となった。さらに、潜水に必要な機材の改善により、水深5-10メートルまでに生息する海洋生物の採集が比較的容易になり、数千に及ぶ新規海洋天然物の構造が明らかにされてきた。しかしながら、陸上に生息する生物に比べ、海洋生物の大量採集は困難であり、海流や気候の変動を受け易いため採集場所が移動してしまうなどの問題から、多くの研究が微量成分の構造解析と断片的な生物活性試験の実施で終了してしまうため、創薬研究にまで発展した例は稀である。例えば、1960年代後半、カリブ海沿岸で採取された群体ホヤ *Ecteinascidia turbinata* のメタノール抽出液が *in vivo* で強力な抗腫瘍活性を示すことが報告された。¹⁾ し

かしながら、海洋生物の採集は非常に困難であり、さらに含有成分が化学的に不安定であることから活性本体の解明には長い年月が必要であった。1986年、米国イリノイ大学の Rinehart 教授は6つの活性成分の単離に成功し、1990年に主成分であるエクチナサイジン743 (**1**)の構造を提出した。²⁾ 本品は各種実験腫瘍細胞に対して強力な細胞毒性を示す。そのヒトがん細胞パネルから新規な作用メカニズムを持つ可能性が高いことから、新しいタイプの制がん剤として期待されている。一方、新規性の高い**1**の合成による供給を目指した全合成研究が活発に展開された結果、1996年、米国ハーバード大学 Corey 教授による最初の全合成を含めて今日まで3つの全合成³⁻⁵⁾と2つの形式的全合成が報告されている。^{6,7)} このように**1**は多岐に渡る創薬の研究対象として注目されており、今日までに約450に及ぶ研究報告がある。

われわれはタイ国チュラロンコーン大学薬学部 Khanit 博士の協力を得て、プーケット島沿岸において**1**を産生する群体ホヤ *Ecteinascidia thurstoni* の採集に成功したが、**1**は不安定であり、その収量は数ミリグラムであった。われわれは群体ホヤのメタノール抽出液をリン酸緩衝液により中性に保ちながら KCN で直接処理することにより**1**に含まれる α -ヒドロキシルアミン構造を化学的に安定な α -シアノアミン構造に替える独自の方法を考案し、適用したところ、起源海洋生物(湿重量 136 kg)から**2**を 1.43 g 得ることに成功した。^{8,9)} なお、**2**は含水アセトニトリル中過剰の硝酸銀で処理すると**1**に変換可能である (Fig. 1)。

一方、バンコク東側チョンブリ地方沿岸に浮かぶ

小さな島であるシーシャン島沿岸に生息する青色海綿 *Xestospongia sp.* について先と同様の KCN 前処理を行うと、起源海洋生物(湿重量 18 kg)からレニエラマイシン M **3**が 3.70 g 得られた。¹⁰⁾ 本品は**1**の基本骨格を保持しており、ヒト大腸がん HCT116 及び DLD1、肺がん QG56 及び NCI-H460 に対して nM 濃度で増殖阻害活性を示したことから、新たな創薬リード化合物として興味が持たれた。現在、各種誘導体の合成による構造活性相関研究を展開している。¹¹⁻¹³⁾

8. 終わりに当たって

JSPS アジア・アフリカ学術基盤形成事業として亜熱帯生物が生産する天然物を創薬リードとする医薬品開発を目的とする国際共同研究を4つの具体的な研究課題を中心にして3年間に渡り展開した。この間、日本側拠点機関である明治薬科大学と3つの海外拠点機関との間に強固な学術交流基盤を形成することができた。さらに、事業期間内に相手国の若手研究者が博士号を取得するなど、次世代を担う優秀な人材の育成をある程度達成することができた。JSPS 事業は2009年3月をもって終了するが、例えば、青色海綿 *Xestospongia sp.* がインドネシア、インド、及びフィリピン沿岸でも生息することが判明するなど、本事業で取り上げた研究課題の中には、今後、アジア圏の生物資源を基盤として世界をリードできる興味深い創薬研究課題が含まれており、研究のさらなる発展が多いに期待される。

謝辞 本報告の内容は、JSPS アジア・アフリカ学術基盤形成事業(平成18-20年度)により行われたものであり、心より御礼申し上げます。

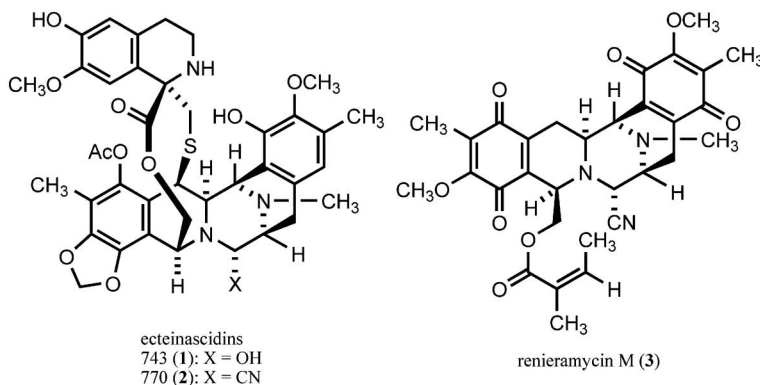


Fig. 1. Structures of Antitumor Isoquinoline Marine Natural Products

本事業の立ち上げ及び展開に際し、様々な面で助言と激励を賜りました渡邊裕司・富山医科薬科大学元教授、海老塚豊・東京大学大学院薬学系研究科教授及び坂井進一郎・千葉大学名誉教授に深謝いたします。

REFERENCES

- 1) Sigel M. M., Wellham L. L., Lichter W., Dudeck L. E., Gargus J. L., Lucas L. H., "in Food-Drugs from the Sea, Proceeding, 1969, ed. by Youngken H. W., Marine Technology Society, Washington DC, 1970, pp. 281–295.
- 2) Rinehart K., *Med. Drug Rev.*, 1–27 (2000).
- 3) Corey E. J., Gin D. Y., Kania R. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9202–9203 (1996).
- 4) Endo A., Yanagisawa A., Abe M., Tohma S., Kan T., Fukuyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6552–6554 (2002).
- 5) Chen I., Chen C., Bois-Choussy M., Zhu J., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 87–89 (2006).
- 6) Zheng S., Chan C., Furuuchi T., Wright B. J. D., Zhou B., Guo J., Danishefsky S. J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 1754–1759 (2006).
- 7) Fishlock D., Williams R. M., *J. Org. Chem.*, **73**, 9594–9600 (2008).
- 8) Suwanborirux K., Charupant K., Amnuoypol S., Pummangura S., Kubo A., Saito N., *J. Nat. Prod.*, **65**, 935–937 (2002).
- 9) Puthongking P., Patarapanich C., Amnuoypol S., Suwanborirux K., Kubo A., Saito N., *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 1010–1016 (2006).
- 10) Suwanborirux K., Amnuoypol S., Plubrukarn A., Pummangura S., Kubo A., Tanaka C., Saito N., *J. Nat. Prod.*, **66**, 1441–1446 (2003).
- 11) Amnuoypol S., Suwanborirux K., Pummangura S., Kubo A., Tanaka C., Saito N., *J. Nat. Prod.*, **67**, 1023–1028 (2004).
- 12) Saito N., Tanaka C., Koizumi Y., Suwanborirux K., Amnuoypol S., Pummangura S., Kubo A., *Tetrahedron*, **60**, 3873–3881 (2004).
- 13) Charupant K., Suwanborirux K., Amnuoypol S., Saito E., Kubo A., Saito N., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 81–86 (2007).