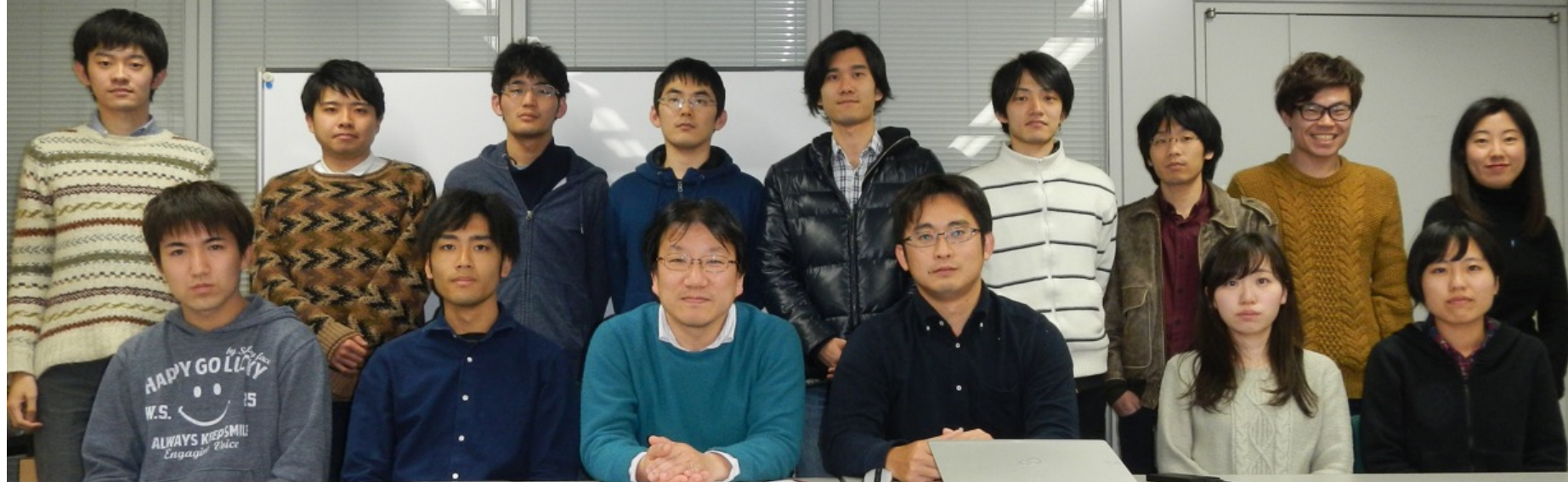


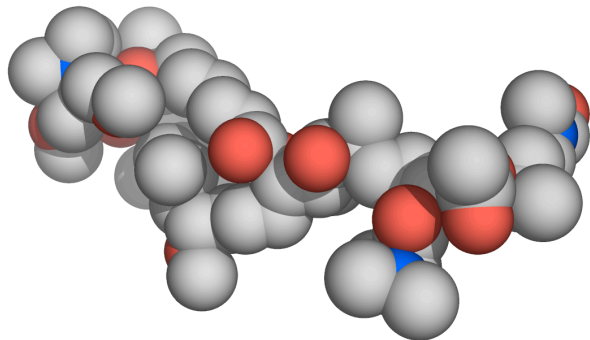
天然物化学研究室



研究室メンバー (2016年度)
末永、岩崎、博士課程: 2名、研究員1名
修士課程: 7名 + 学部4年生 4名



自然界から
「宝」をさがす

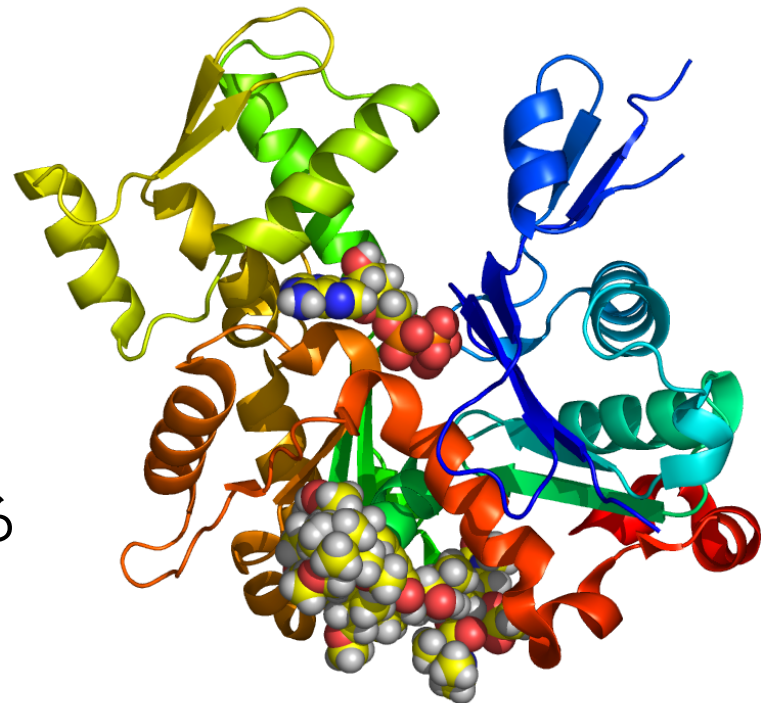


化学的に合成する

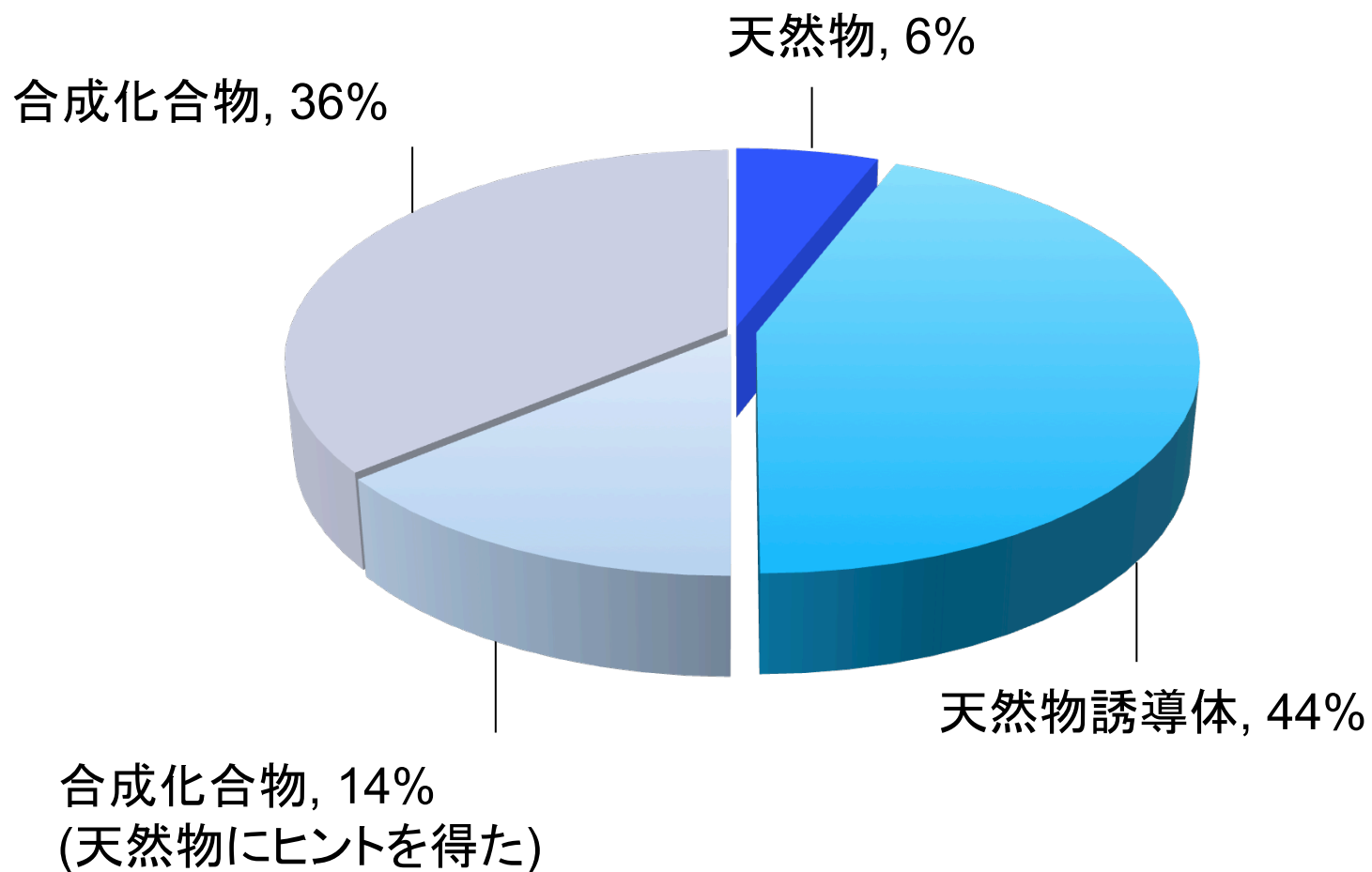


作用を調べる

生命現象解明へ



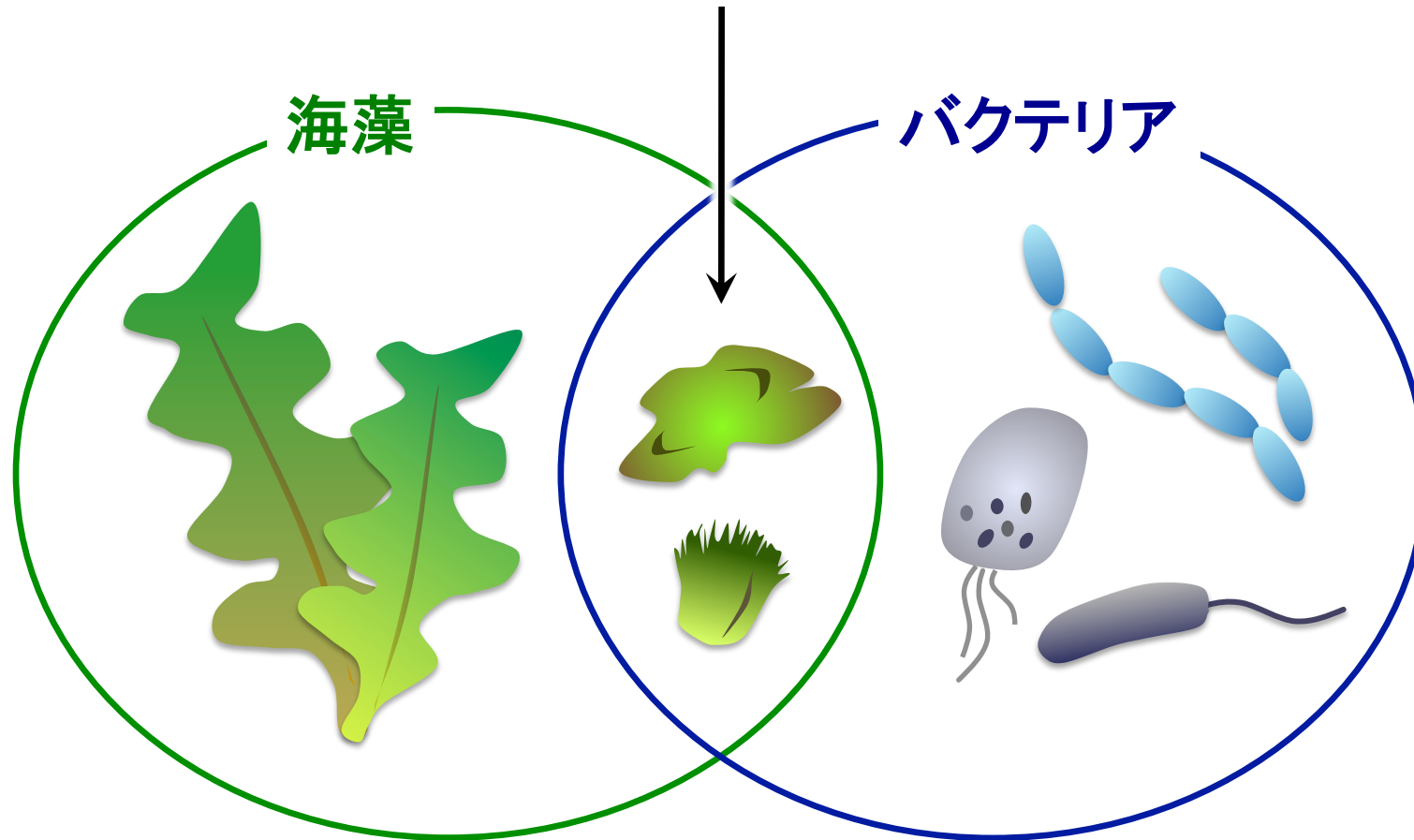
医薬品資源としての天然物の重要性



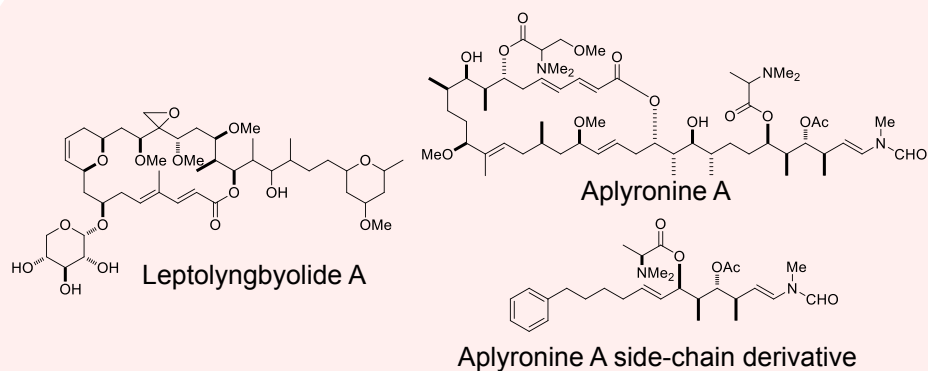
海洋シアノバクテリア



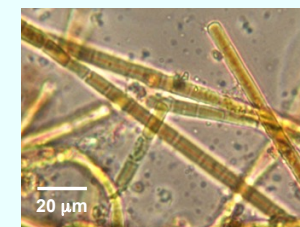
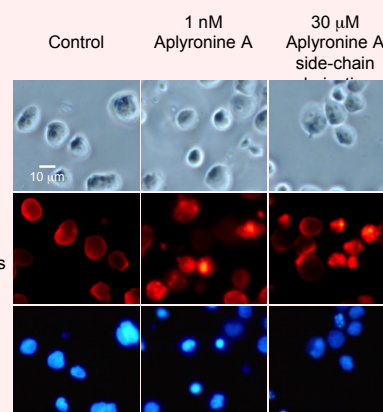
シアノバクテリア (ラン藻ともいう)



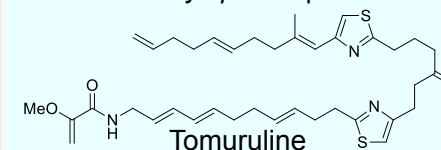
Recent results of Suenaga Group



O. Ohno, K. Suenaga, *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 1467-1471 (2013).



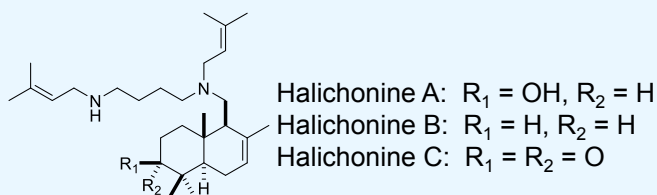
Symploca sp.



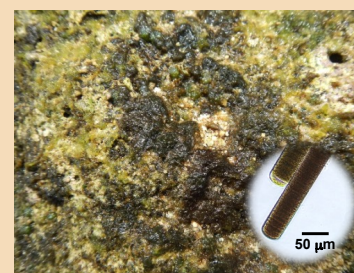
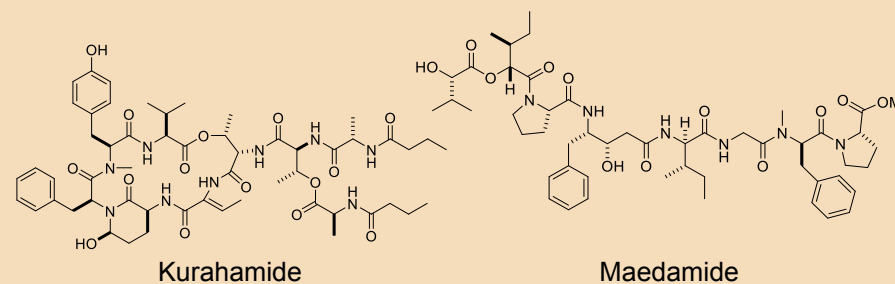
O. Ohno, K. Suenaga, *et al.* submitted



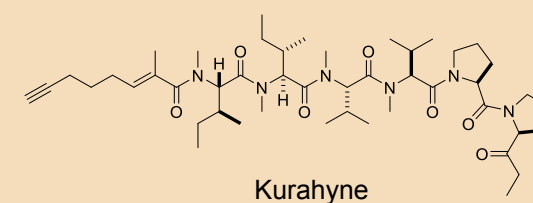
Halichondria okadai



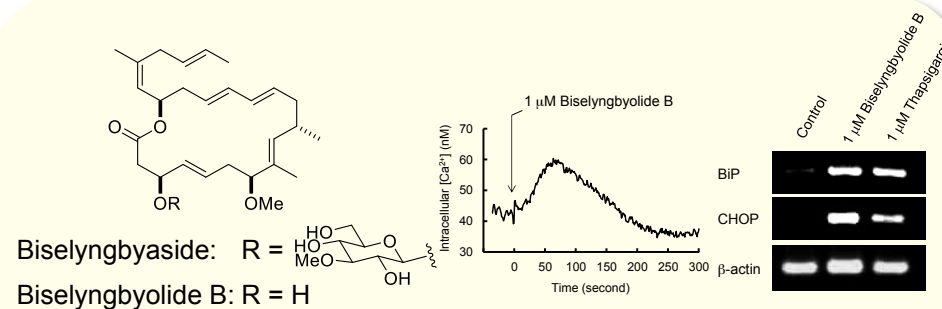
O. Ohno, K. Suenaga, D. Uemura, *et al. Chem. Commun.*, **47**, 12453-12455 (2011).



Lyngbya sp.

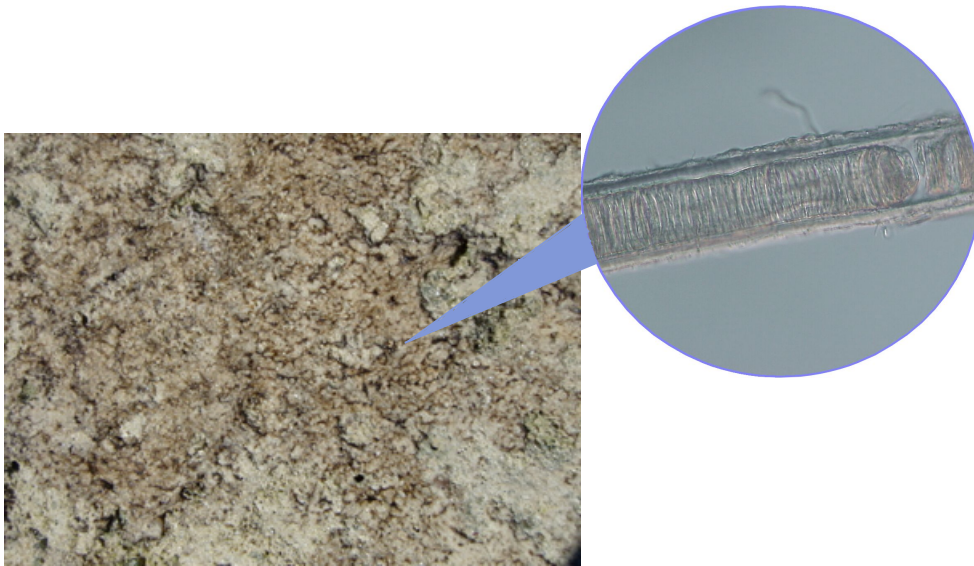


A. Iwasaki, O. Ohno, K. Suenaga, *et al. RSC Adv.*, **4**, 12840-12843 (2014).
 A. Iwasaki, O. Ohno, K. Suenaga, *et al. Bull. Chem. Soc. Jap.*, **87**, 609-613 (2014).
 A. Iwasaki, O. Ohno, K. Suenaga, *et al. Tetrahedron Lett.*, **55**, 4126-4128 (2014).

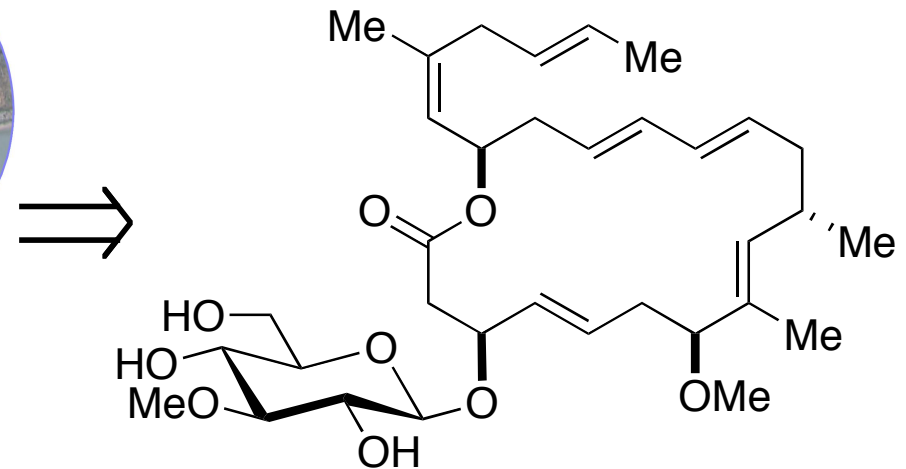


M. Morita, O. Ohno, K. Suenaga, *et al. Chem. Lett.*, **41**, 165-167 (2012).
 M. Morita, O. Ohno, K. Suenaga, *et al. Tetrahedron*, **68**, 5984-5990 (2012).
 O. Ohno, K. Suenaga, *et al. Chem. Lett.*, **43**, 287-289 (2014).

海洋シアノバクテリア *Lyngbya* sp.由来の 新規マクロリド配糖体の単離・構造・作用機構



海洋シアノバクテリア
Lyngbya sp. (沖縄)



ビセリングビアサイド



ビセリングビアサイドの単離

Lyngbya sp.
670 g

Extraction [MeOH]
Filtration
Concentration

MeOH extract

Partition [H₂O/EtOAc]

EtOAc layer

H₂O layer

Partition [90% MeOH/Hexane]

Hexane layer

90% MeOH layer

ODS column [MeOH/H₂O]
HPLC [ODS 5C₁₈-AR-II, MeCN/H₂O]
HPLC [Cholester, MeCN/H₂O]

Biselyngbyaside

63.6 mg

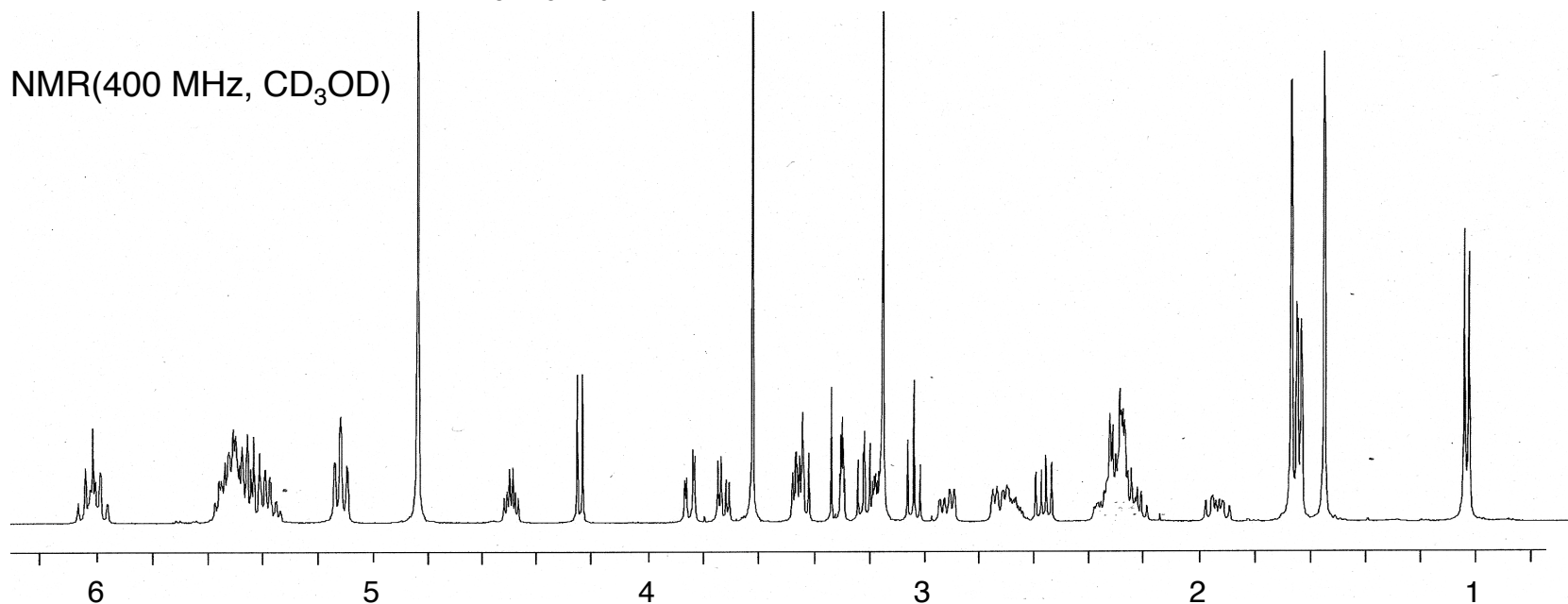
IC₅₀ 2.5 μM

Fractionation guided by cytotoxicity against HeLa S₃ cells⁹

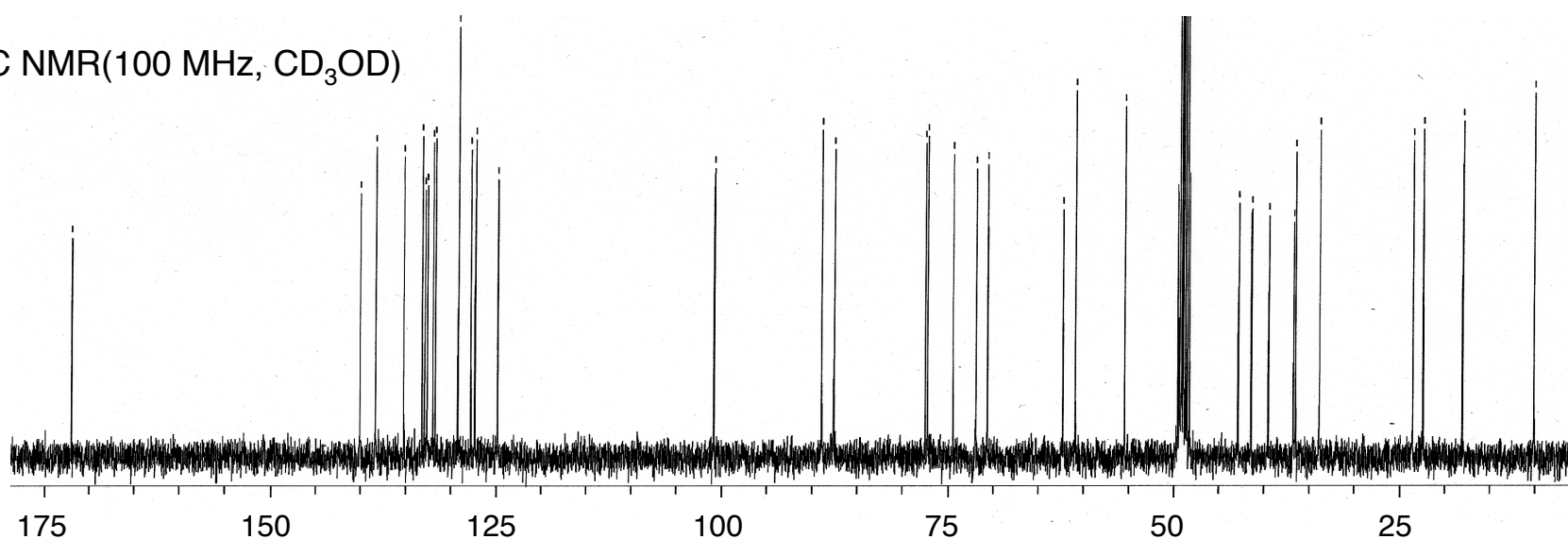
ビセリングビアサイドのスペクトルデータ

ESI MS m/z 627.3510, calcd for $C_{34}H_{52}O_9Na$ (M+Na)⁺ 627.3487

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)



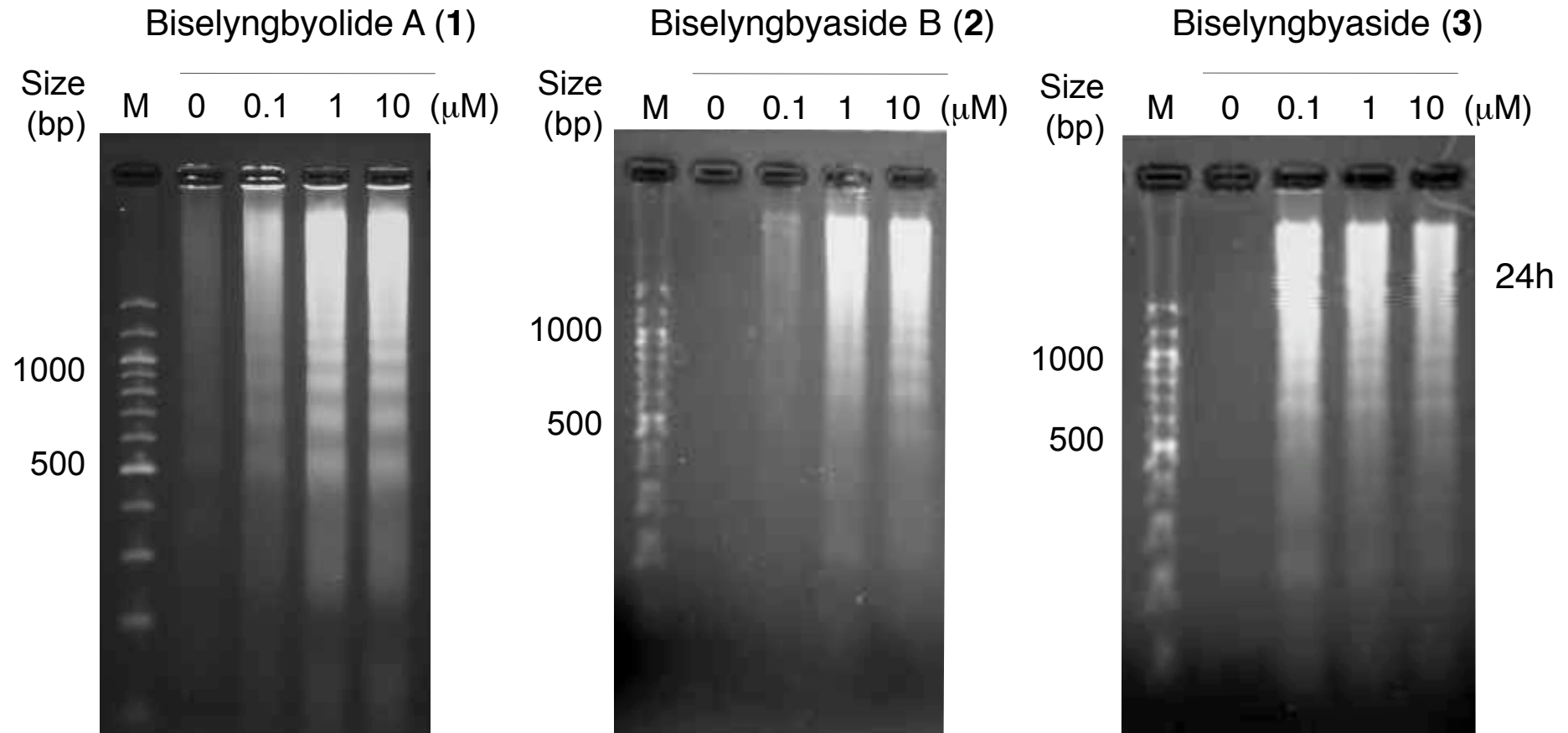
¹³C NMR(100 MHz, CD₃OD)



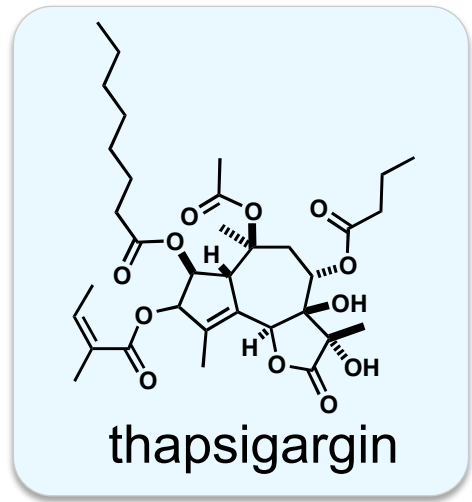
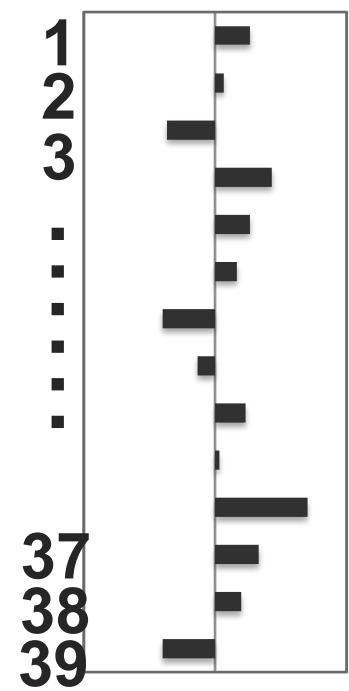
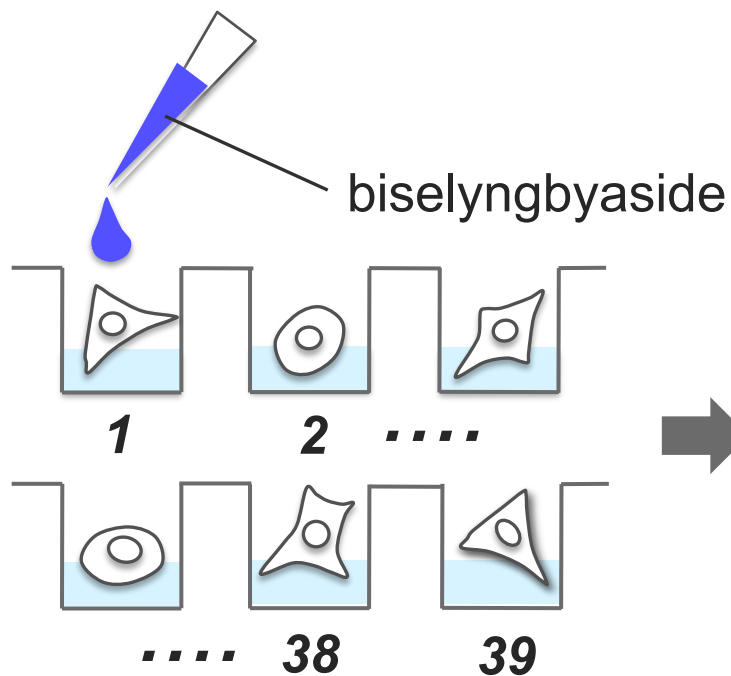
ビスリングビアサイド類はがん細胞にアポトーシスを誘導する アポトーシス=プログラムされた細胞死

DNAの断片化

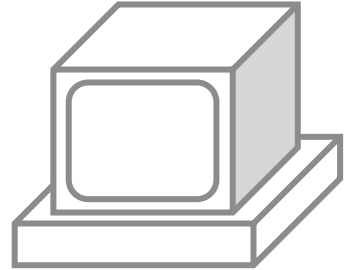
HL60 cells



Evaluation of Action Mechanisms Using JFCR39



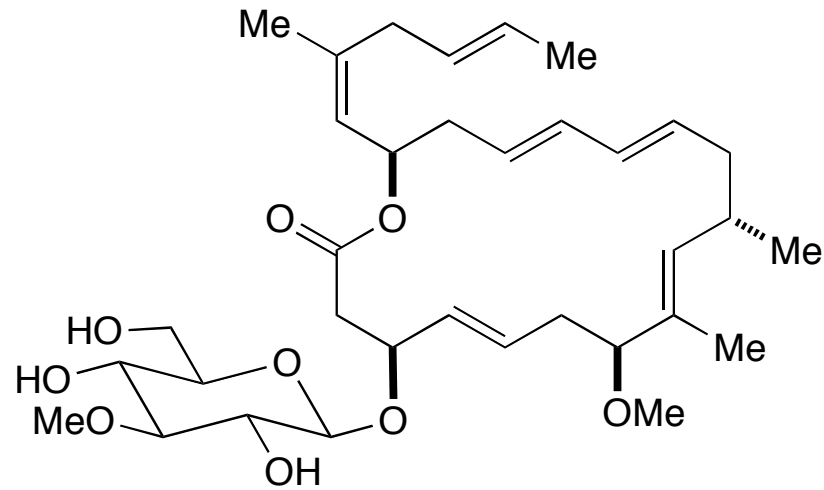
"COMPARE"



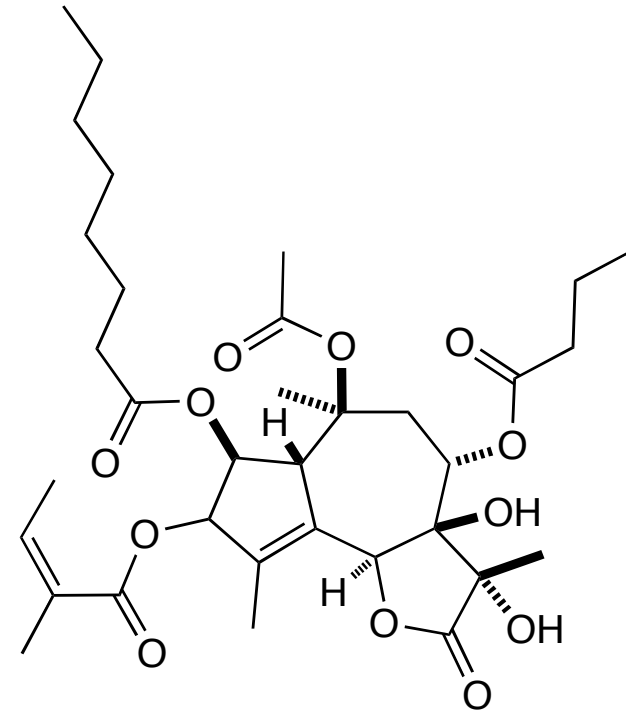
39 Human cancer cell lines Growth-inhibition profile

Comparison with known compounds

ヒト癌細胞パネル実験から分かったこと



ビセリングビアサイド (3)



タプシガルジン (4)

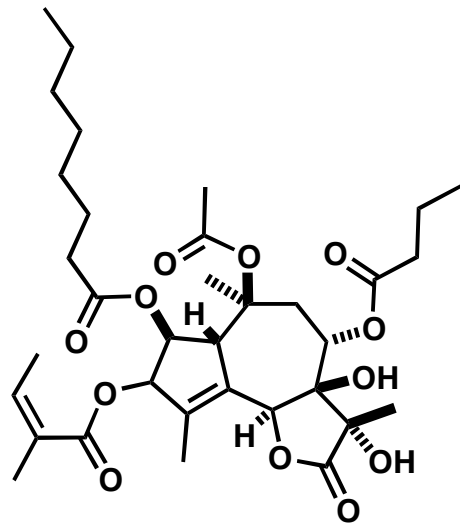
HCCパネルスクリーニング

- 既存の抗がん剤と異なる特性をもつ
- タプシガルジンと似た特性がある。

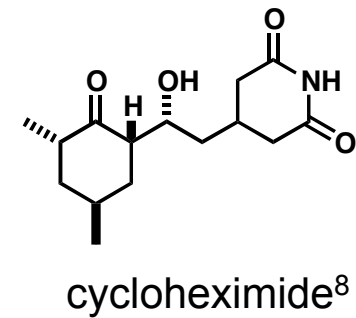
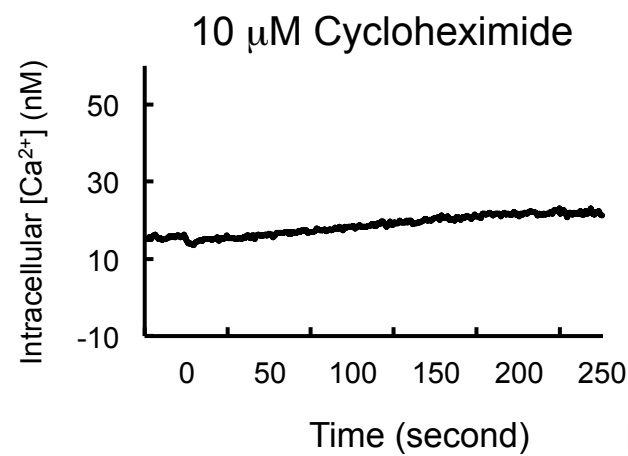
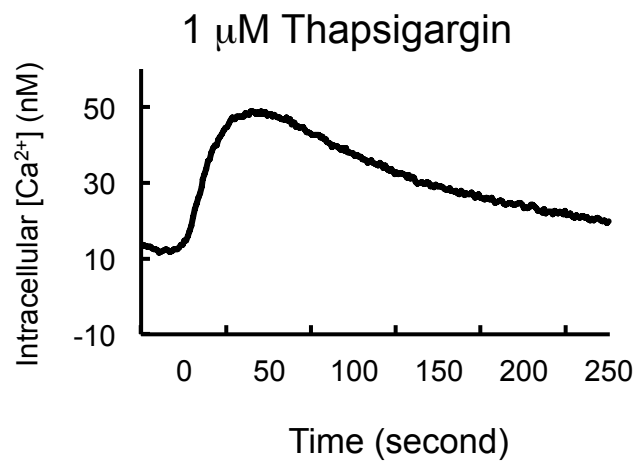
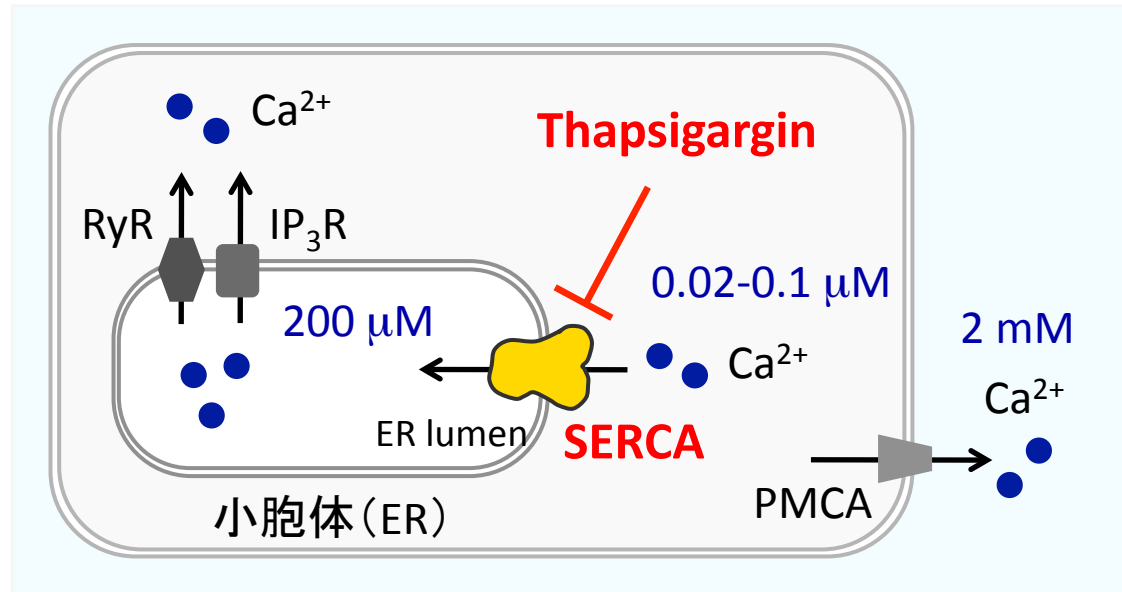


類似した活性？

Thapsigargin as Inhibitors of SR/ER Ca²⁺-ATPases



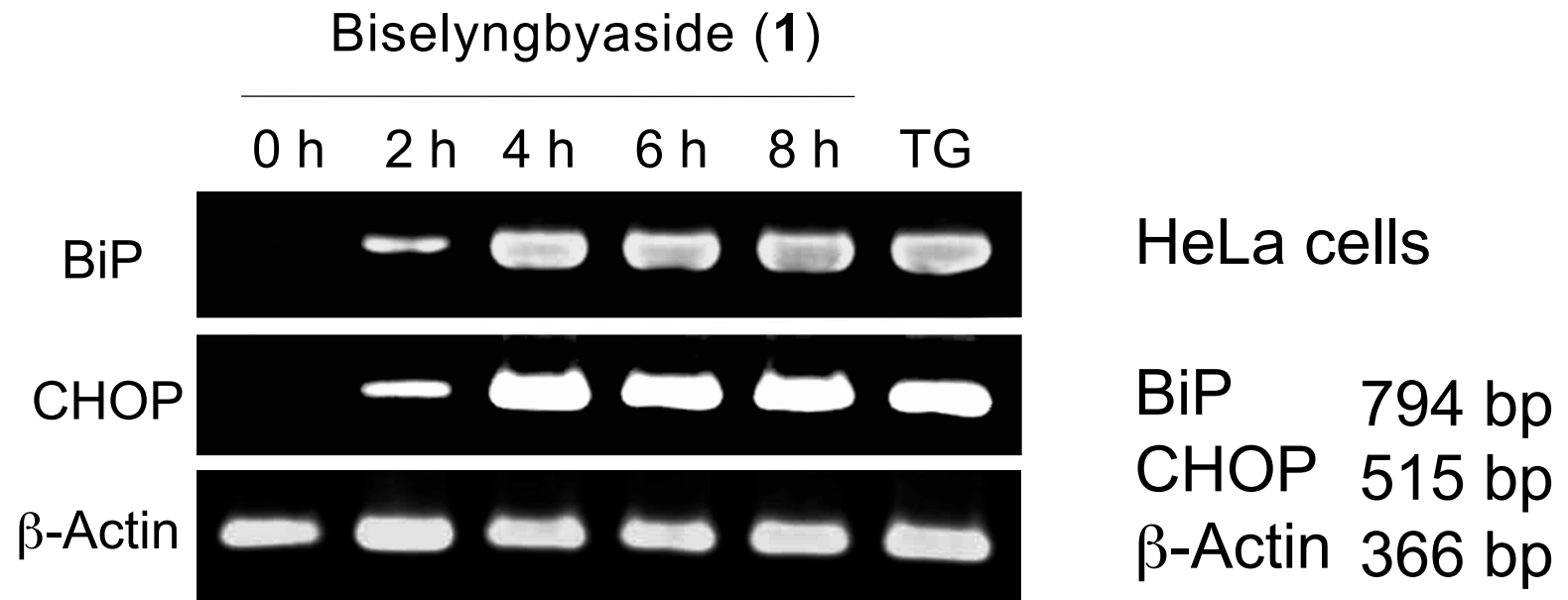
thapsigargin^{6,7}



HeLa cells

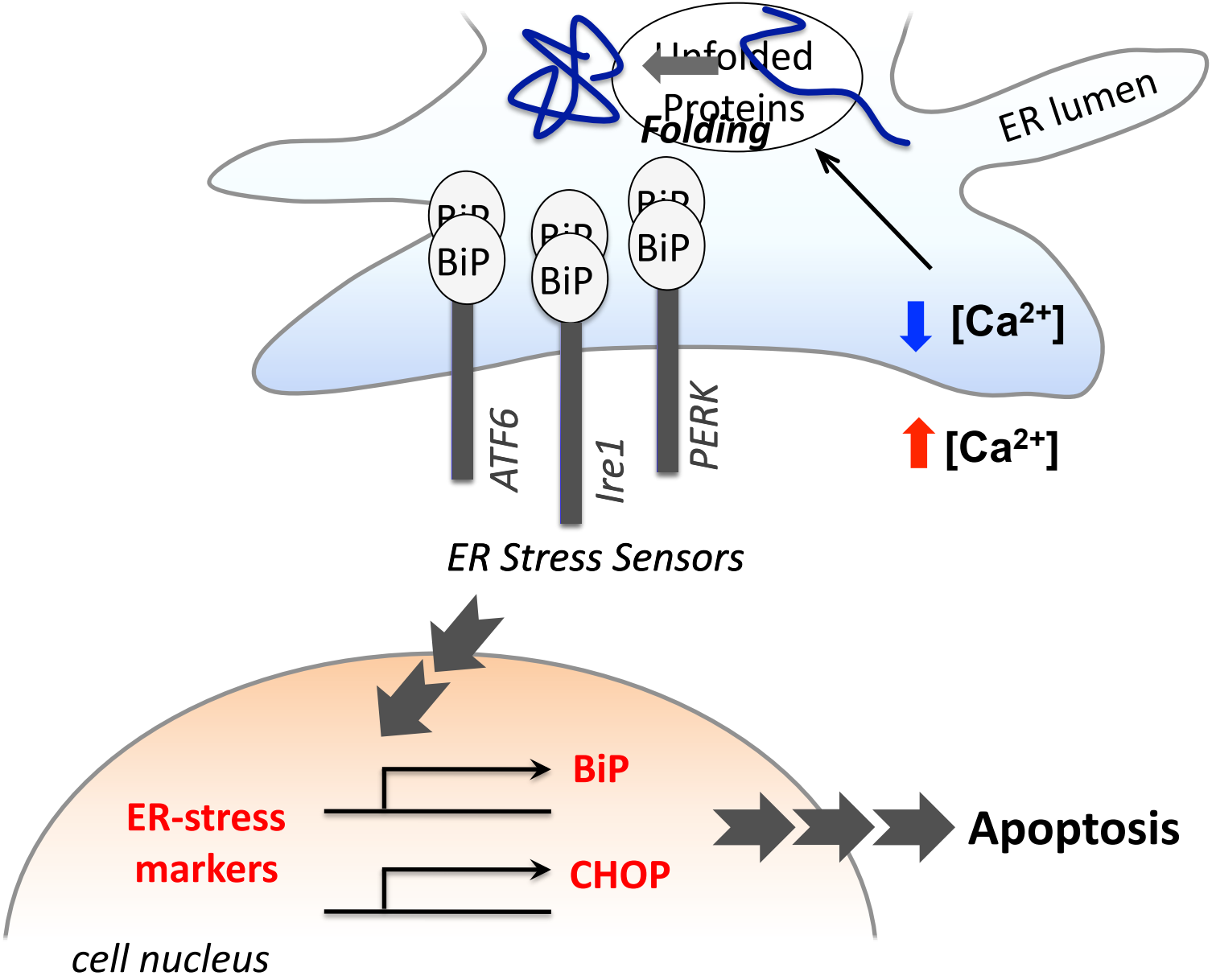
6) Thastrup, O. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 2466. 7) Lytton, J. *et al. J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 17067. 8) Zhou, H. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, 352, 277.

小胞体ストレスマーカータンパク質のmRNA発現が ビスリングビアサイドによって起こる。



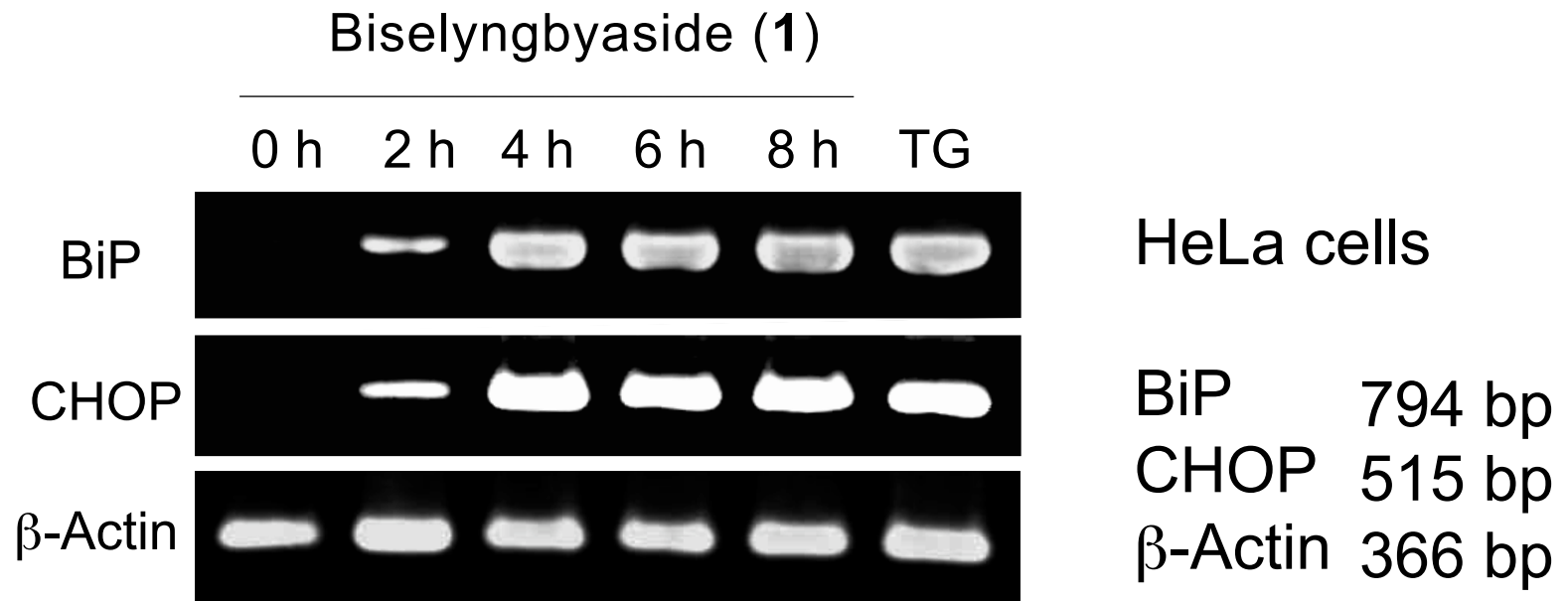
BiP/GRP78: glucose-regulated protein
CHOP: C/EBP homologous protein

Unfolded Protein Responses



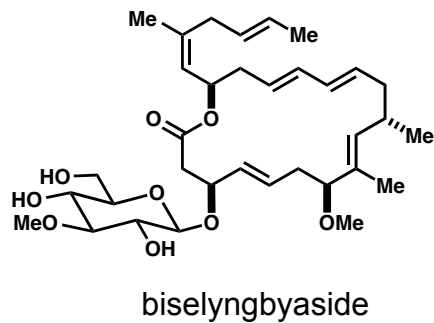
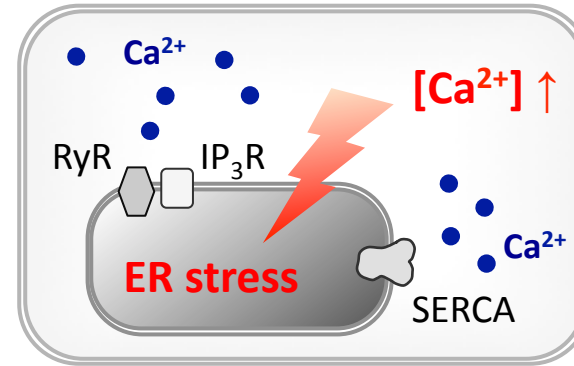
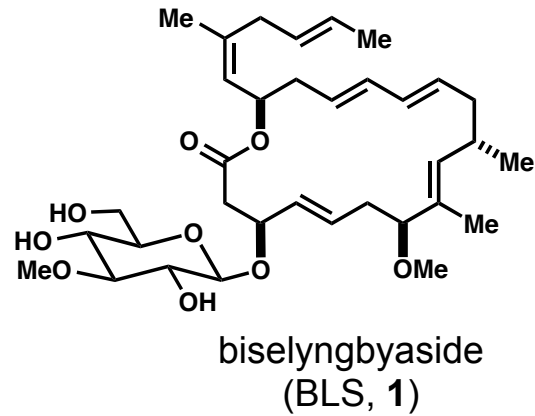
9) Breckenridge, D. C. *et al. Oncogene*. 2003, 22, 8608.

小胞体ストレスマーカータンパク質のmRNA発現が ビスリングビアサイドによって起こる。

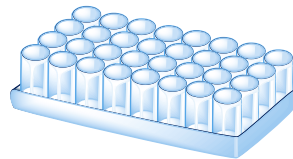


BiP/GRP78: glucose-regulated protein
CHOP: C/EBP homologous protein

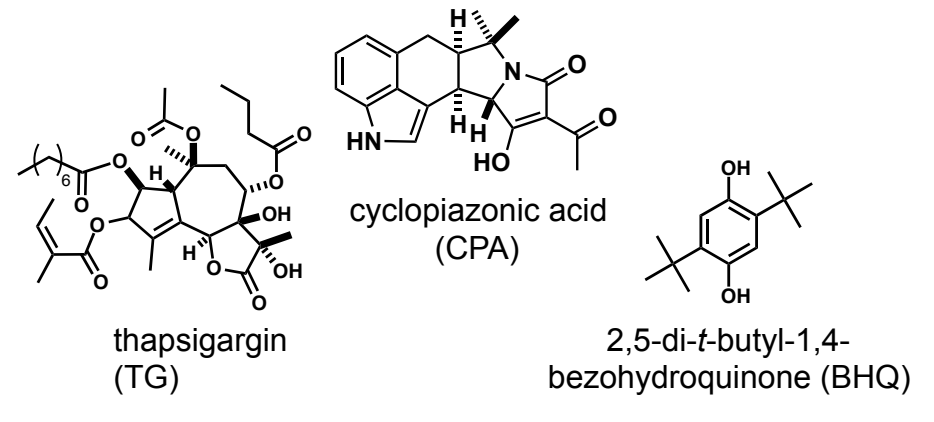
A Target Molecule of Biselyngbyasides



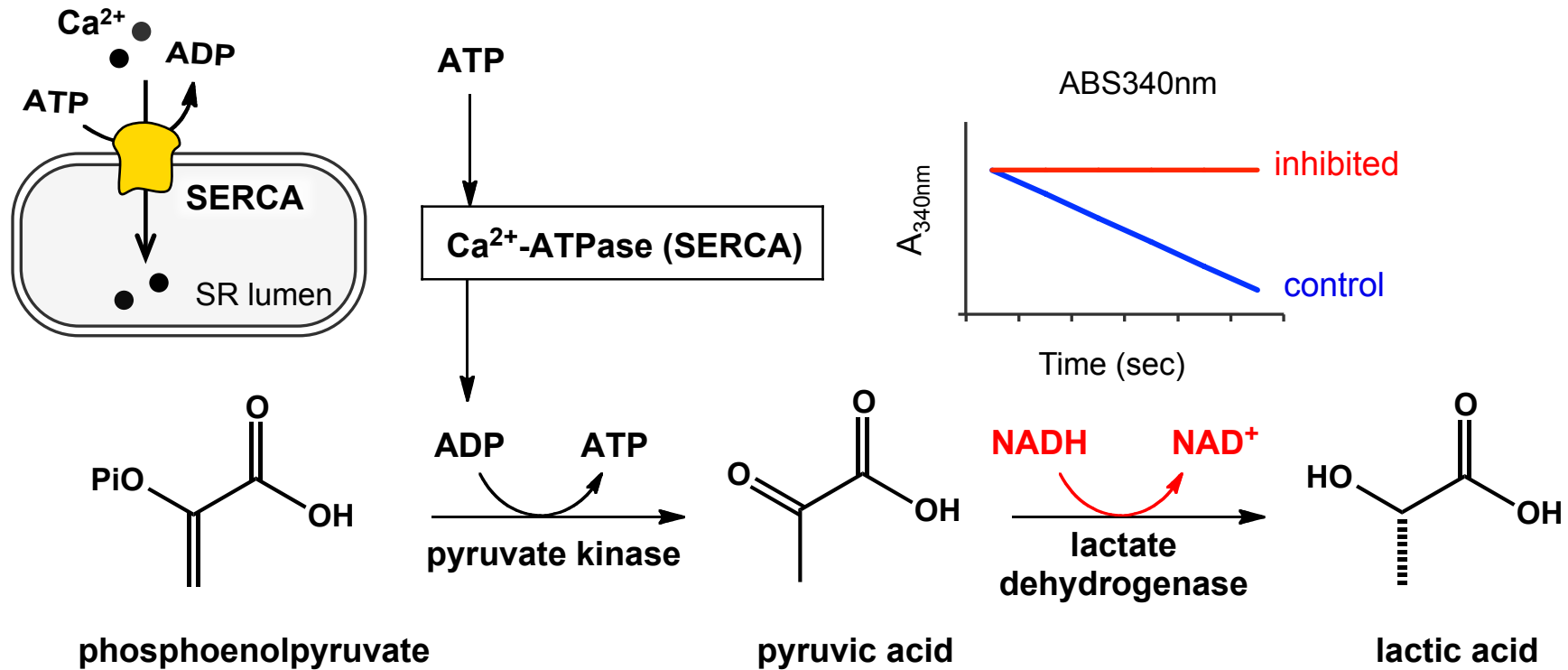
JFCR39 anti-cancer
drug screening system



Inhibitors of SR/ER Ca²⁺-ATPases (SERCA)

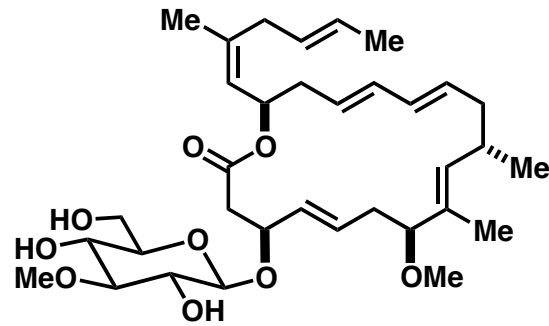


Ca²⁺-ATPase 活性の評価



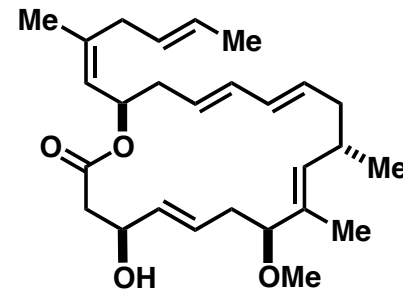
Abs₃₄₀減少速度 = NADH酸化速度 = ATP加水分解速度

Biselyngbyasides as Novel Inhibitors of SERCA1a



biselyngbyaside (1)

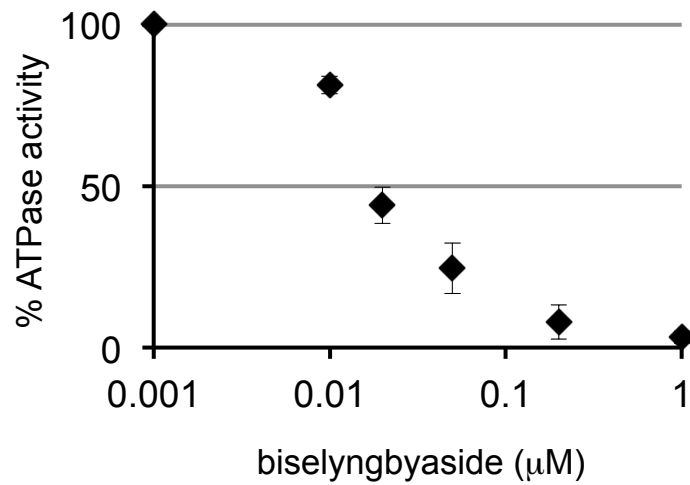
K_i 17 nM



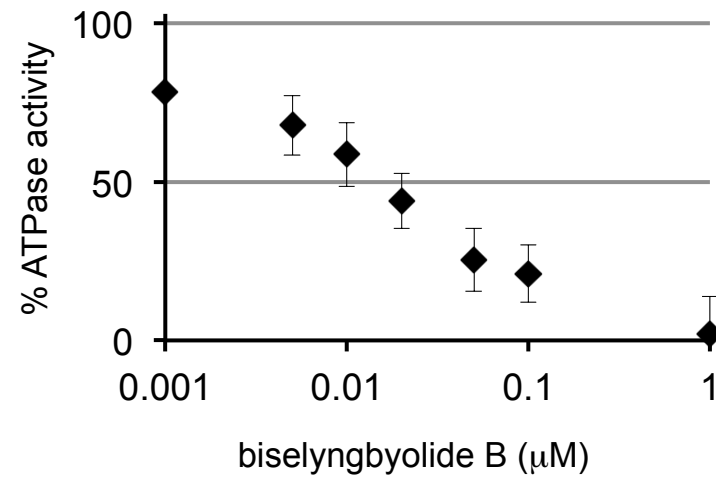
biselyngbyolide B (2)

K_i 23 nM

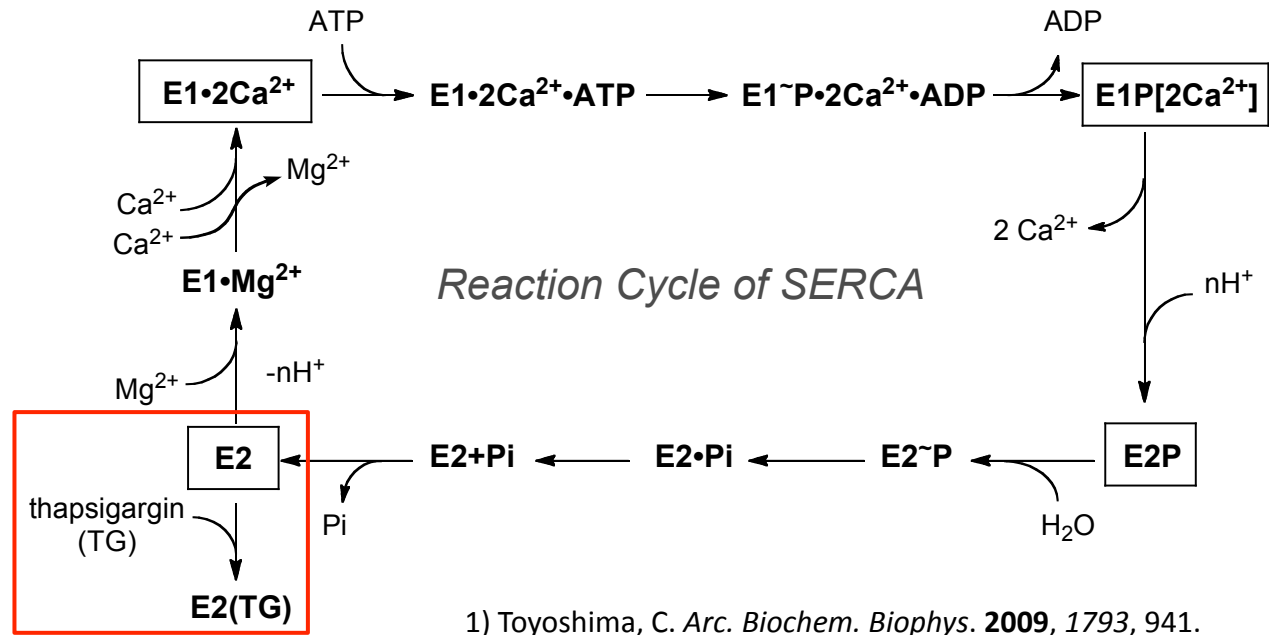
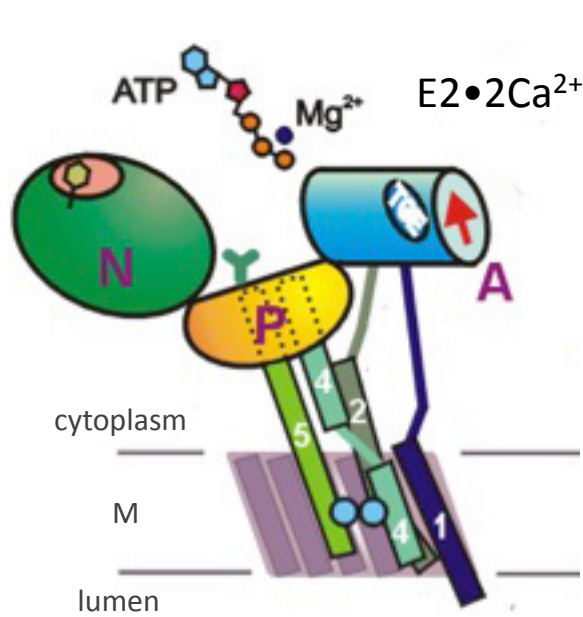
Inhibitory activity of 1



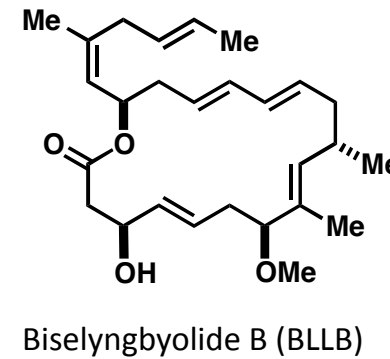
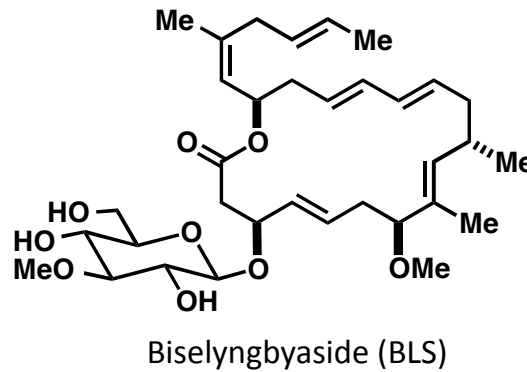
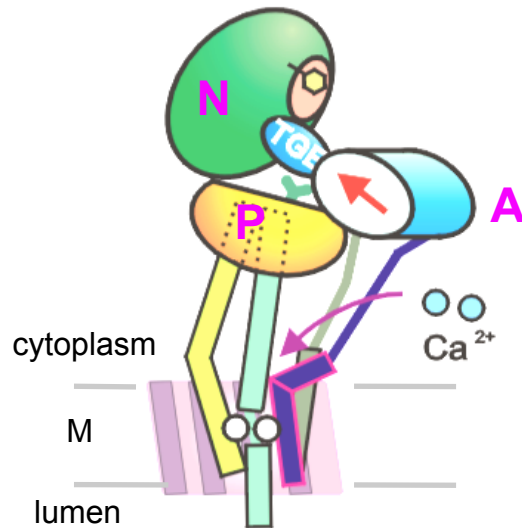
Inhibitory activity of 2



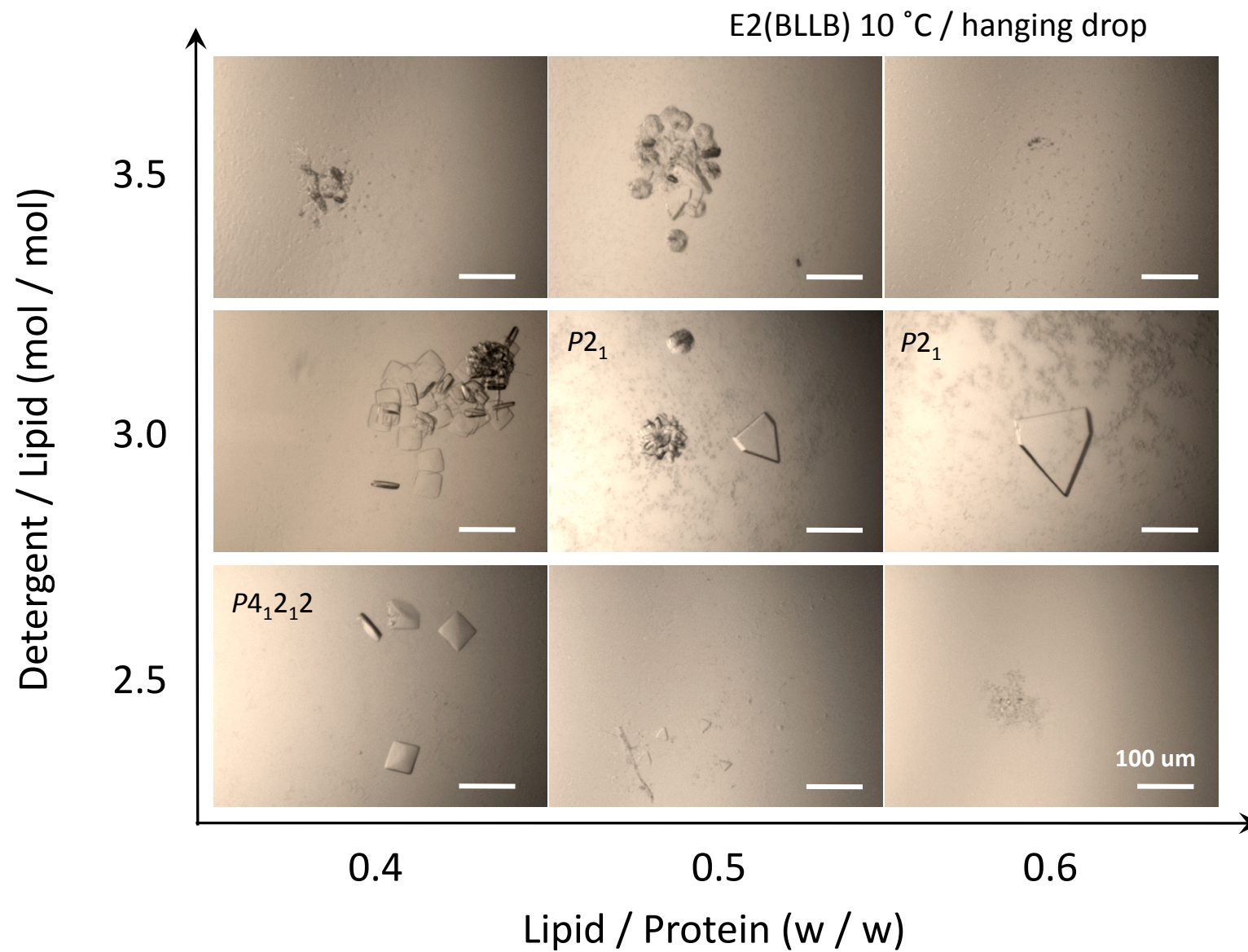
The Reaction Cycle of SR/ER Ca²⁺-ATPases



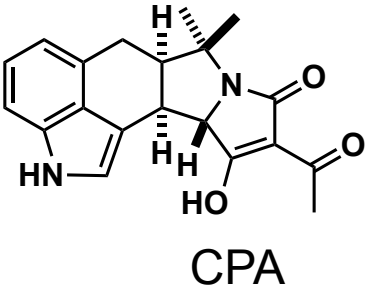
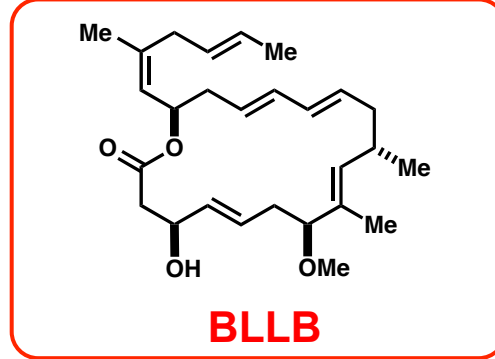
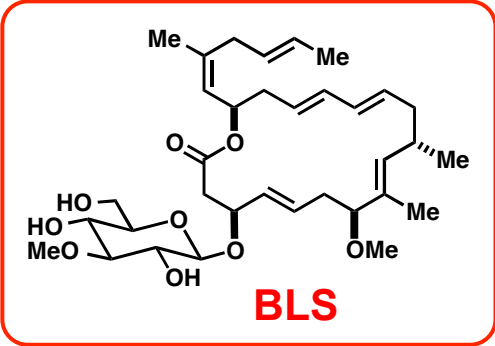
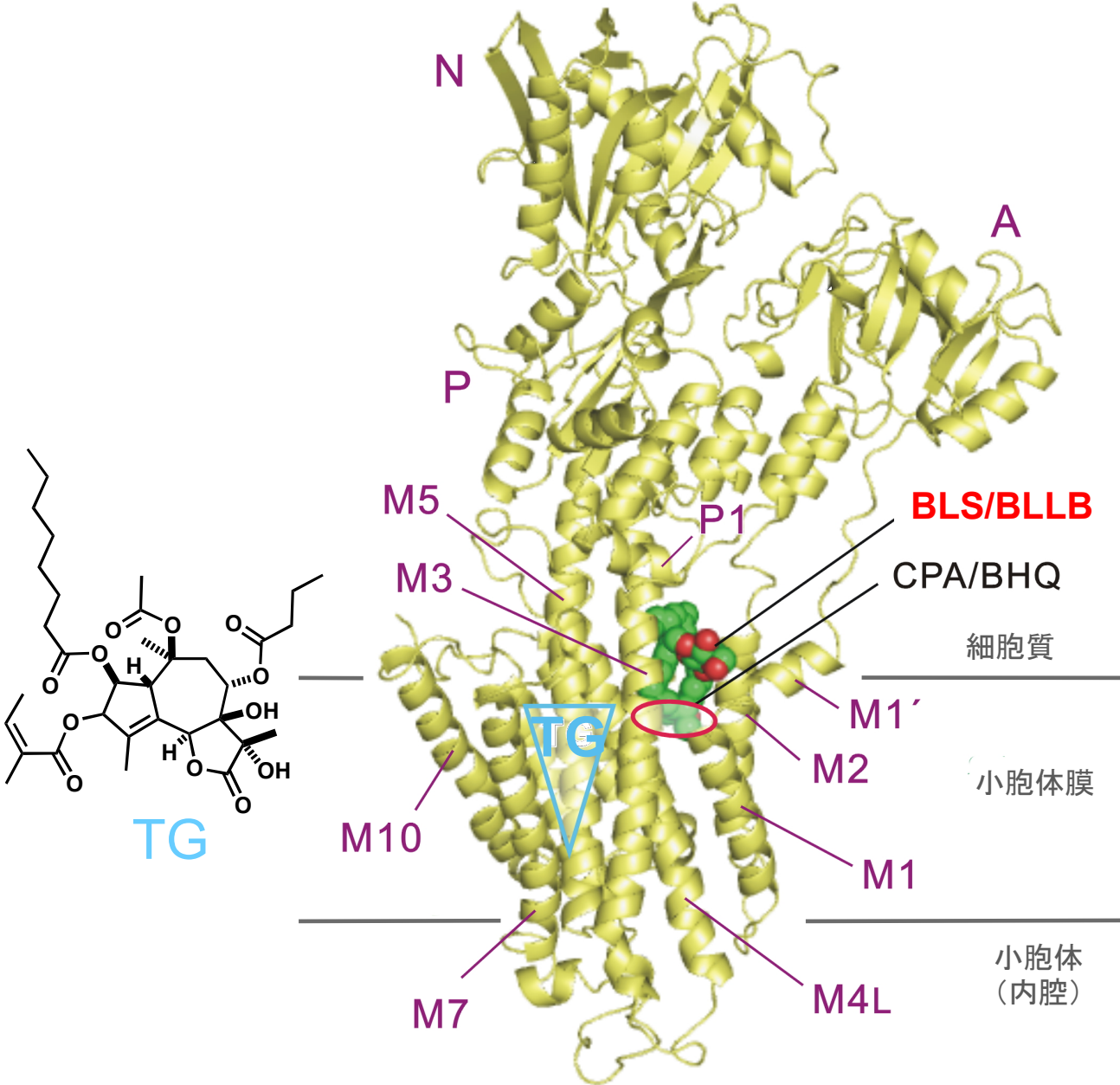
1) Toyoshima, C. *Arc. Biochem. Biophys.* **2009**, 1793, 941.



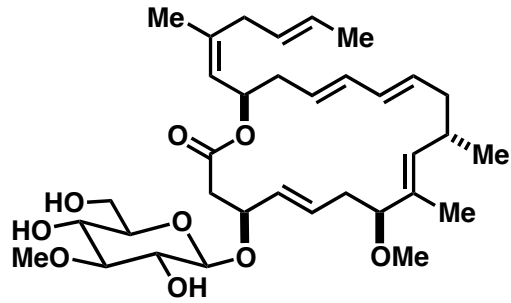
The Effects of Lipid and Detergent in Crystallization



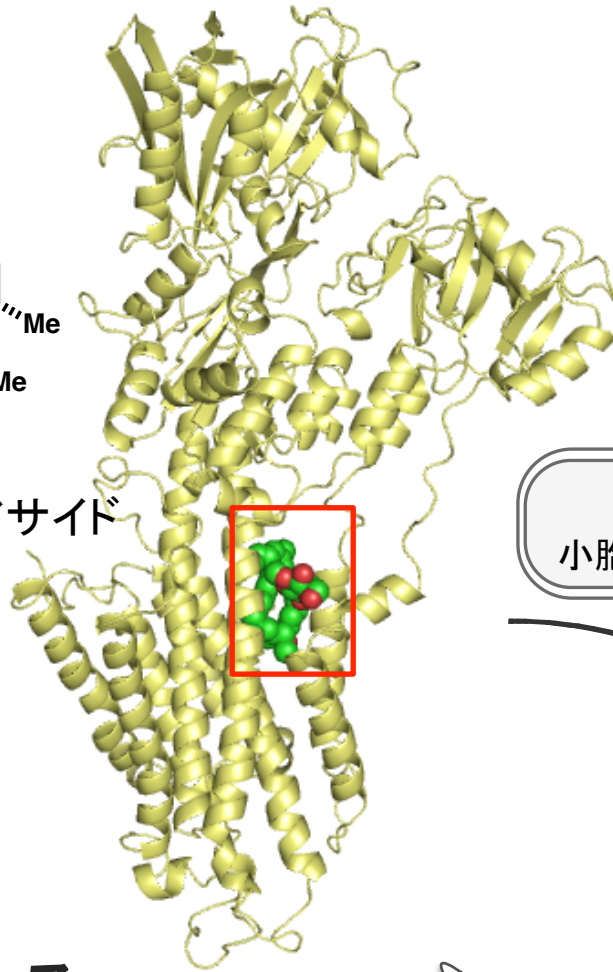
SERCA1a-ビスリンゲルビオサイド類複合体の結晶構造



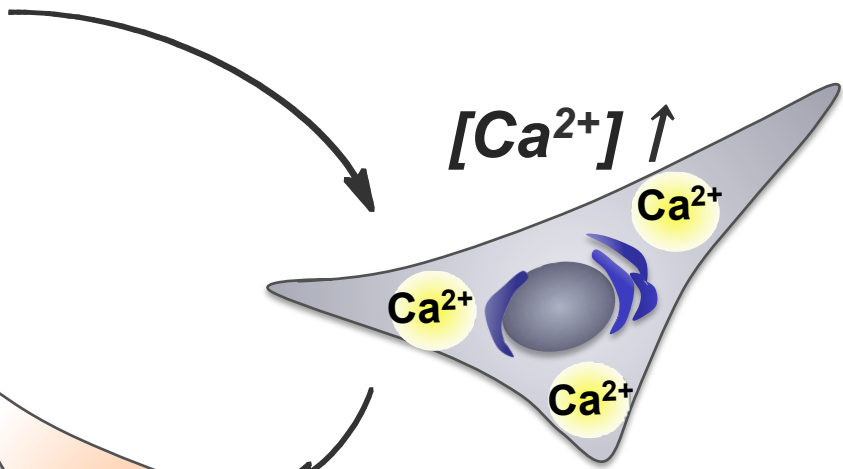
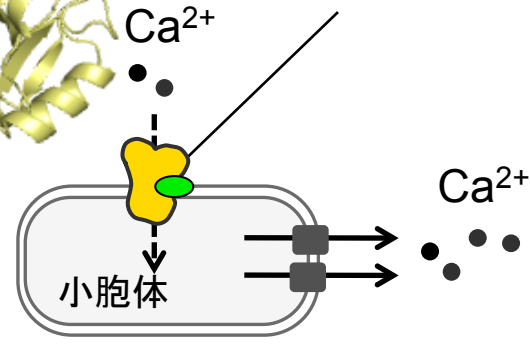
まとめ



ビスセリンゲビアサイド



SERCA/BLS 複合体

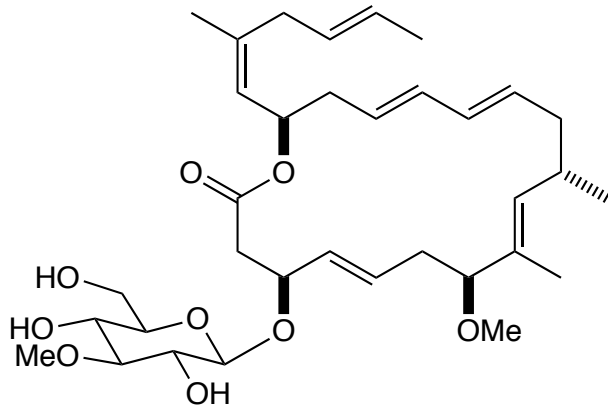


アポトーシス



小胞体ストレス

Anti-Malaria Activity of Biselyngbyaside



anti-malaria activity

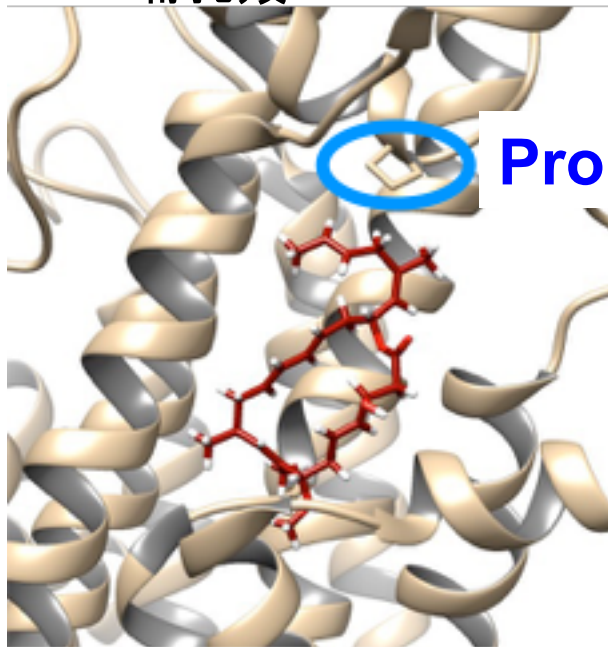
K-1
(drug resistant)
2.09 $\mu\text{g/mL}$

FCR-3
(drug sensitive)
2.66 $\mu\text{g/mL}$

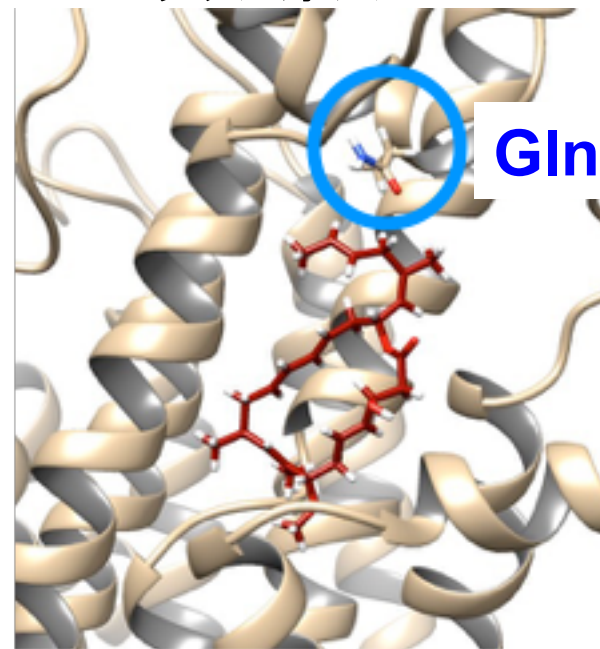
cytotoxicity

MRC-5 cell
0.24 $\mu\text{g/mL}$

哺乳類



マラリア原虫



森田真布
(現ユタ大)

大野修 助教
(現工学院大学
准教授)



研究室の行事など（予定）

- ・ 研究報告会（週1回、全員が報告）土曜日
- ・ 論文紹介（土曜日、毎回2名）
- ・ 輪講（英語の教科書の輪読）（月曜日、毎回2名）
- ・ NMR化学シフト勉強会（土曜日）
- ・ 反応機構の演習（土曜日、4年生）

4年生は土曜日 9:30～16:00くらいまで勉強ということ。

- ・ 学会（3月：化学会、9月：天然有機化合物討論会、
6月：新規素材探索研究会、7月：天然物談話会など）
- ・ 夏合宿（9月）、冬合宿（1月）、飲み会（ほぼ毎月）

どんな人に来て欲しいか

- 有機化学が好き
- 実験が好き
- 機器分析が好き
- 異分野（生物学、薬学、医学）に関心がある。
- 地道に長期間頑張れる人