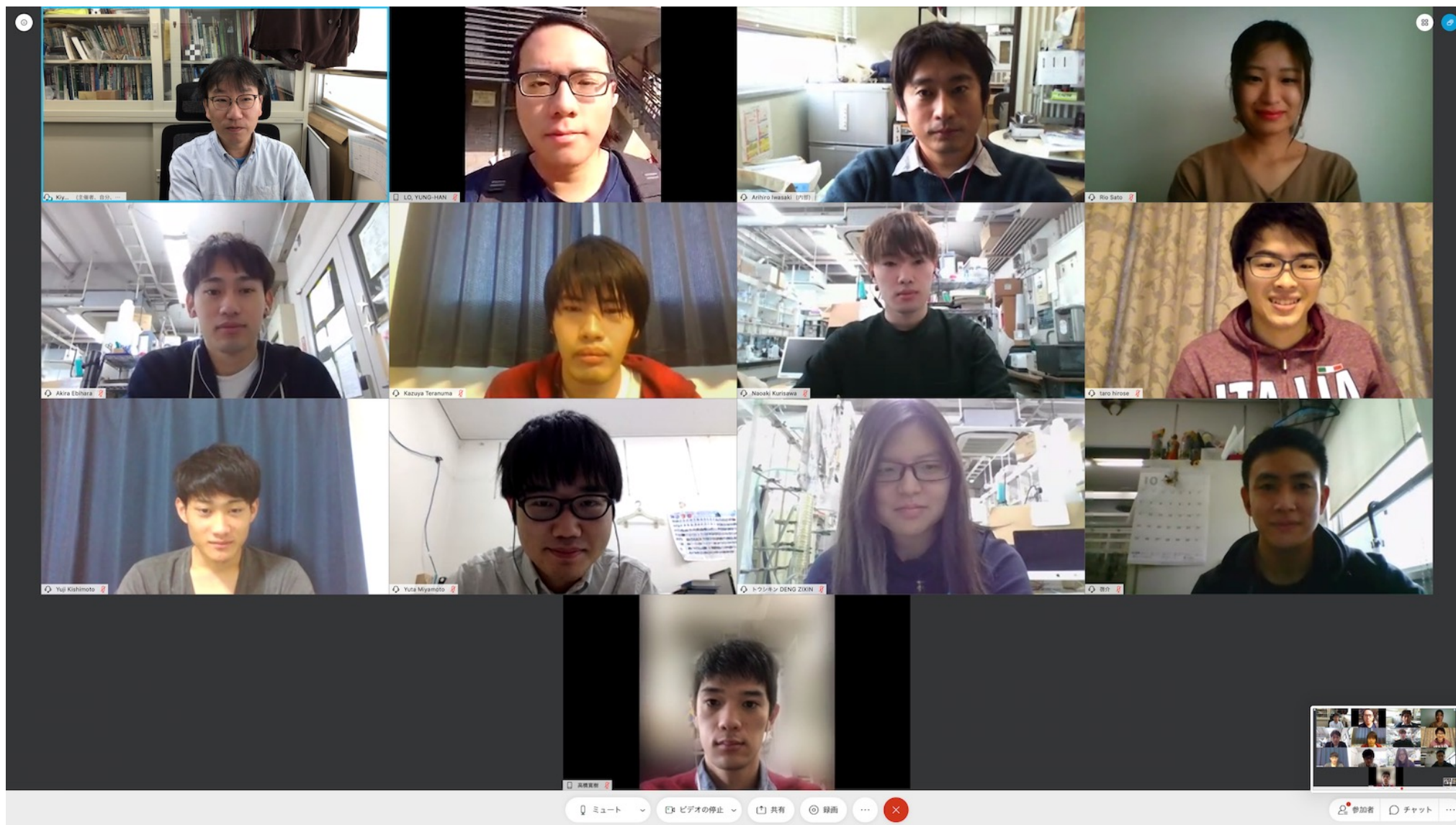


天然物化学研究室

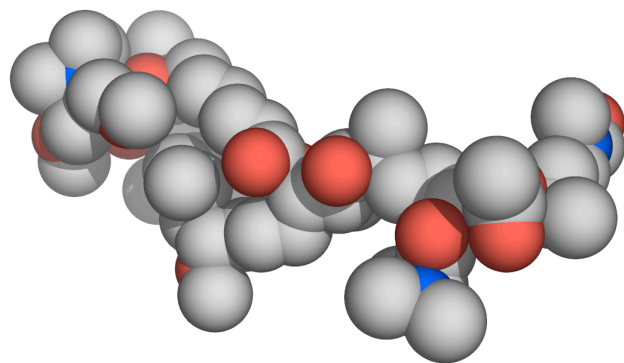


研究室構成 (2020年度)
末永、岩崎、博士課程: 2名
修士課程5名、4年生 3名、研究生1名



自然界から
「宝」をさがす

構造を決める

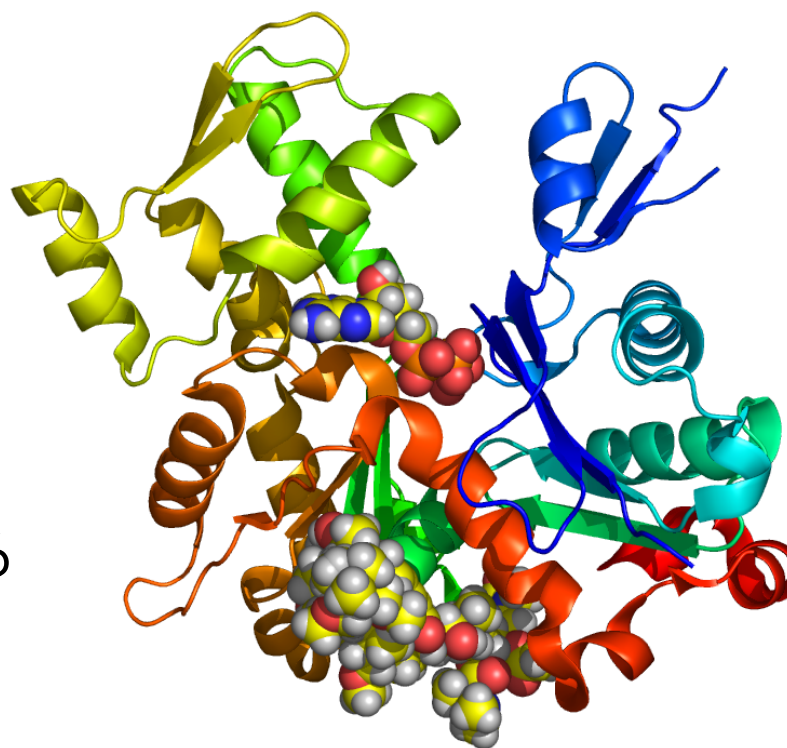


化学的に合成する

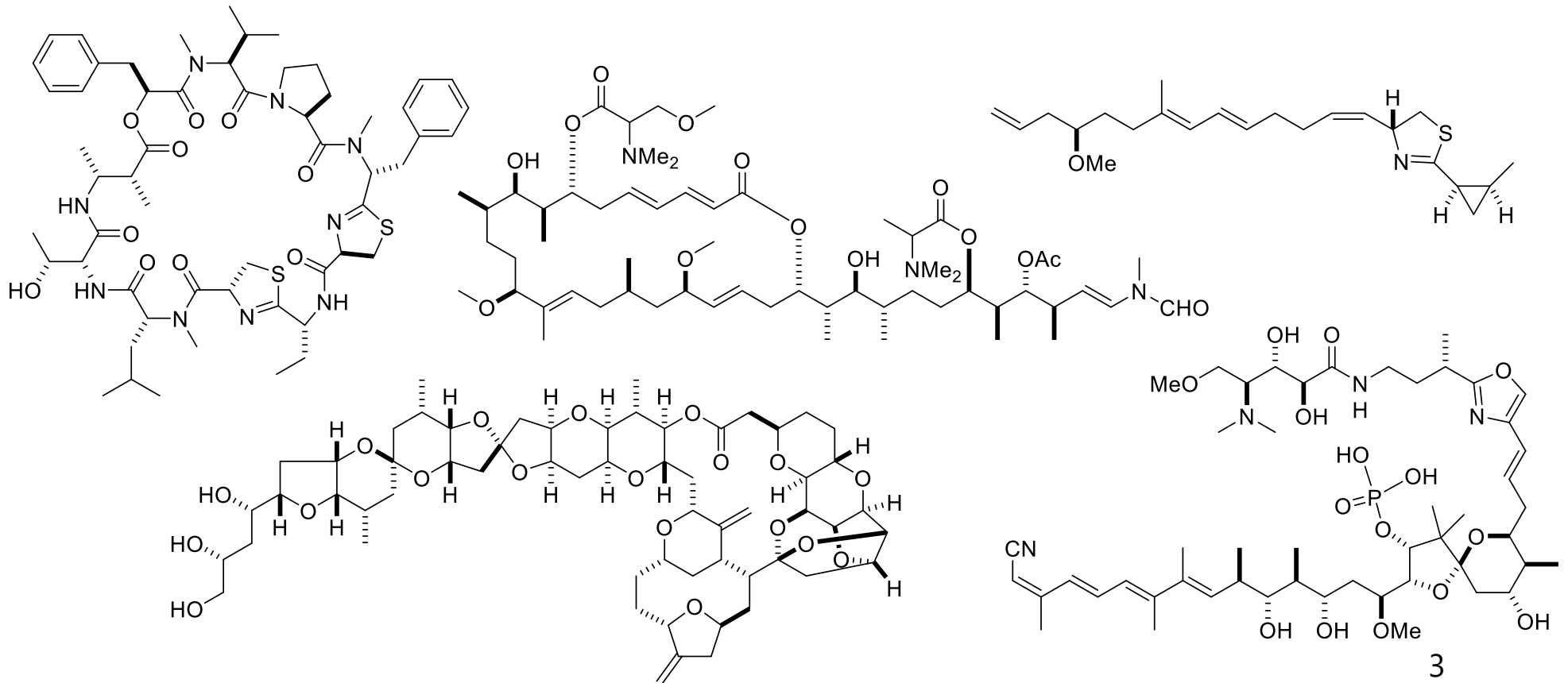


作用を調べる

生命現象解明

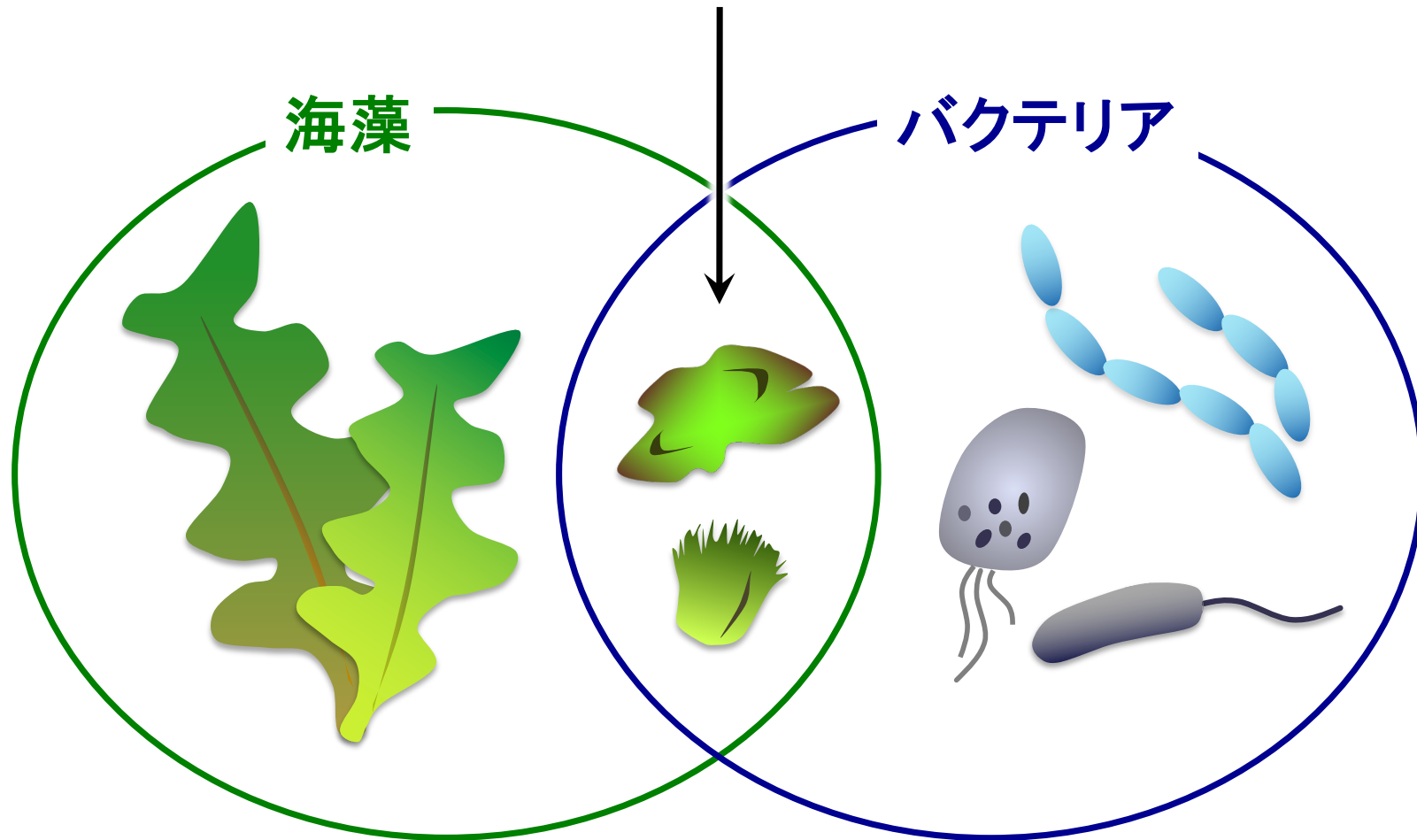


海洋天然物 ～海洋生物の二次代謝産物～

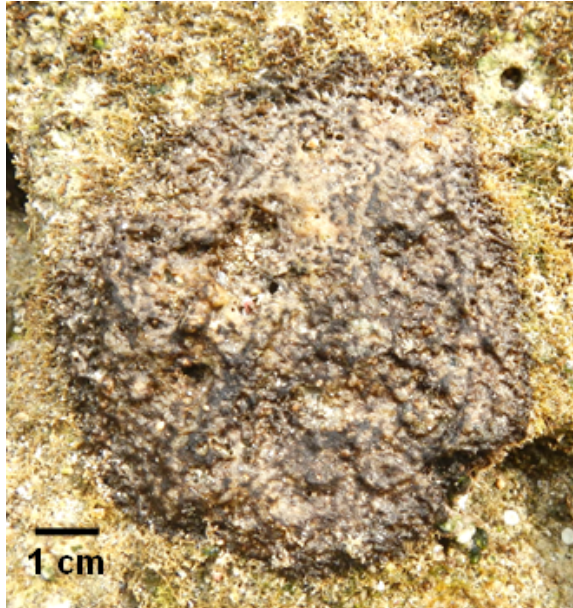


⇒ 陸上の生物とは異なる構造の化合物が見出されてきた。

シアノバクテリア (ラン藻ともいう)



探索資源としての海洋シアノバクテリア



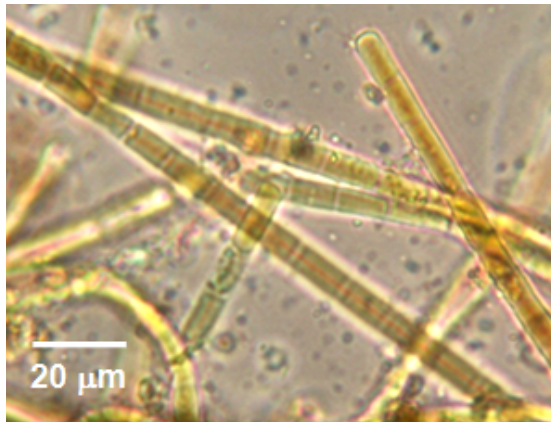
海洋シアノバクテリアの例

シアノバクテリアとは

- ・ 光合成を行う原核生物
- ・ 27億年前から地球に存在
- ・ 南極～温泉、砂漠や高塩濃度環境まで幅広く生息

探索源としての有効性

- ・ 未開拓の資源であること。
(年間報告される海洋天然物全体の 2~3% にすぎない*)
- ・ 直接の生産者を利用する事による収量の向上。
(およそ 10^4 倍**)
- ・ 比較的採集が容易。(=微量物質の探索が可能)



顕微鏡写真

⇒海洋シアノバクテリアからの生物活性物質探索は有効である

*Blunt, W. J. et al. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 237.

Luesch, H. et al. *J. Nat. Prod.* **2001, 64, 907.

海洋シアノバクテリアの採集地域



- ・生物種が豊かな
暖かい海がフィールド
- ・年3～4回採集旅行

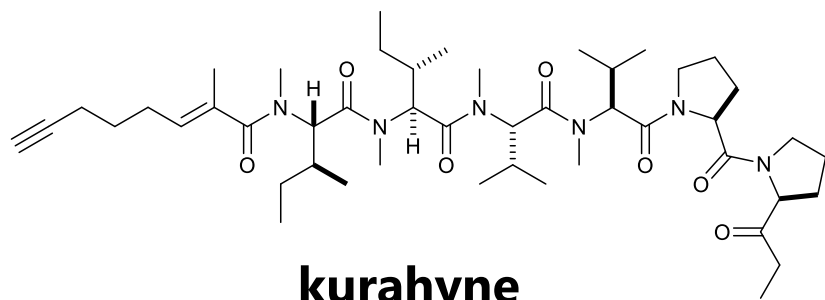


ある日の採集：八重山列島黒島



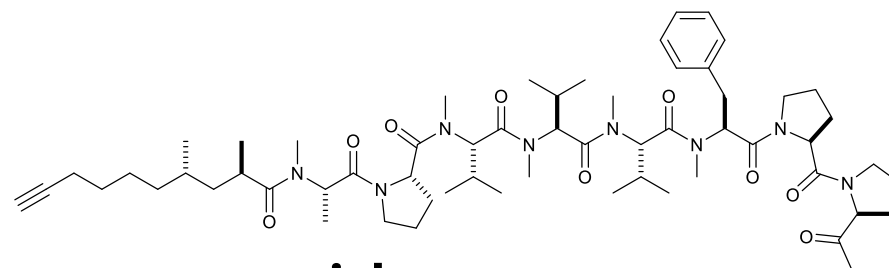
⇒ 干潮時に、リーフの上に生息するシアノバクテリアを採集する。

海洋微細藻類由来、新規生物活性物質の探索研究



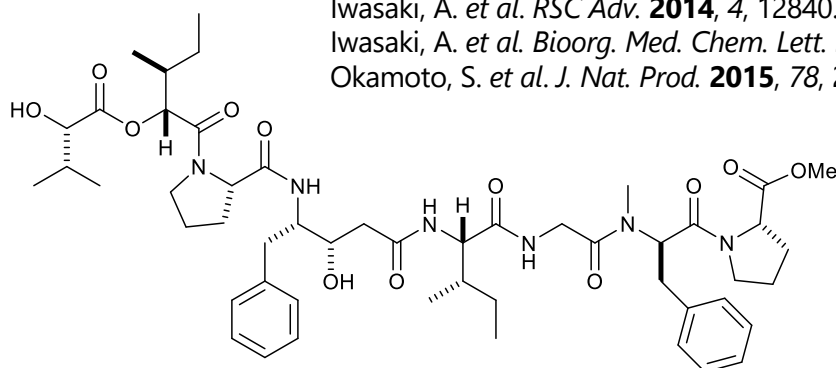
kurahyne

Iwasaki, A. *et al.* *RSC Adv.* **2014**, 4, 12840.
Iwasaki, A. *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 5295.
Okamoto, S. *et al.* *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 2719.



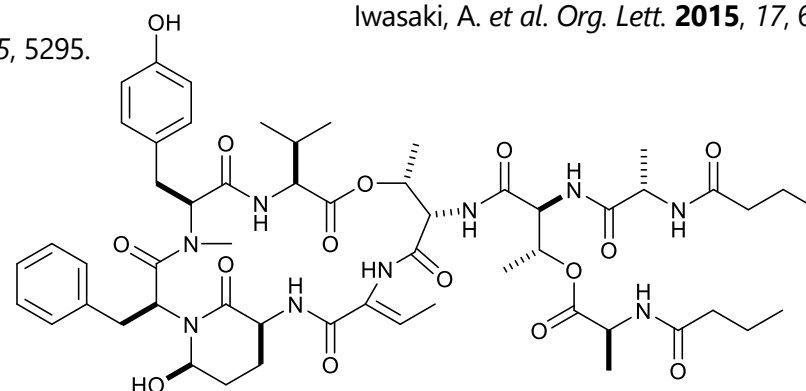
jahanyne

Iwasaki, A. *et al.* *Org. Lett.* **2015**, 17, 652.



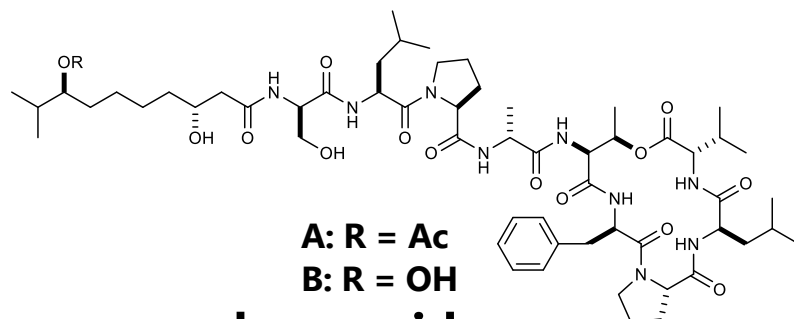
maedamide

Iwasaki, A. *et al.* *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4126.
Takayanagi, A. *et al.* *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4947.



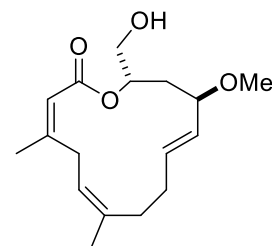
kurahamide

Iwasaki, A. *et al.* *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, 87, 609.



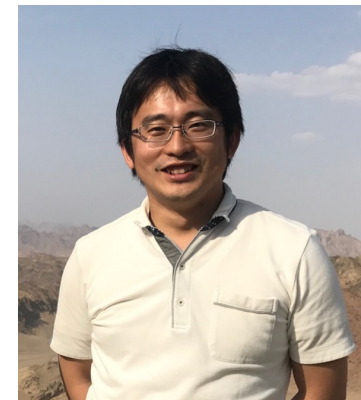
A: R = Ac
B: R = OH
mebamamides

Iwasaki, A. *et al.* *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 901.



koshikalide

Iwasaki, A. *et al.* *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 959.



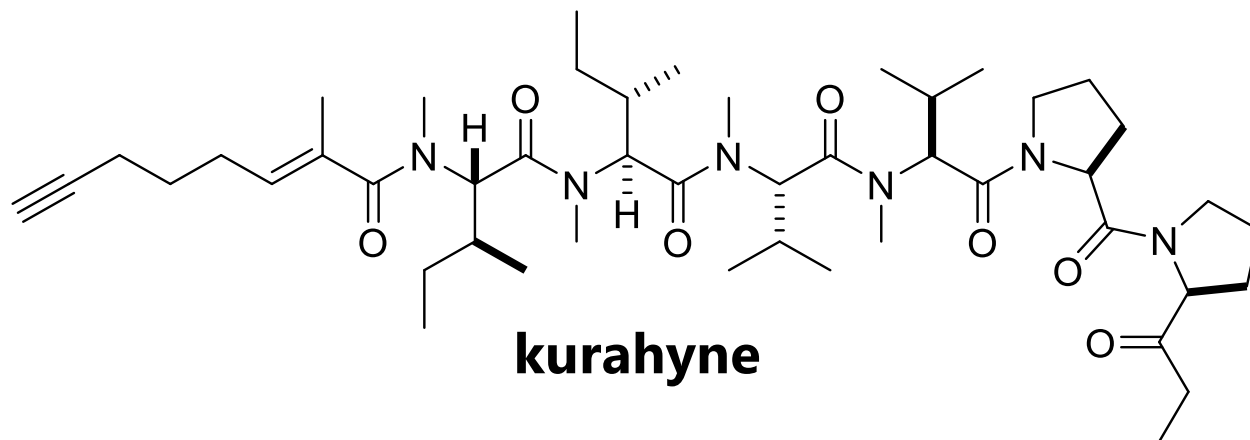
岩崎有紘 博士

⇒ 6種の新規生物活性物質を発見し、生物有機化学的研究を行った。(現助教)

海洋シアノバクテリア由来新規小胞体ストレス誘導剤 クラハインの構造、合成および作用機序解明



海洋シアノバクテリア集合体
(主に *Lyngbya* sp.)



構造決定

- ・全合成を達成し、構造を確認
(16 段階, 総収率 5.3%)

生物活性

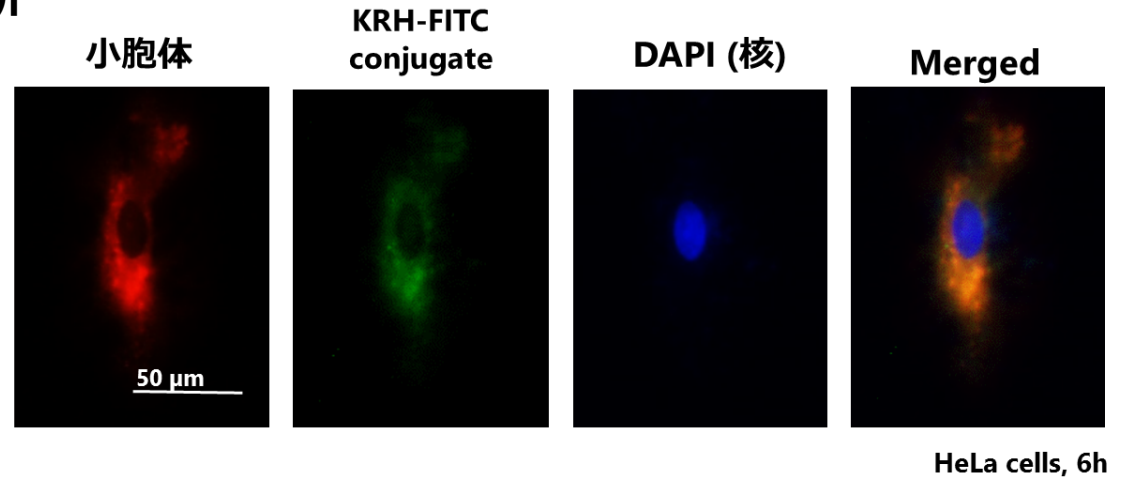
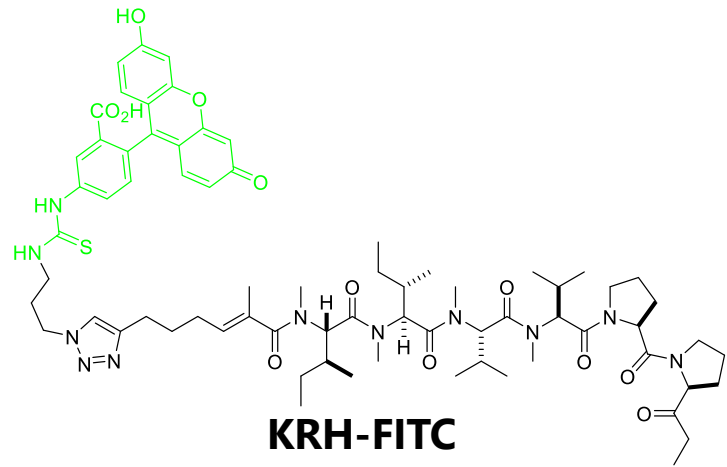
- ・ヒトがん細胞に対する顕著な増殖阻害
- ・破骨細胞分化阻害活性
- ・HeLa 細胞に対してアポトーシスを誘導

⇒ 作用機序解明研究に着手



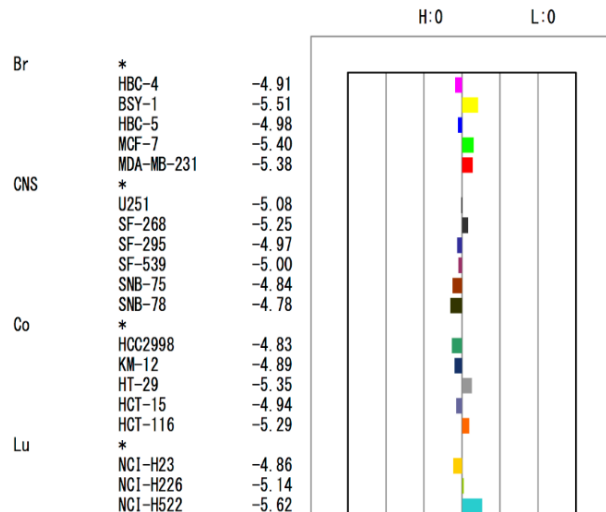
作用機序解明研究 (抜粋)

蛍光プローブを用いた細胞内局在部位解析



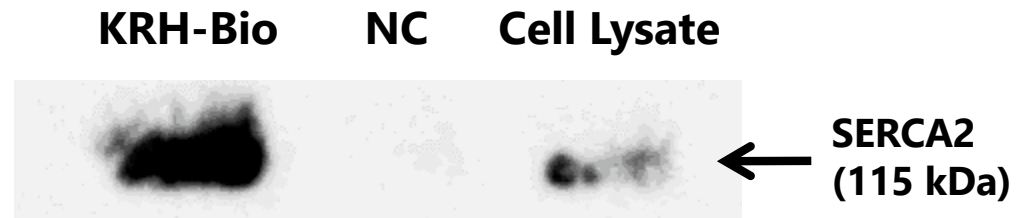
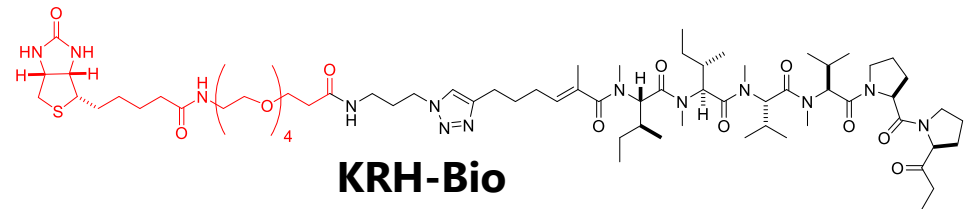
⇒ 小胞体への局在が示唆

ヒトがん細胞パネルスクリーニング



⇒ 既知の小胞体 Ca^{2+} ポンプ 阻害剤と作用機序の類似が示唆

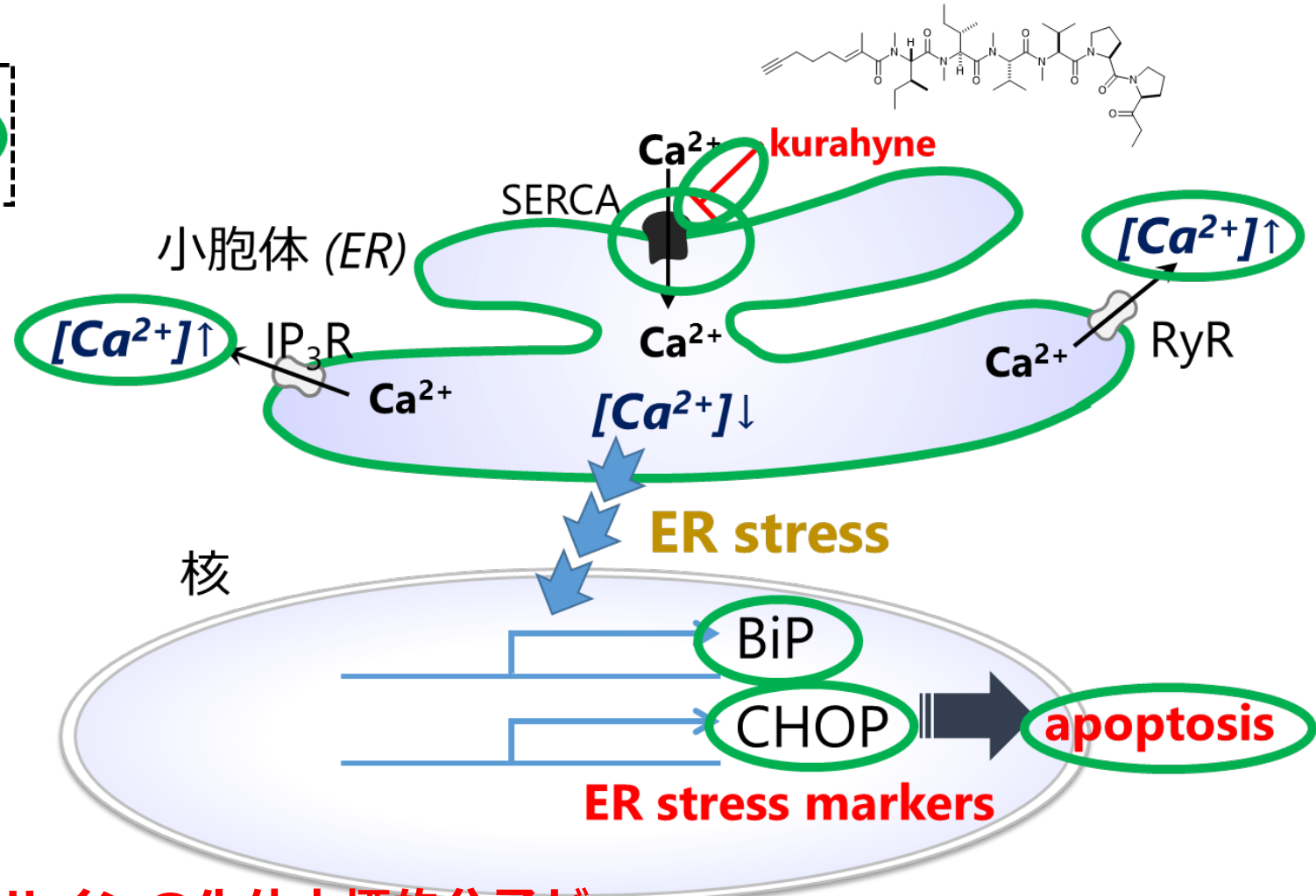
ビオチンプローブを用いたアフィニティー精製による細胞内結合タンパクの同定



⇒ 小胞体膜上の Ca^{2+} ポンプとの結合が示唆

クラハインの作用機序

実験で確認

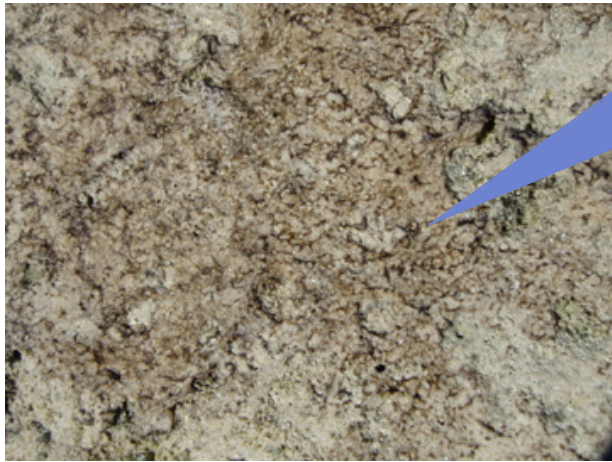


⇒ クラハインの生体内標的分子が
小胞体膜上の Ca²⁺ ポンプであることを解明した。

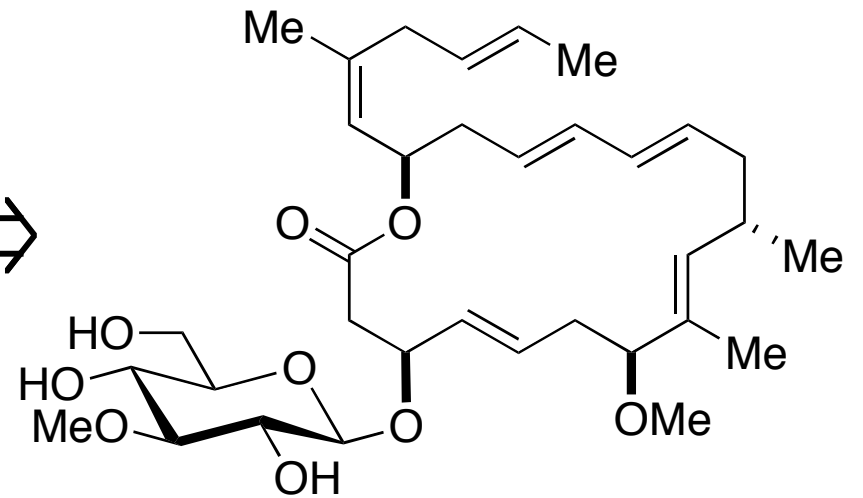
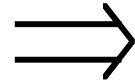
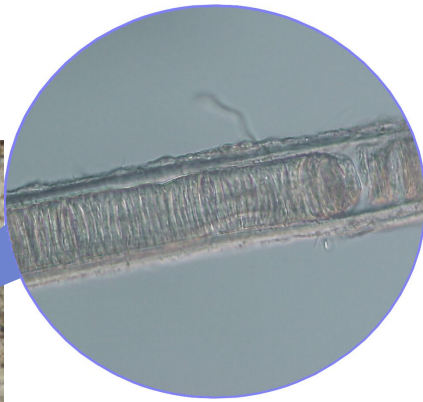
結論

新規鎖状リポペプチド クラハインを単離し、構造を決定した。
全合成を達成し、生物活性と生体内標的分子を解明した。

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

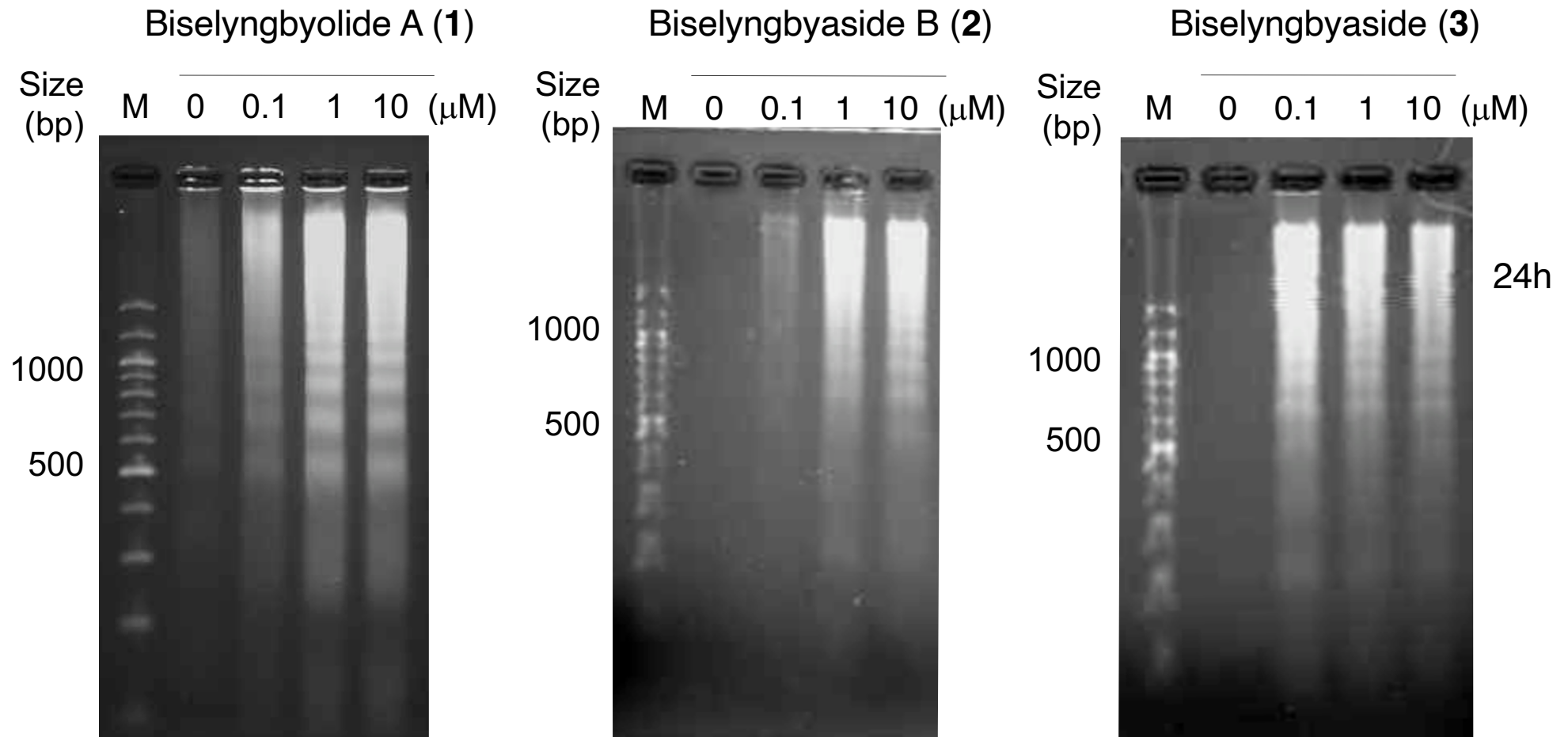


森田真布 博士
(現 名古屋大学農学部 助教)

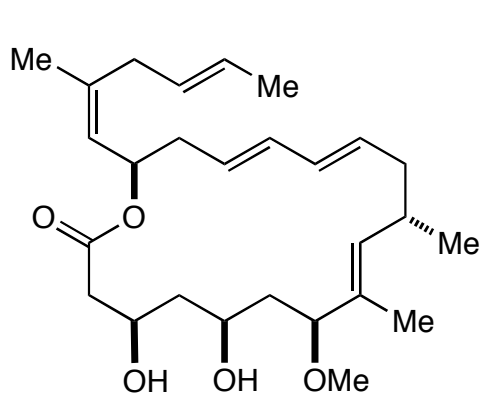
ビセリングビアサイド類はがん細胞にアポトーシスを誘導する アポトーシス=プログラムされた細胞死

DNAの断片化

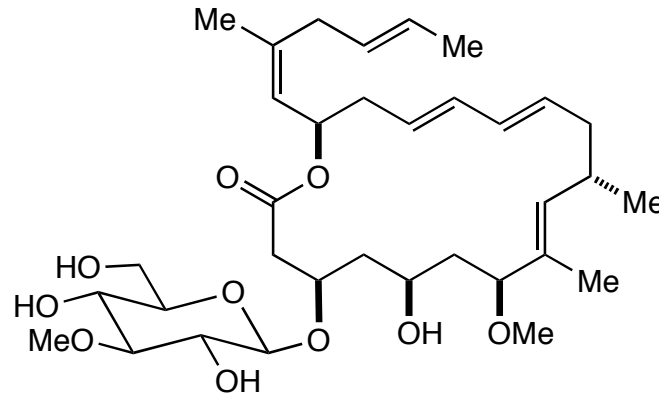
HL60 cells



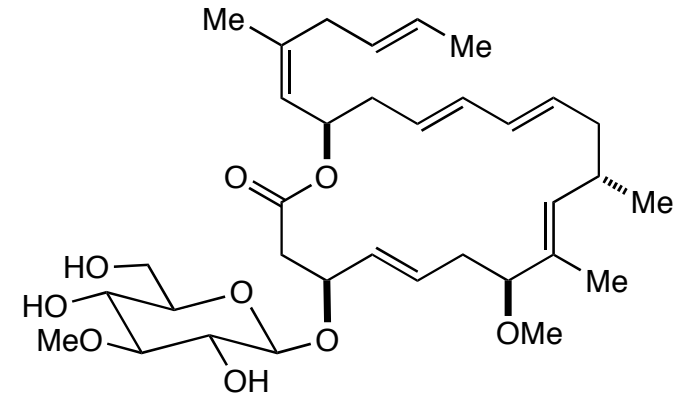
Biselyngbyasides は細胞質のCa²⁺濃度を上昇させる。



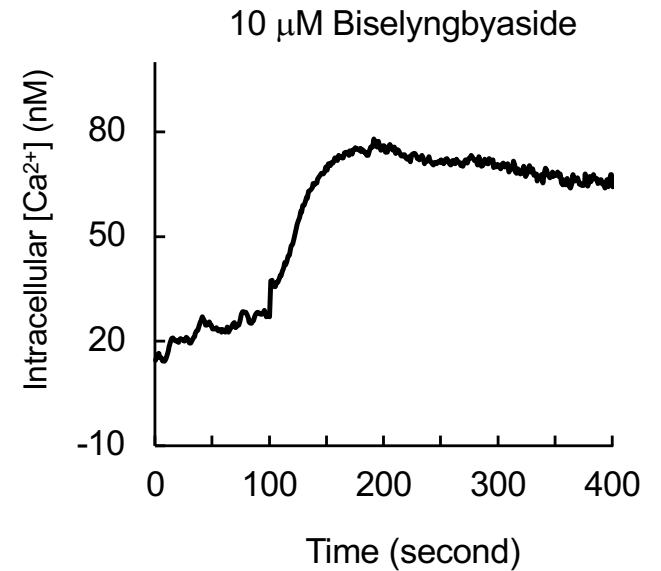
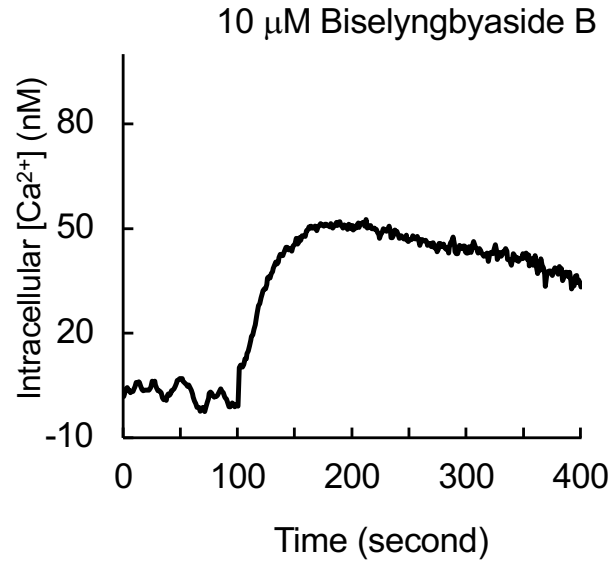
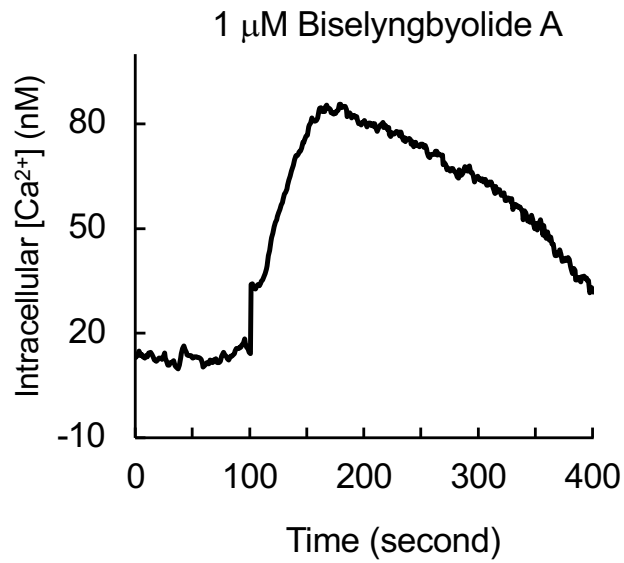
Biselyngbyolide A (1)



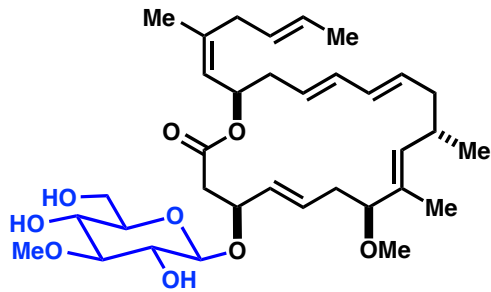
Biselyngbyaside B (2)



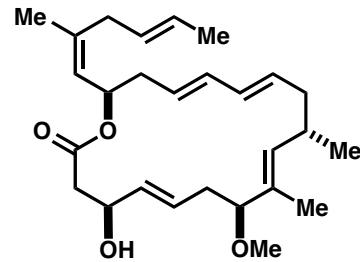
Biselyngbyaside (3)



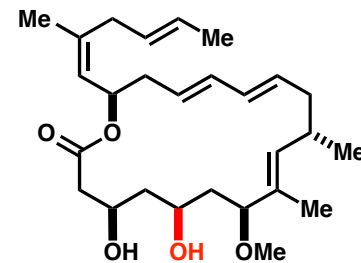
Biselyngbyasides as Novel Inhibitors of SERCA



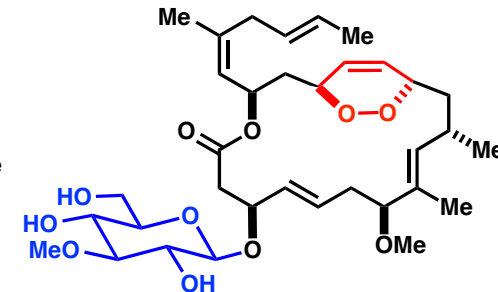
biselyngbyaside
(BLS, 1)
 K_i 19 nM



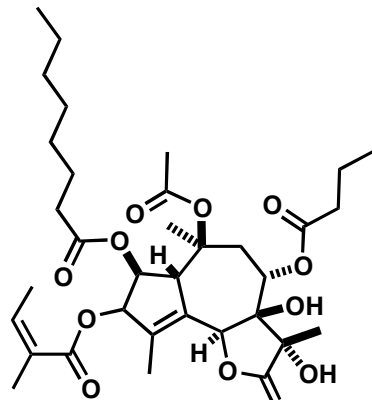
biselyngbyolide B
(BLLB, 2)
 K_i 17 nM



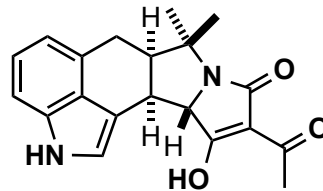
biselyngbyolide A
(BLLA, 3)
 K_i 9.1 nM



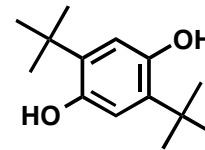
biselyngbyaside C
(BLSC, 4)
 K_i 18 μ M



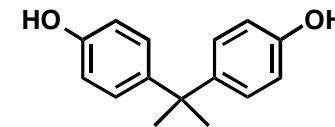
thapsigargin
(TG)
 K_i 0.1 nM⁷



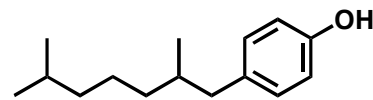
CPA
 K_i 1.8 μ M



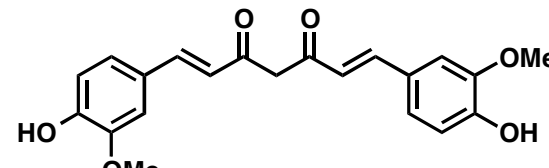
BHQ
 K_i 0.4 μ M⁷



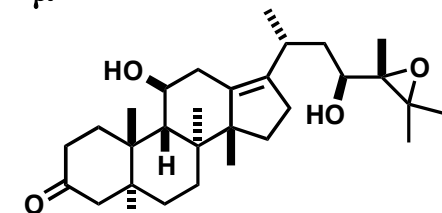
bisphenol
 K_i 2 μ M⁸



nonylphenol
 K_i 6 μ M⁹

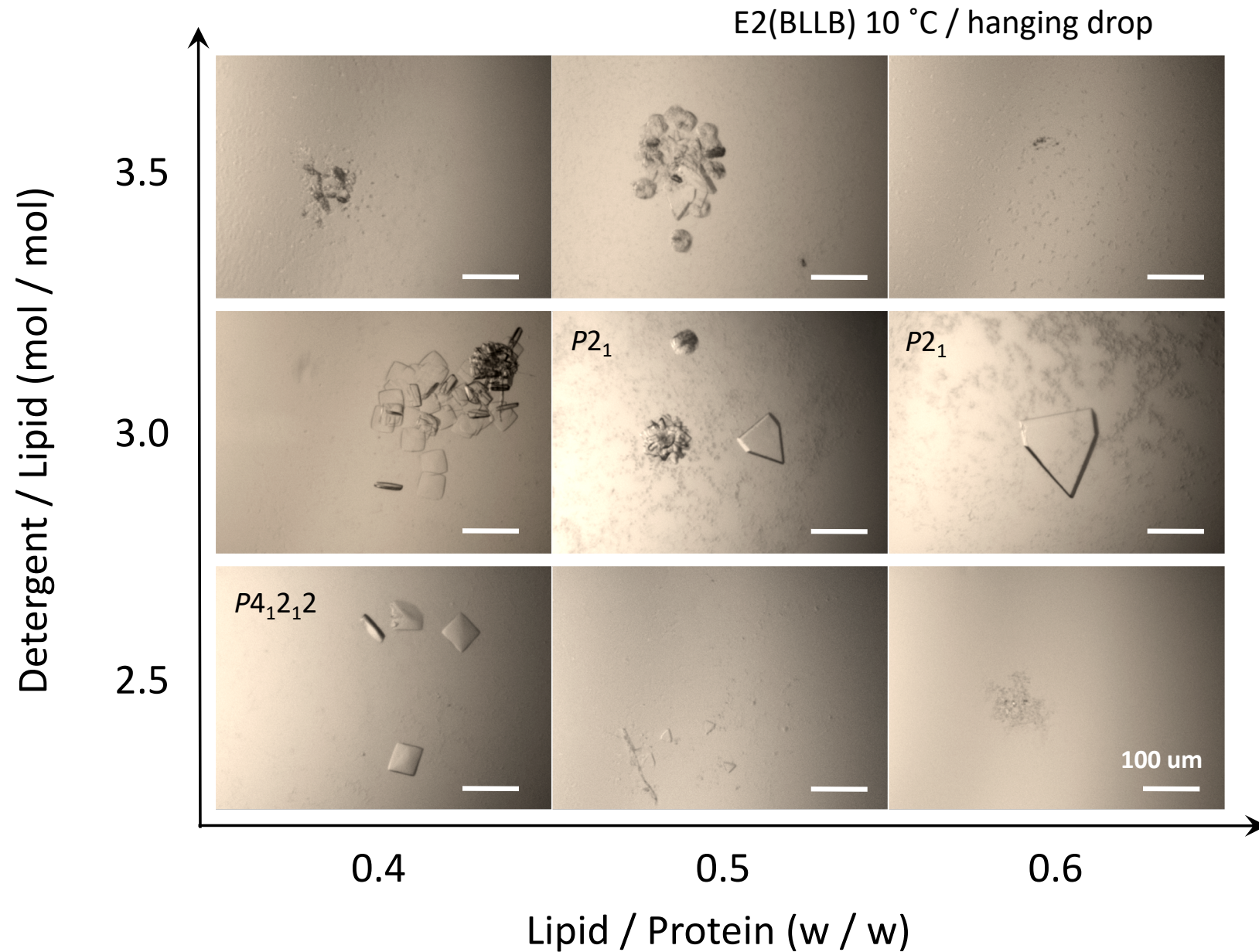


curcumin
 K_i 7 μ M¹⁰

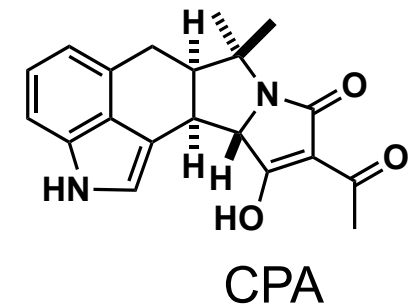
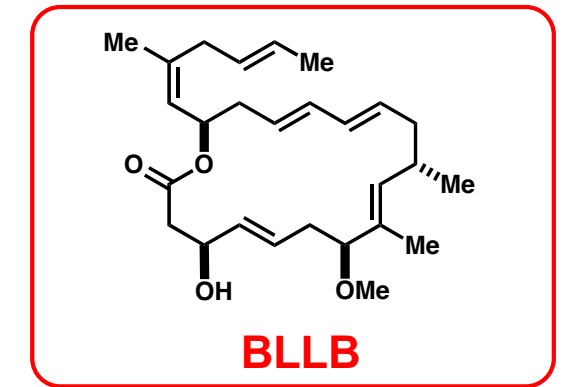
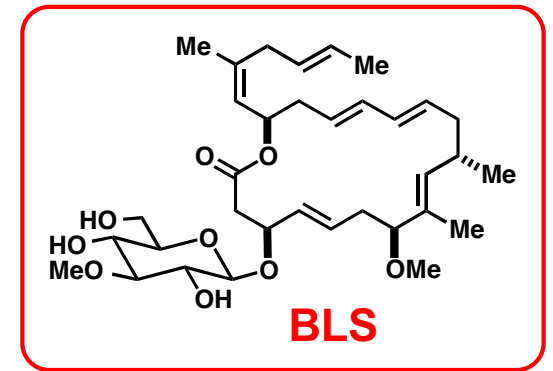
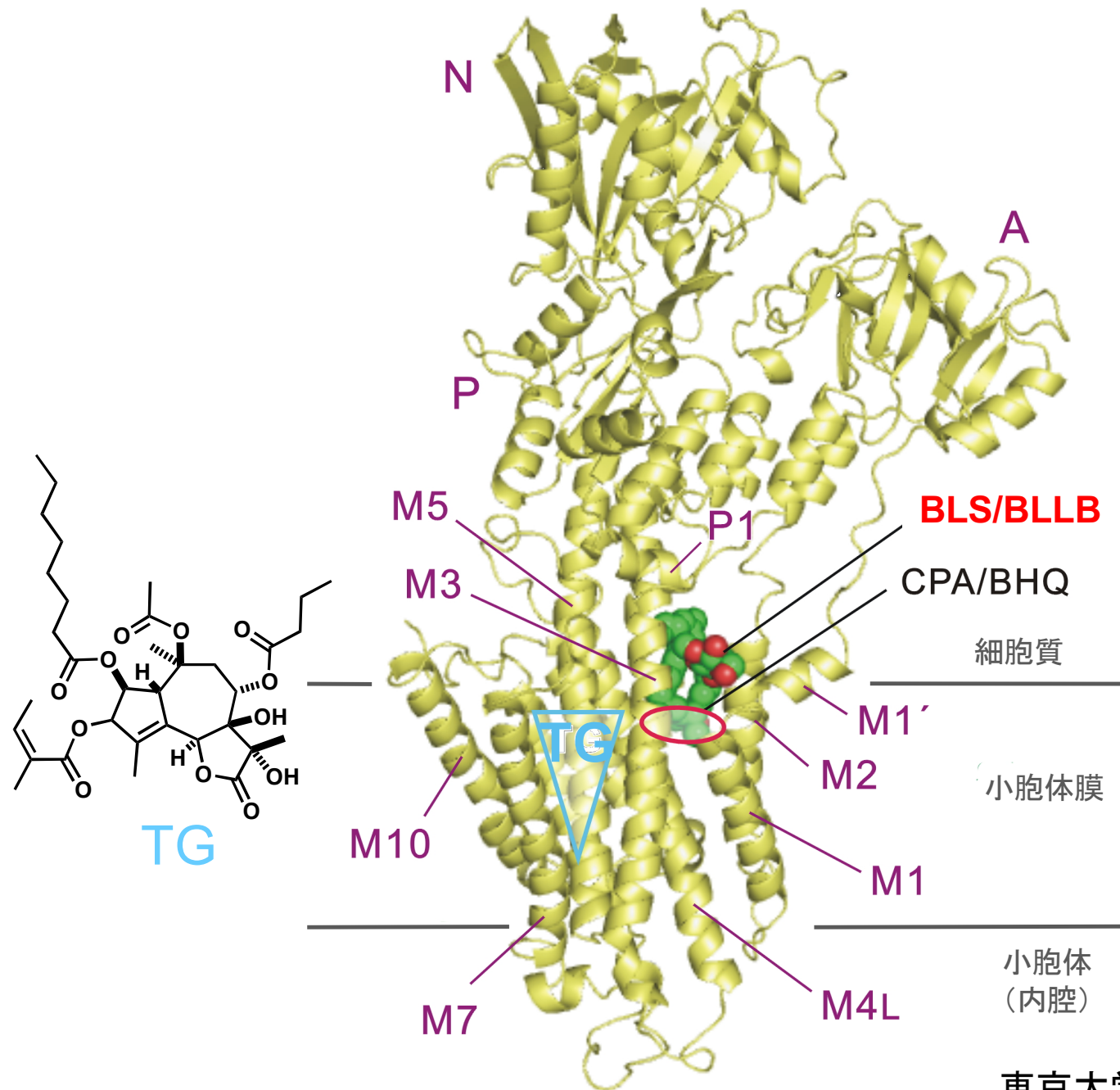


halisol B
 K_i 27 μ M¹¹

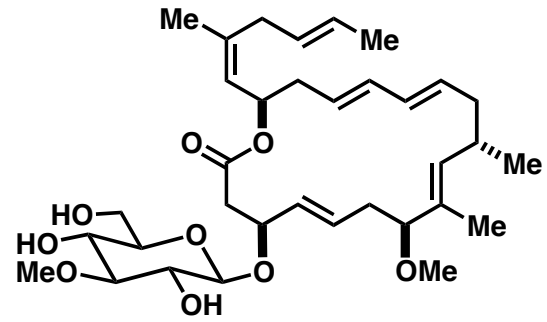
The Effects of Lipid and Detergent in Crystallization



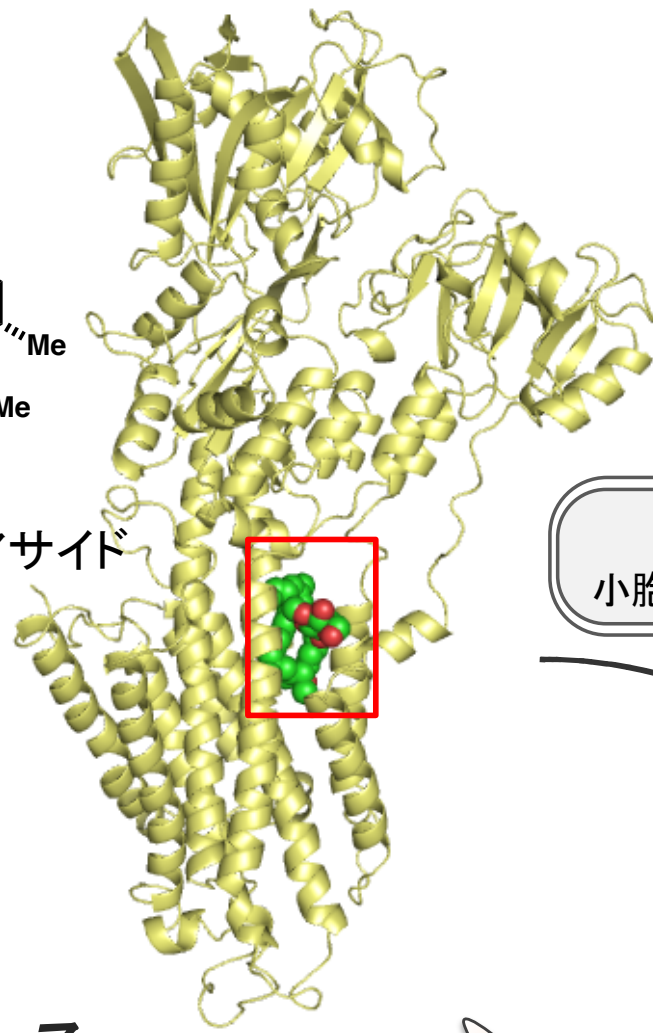
SERCA1a-ビスリングビアサイド類複合体の結晶構造



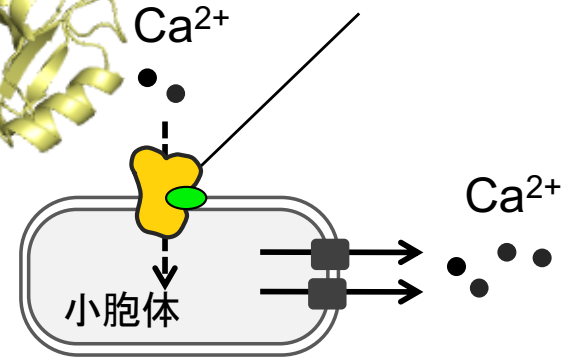
作用機構



ビスリングビアサイド



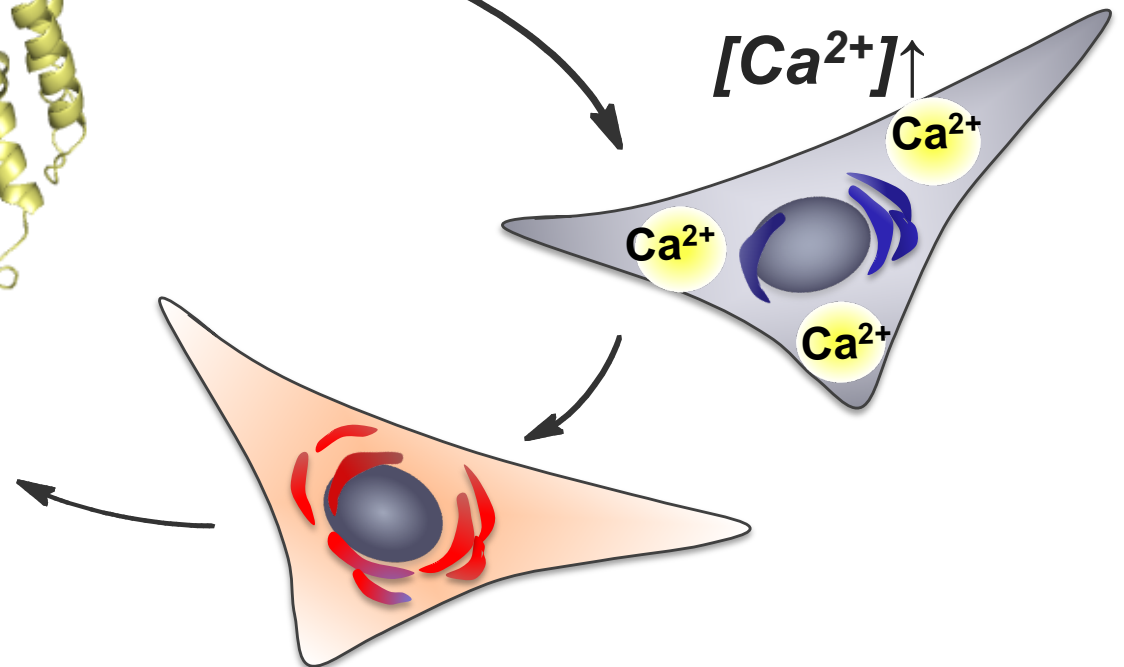
SERCA/BLS 複合体



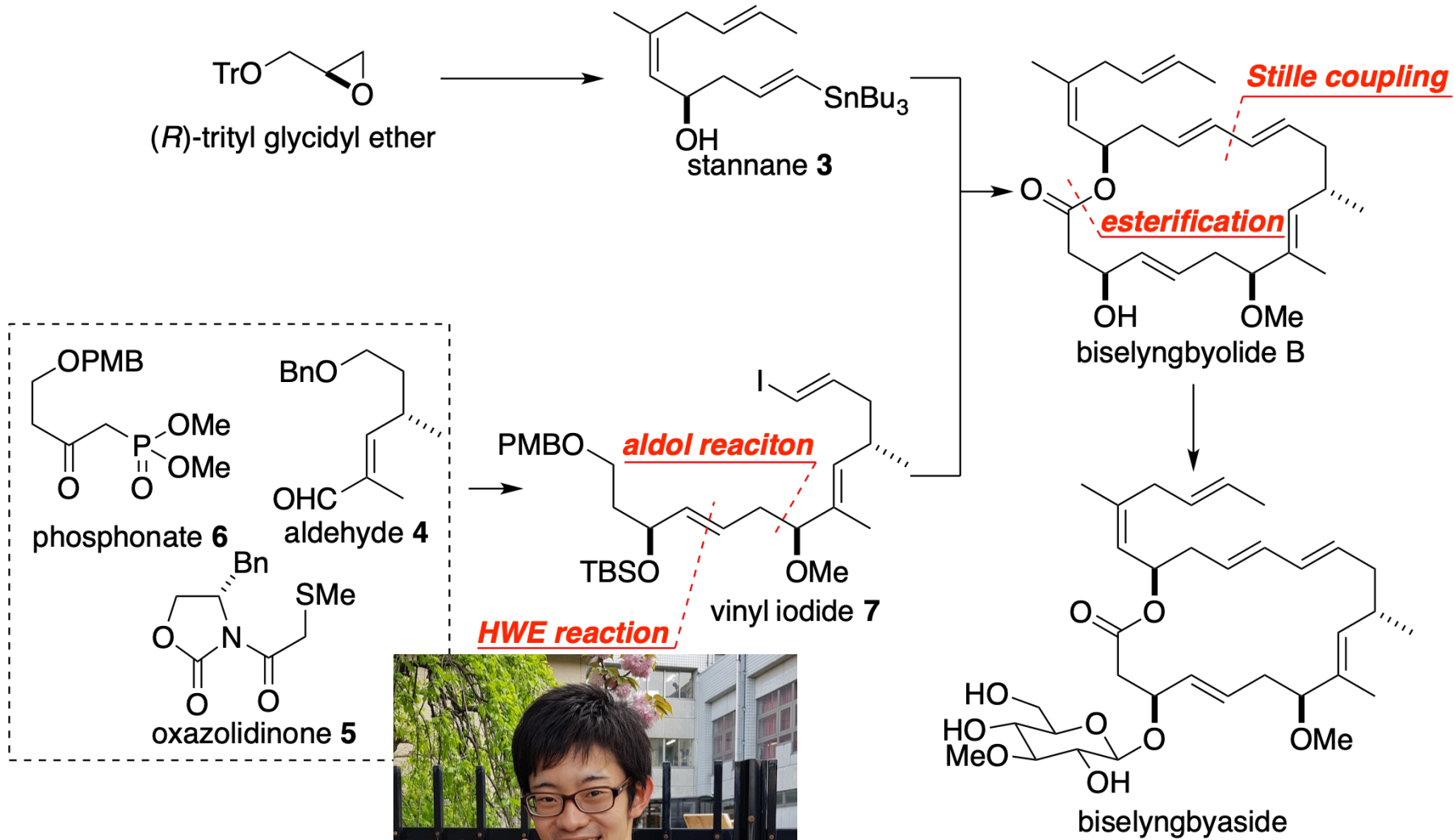
アポトーシス



小胞体ストレス

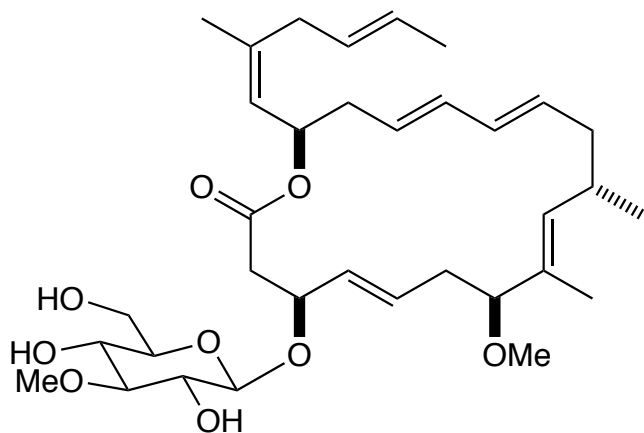


ビスリングビアサイド類の全合成



佐藤英祐 博士
 (現 岡山大学工学部 助教)

ビセリングビアサイド誘導体は抗マラリア薬になり得る？



anti-malaria activity

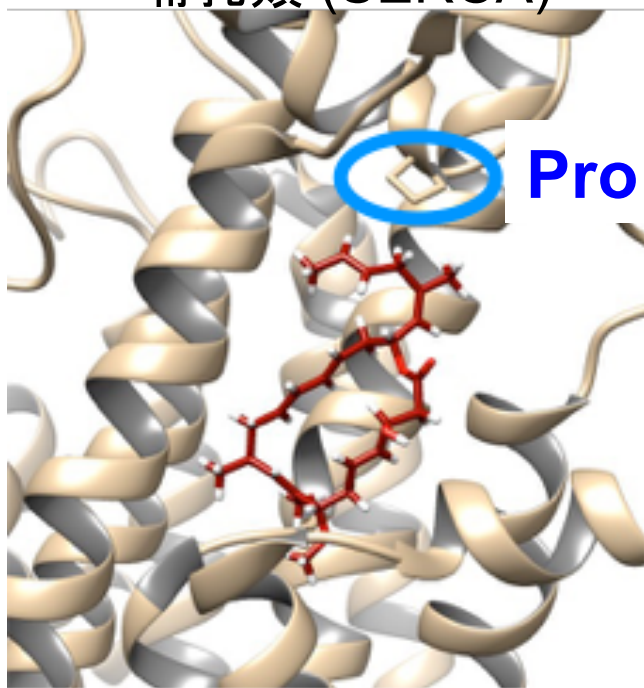
K-1
(drug resistant)
2.09 $\mu\text{g/mL}$

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

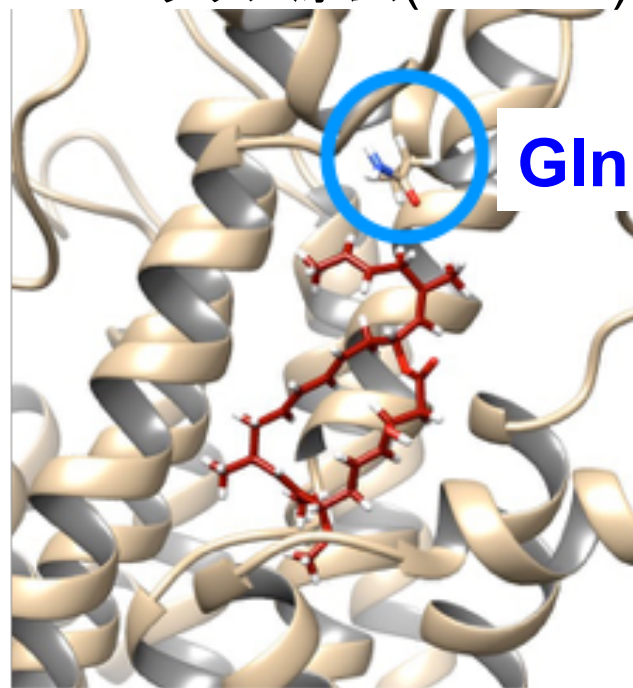
cytotoxicity

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

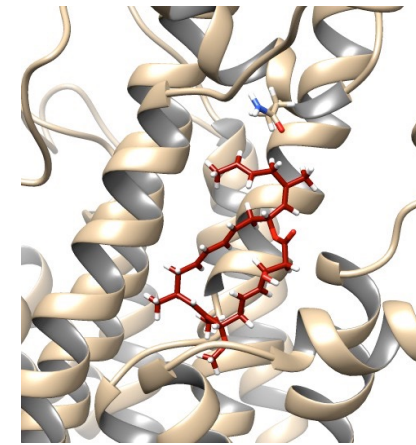
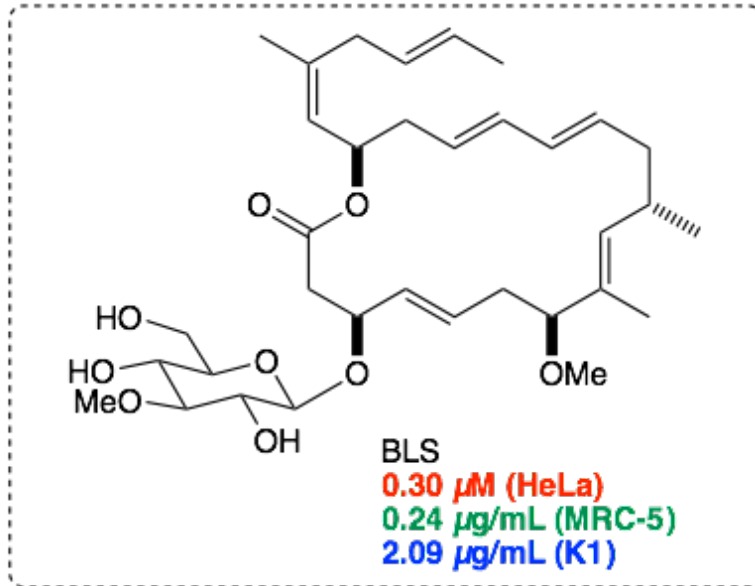
哺乳類 (SERCA)



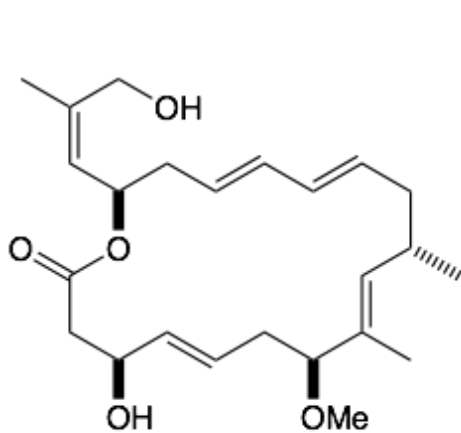
マラリア原虫 (PfATP6)



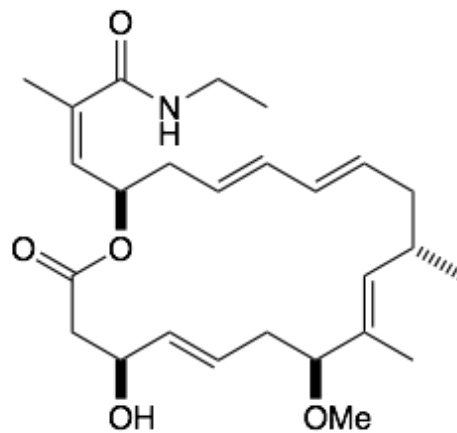
Activity of Synthetic Analogs



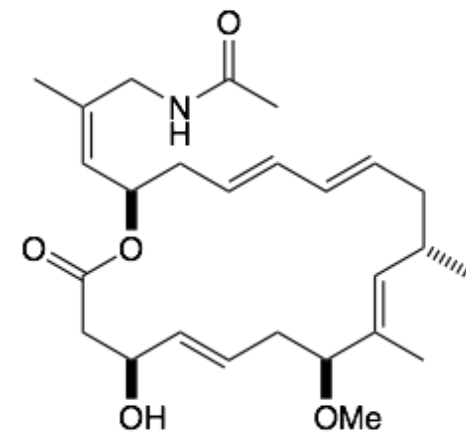
PfATP6(homology model)-BLLB



BLLB_OH
> 1 μM (HeLa)
1.27 $\mu\text{g/mL}$ (MRC-5)
> 12.5 $\mu\text{g/mL}$ (K1)



BLLB_amide1
> 1 μM (HeLa)
1.33 $\mu\text{g/mL}$ (MRC-5)
7.30 $\mu\text{g/mL}$ (K1)

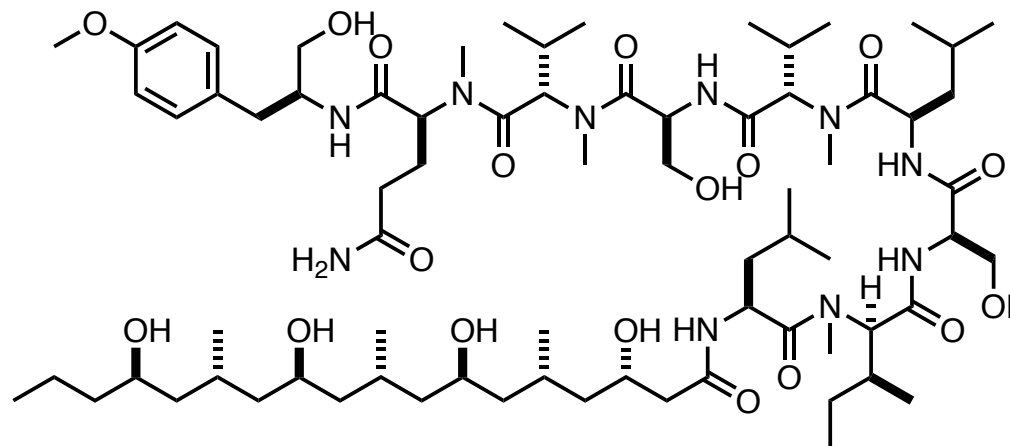
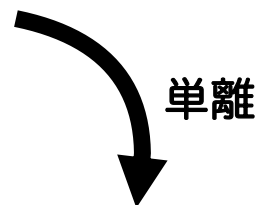


BLLB_amide2
> 1 μM (HeLa)
7.79 $\mu\text{g/mL}$ (MRC-5)
8.32 $\mu\text{g/mL}$ (K1)

red (cancer cells) : IC₅₀ values against HeLa cells
green (normal cells) : IC₅₀ values against MRC-5 cells
blue (anti-malaria) : IC₅₀ values against K-1 (drug resistant)



Okeania hirsuta

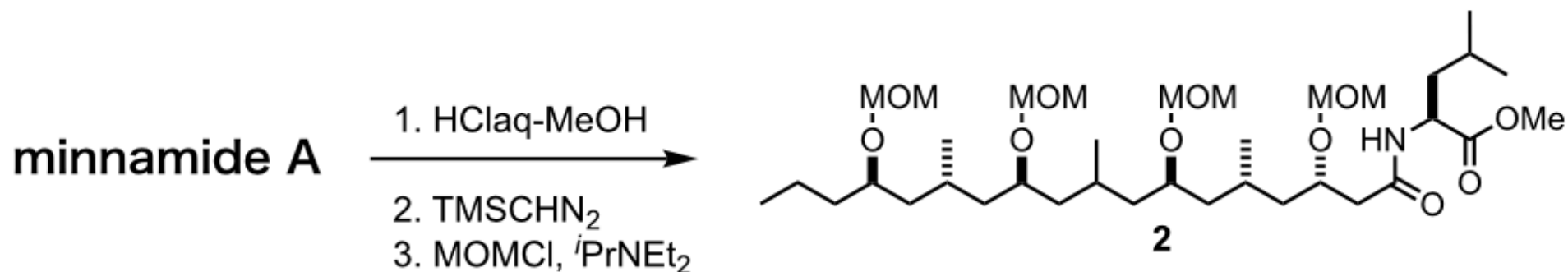


Minnamide A

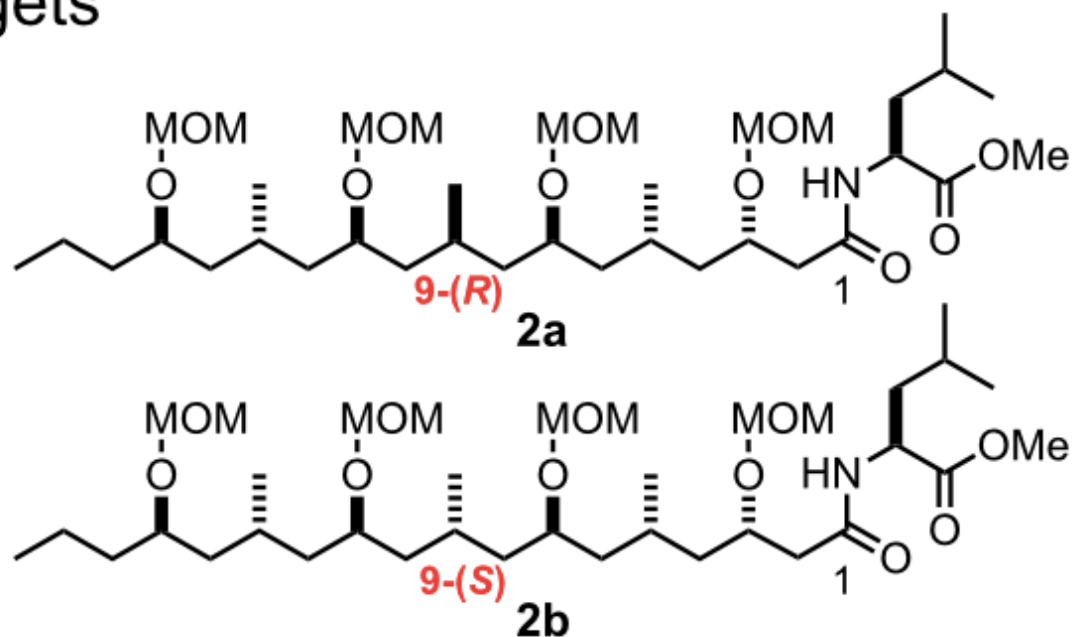
Growth inhibitory activity
against HeLa cells (IC₅₀ 0.17 μM)



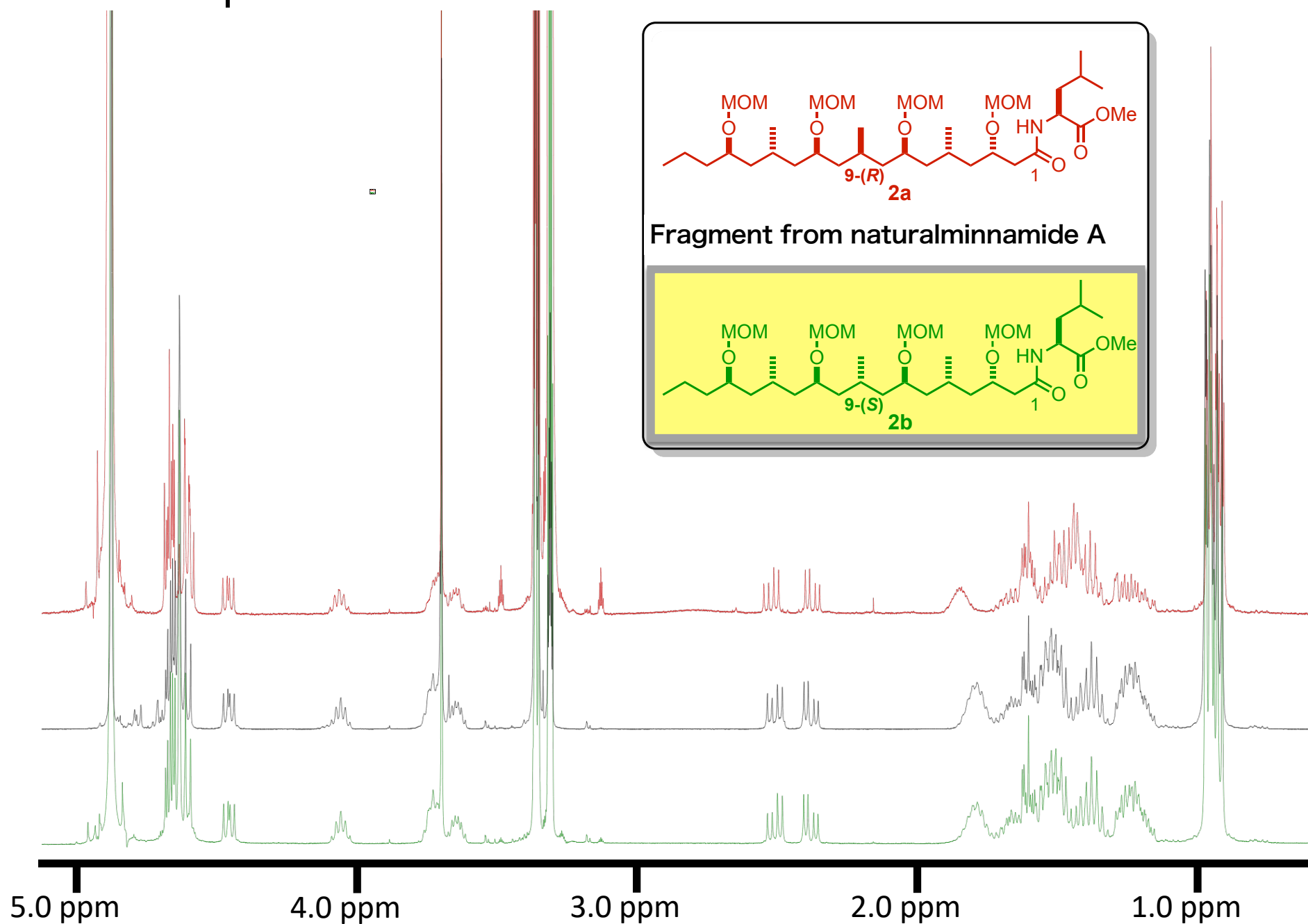
澄本慎平 博士
(現 神奈川大学工学部 助教)

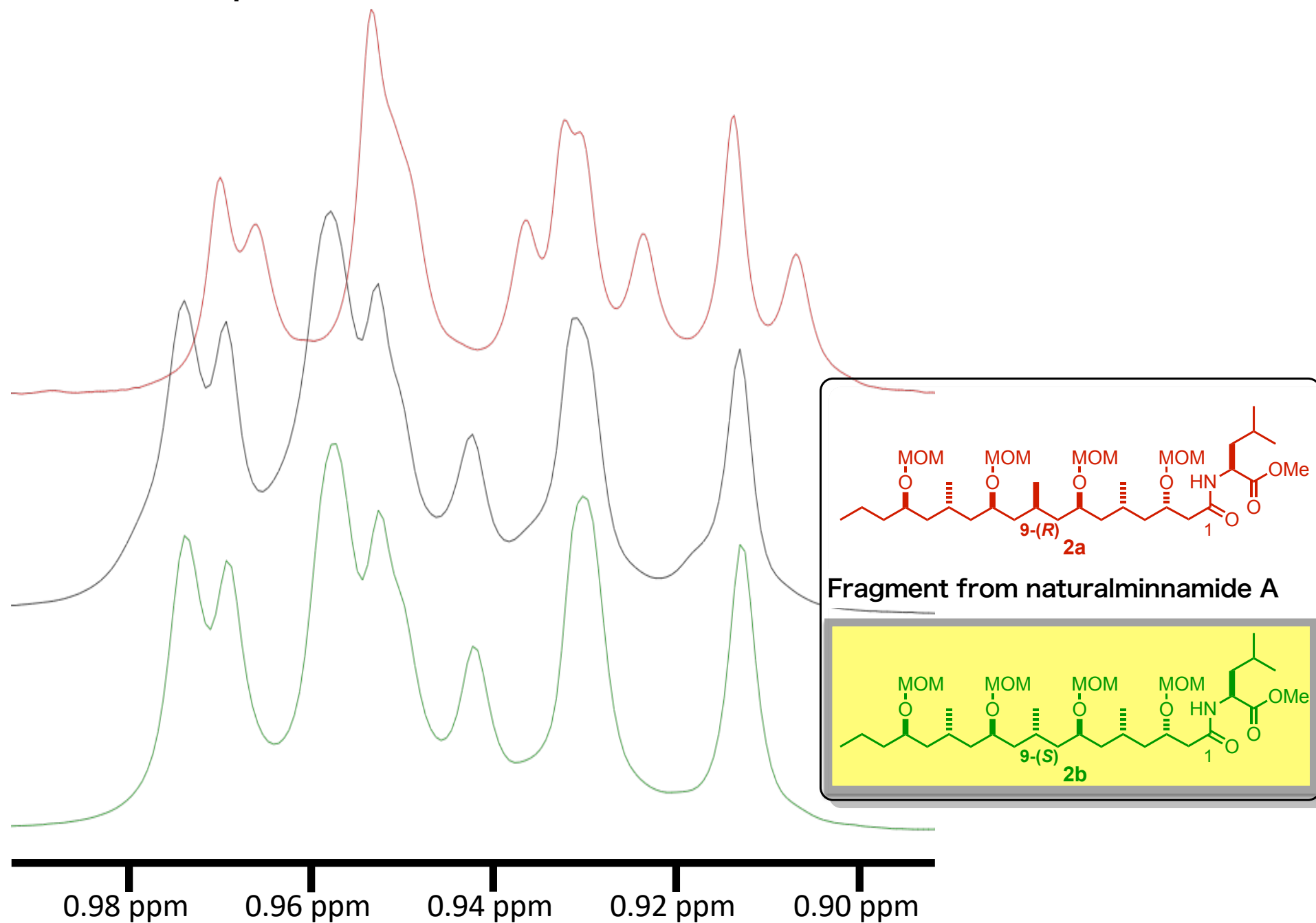


Synthetic targets



^1H NMR spectrum data



^1H NMR spectrum data

顧みられない熱帯病

制圧しなければならない熱帯病として、WHO によって指定された 20 の疾患。
(発展途上国を中心に全世界で約 10 億人が感染)

労働力や生産性の低下をまねき、途上国の経済成長の妨げとなっている。

顧みられない熱帯病

- ・ シャーガス病
- ・ リーシュマニア症
- ・ アフリカ睡眠病
- ・ リンパ系フィラリア症
- ・ ギニア虫感染症
- ・ 失明に至るトラコーマ
- ・ ハンセン病
- ・ 住血吸虫症
- ・ 河川盲目症
- ・ 土壌伝播寄生虫症
- ・ ブルーリ潰瘍
- ・ デング熱
- ・ 囊虫症
- ・ 狂犬病
- ・ 包虫症
- ・ 食物媒介吸虫類感染症
- ・ 風土性トレポネーマ症
- ・ マイセトーマ
- ・ 疥癬と外部寄生虫症
- ・ 有毒ヘビ咬傷

⇒ トリパノソーマ科の原生生物が引き起こす 3 つの感染症

- ・ シャーガス病：中南米で流行。600~700 万人が感染。
年間 1.2 万人が死亡。サシガメが媒介。
Trypanosoma cruzi が病原生物。
- ・ リーシュマニア症：中南米で流行。1200 万人が感染。
年間 2~3 万人が死亡。サシチョウバエが媒介。
Leishmania sp. が病原生物。
- ・ アフリカ睡眠病：サハラ以南のアフリカで流行。5~7 万人が感染。
年間数千人が死亡。ツェツェバエが媒介。
Trypanosoma brucei が病原生物。

⇒ 国や地域によっては、マラリアや結核を上回り、
感染症による犠牲者の最大の原因となっている。

⇒ 深刻な状況にも関わらず治療薬の開発が遅れている。



Trypanosoma brucei



ツェツェバエ

トリパノソーマ感染症の治療の現状 ～アフリカ睡眠病の場合～



ツエツエバエ

Trypanosoma brucei による感染症で、吸血性のハエによって媒介される。

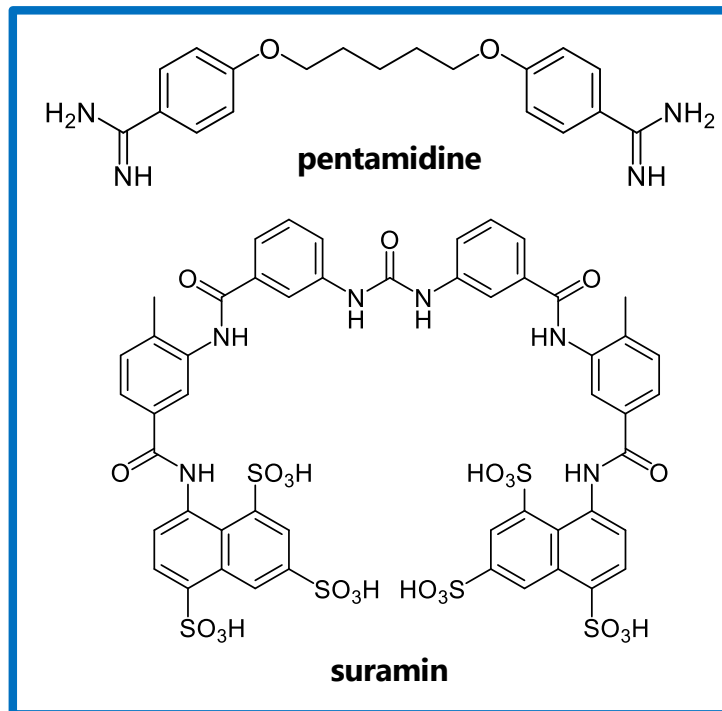
第1ステージ：感染初期のステージ。

症状（貧血、発熱）が一般的で診断が困難。

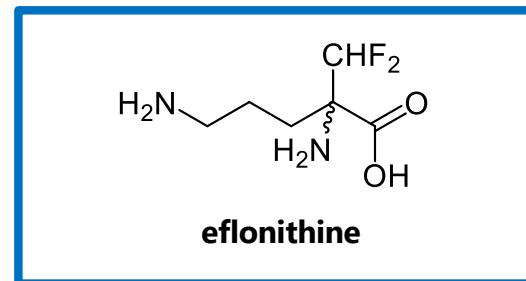
第2ステージ：原虫が血液脳関門を突破したあとのステージ。中枢神経系に影響が出る。

治療をしない場合は死に至る。

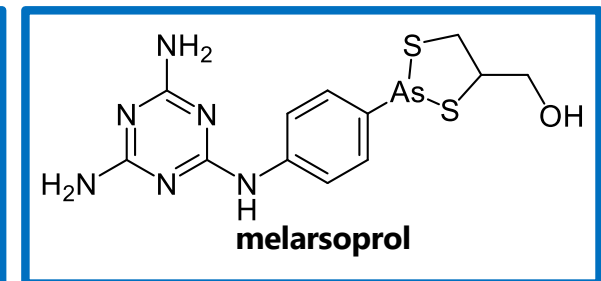
従来の薬剤とその問題点



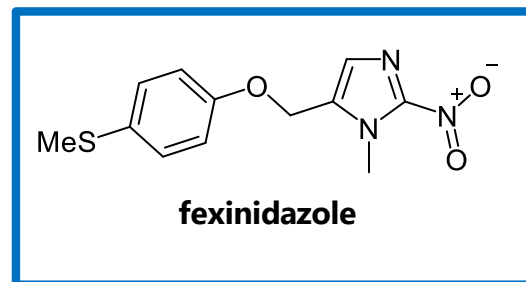
血液脳関門を透過できず、
第2ステージの治療には使えない



耐性株が存在



非常に深刻な副作用



効果が弱い

患者の3~10%がヒ素性脳症を併発
そのうち10~70%が死亡する。

⇒ より効果的な治療薬の開発が望まれている。

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、毎回1名）
- ・ 反応機構の演習（土曜日、4年生）

4年生は毎週土曜日 9:30～16:00くらいまで勉強。

まじめに取り組めば、たぶん実力が身につくでしょう。

- ・ 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（不定期、ほぼ毎月）

どんな人に来て欲しいか

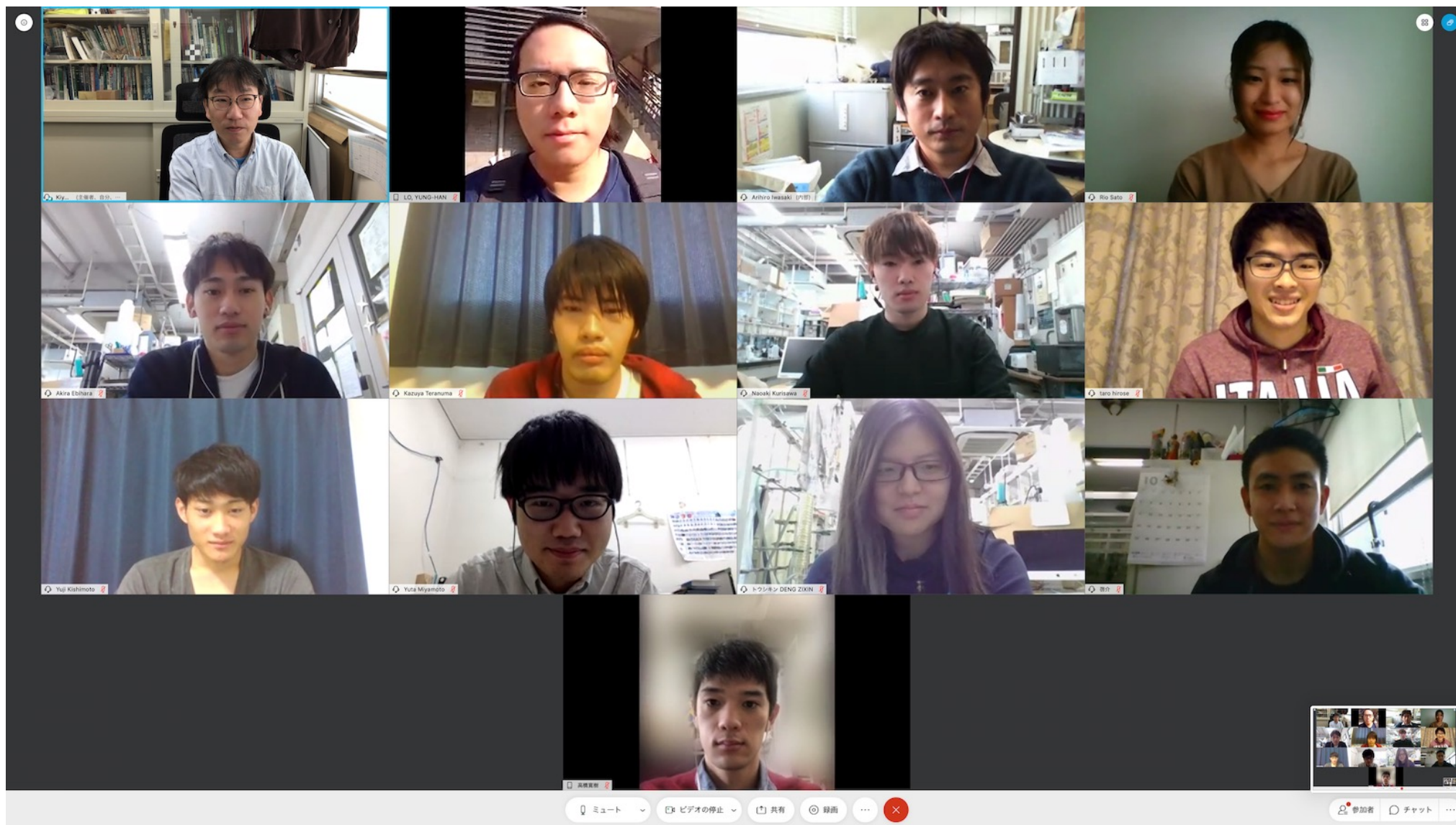
- 有機化学が好き
- 実験が好き
- 機器分析が好き

もちろん有機化学、実験、機器分析が得意な人も歓迎です。

- 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



天然物化学研究室



研究室構成 (2020年度)
末永、岩崎、博士課程: 2名
修士課程5名、4年生 3名、研究生1名