

新規抗がん化合物  
(海洋天然物ラメラリン類縁体)

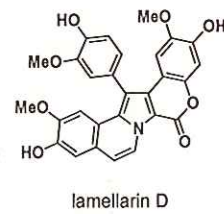
長崎大学工学研究科

岩尾正倫

研究・開発の背景(1)



*Lamellaria* sp  
ベッコウタマガイ

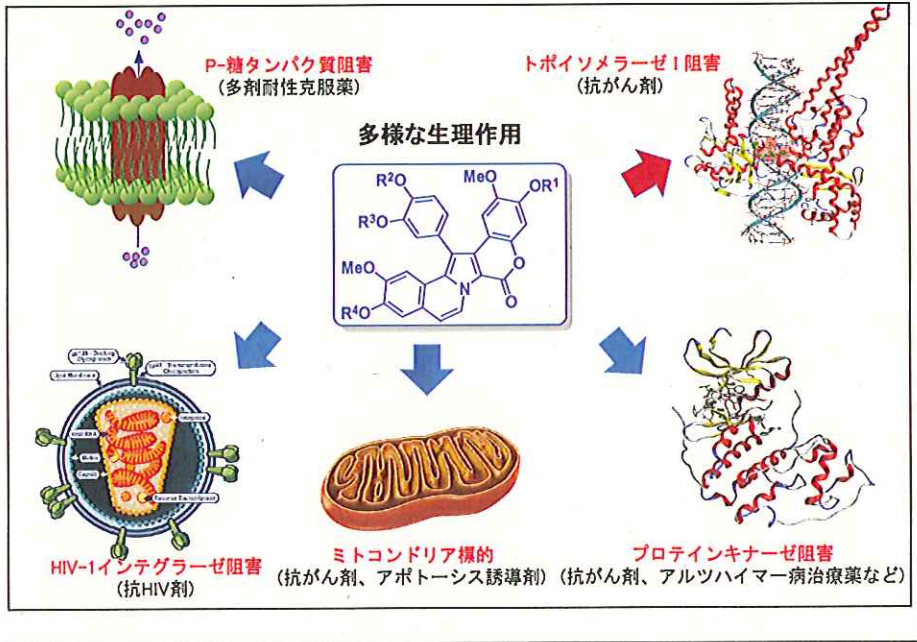


Anderson, R.J.; Faulkner, D. J.; Cun-hen, H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J.  
*J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5492.

これまでに40種以上のラメラリン類が単離、同定されている。

Ishibashi, F.; Miyazaki, Y.; Iwao, M. *Tetrahedron* 1997, 53, 5951.

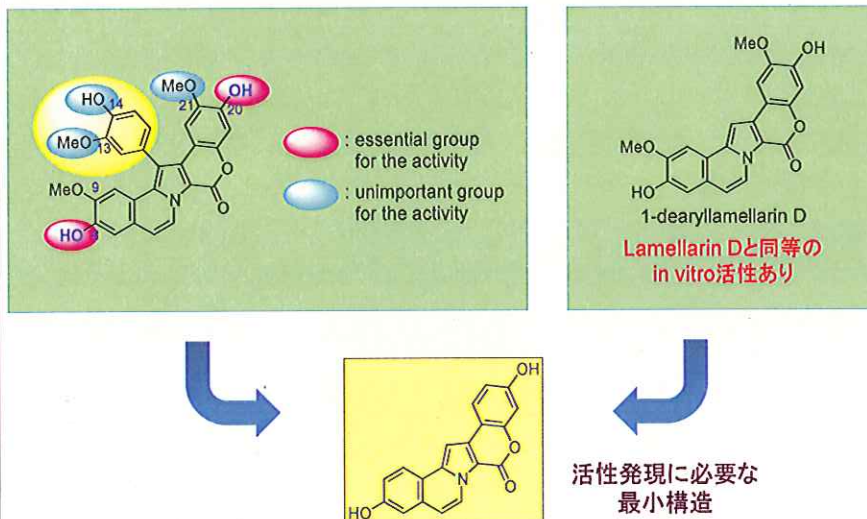
研究・開発の背景(2)



研究開発の背景(3)



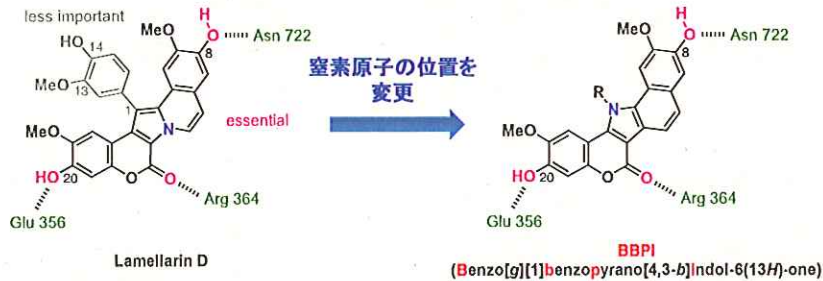
抗がん活性発現に必要な骨格



創薬シーズの概要(1)



新規抗がん活性物質BBPI

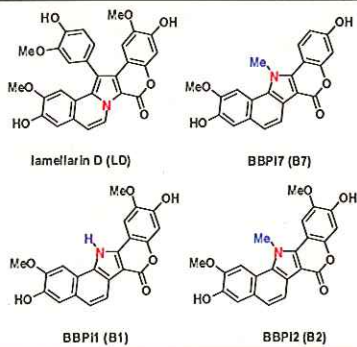


BBPI骨格の特徴

1. これまでに報告例のない新規骨格
  - 特許上の束縛無く創薬研究を展開可能
2. ラメラリン骨格とほぼ等しい分子形状を持つが、骨格内の窒素原子(N)の位置が異なる
  - 窒素原子上に様々な置換基を導入できる
  - Rを変化させることにより、水溶性の発現や活性の制御等が可能となる
  - ラメラリン骨格とは電子状態が異なるため、新たな作用機序に基づく特異性の発現が期待される

創薬シーズの概要(2)

トポイソメラーゼI阻害活性

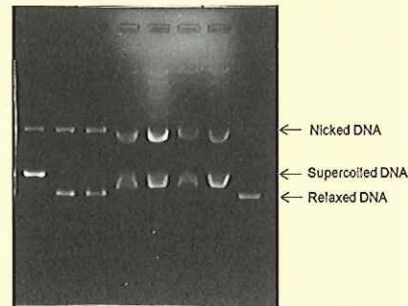


Anti-proliferative activity against HeLa cell lines

compound	GI <sub>50</sub> (nM)
BBPI7 (B7)	nt
BBPI1 (B1)	269.6
BBPI2 (B2)	11.8
lamellarin D (LD)	20.4
camptothecin (CPT)	21.5

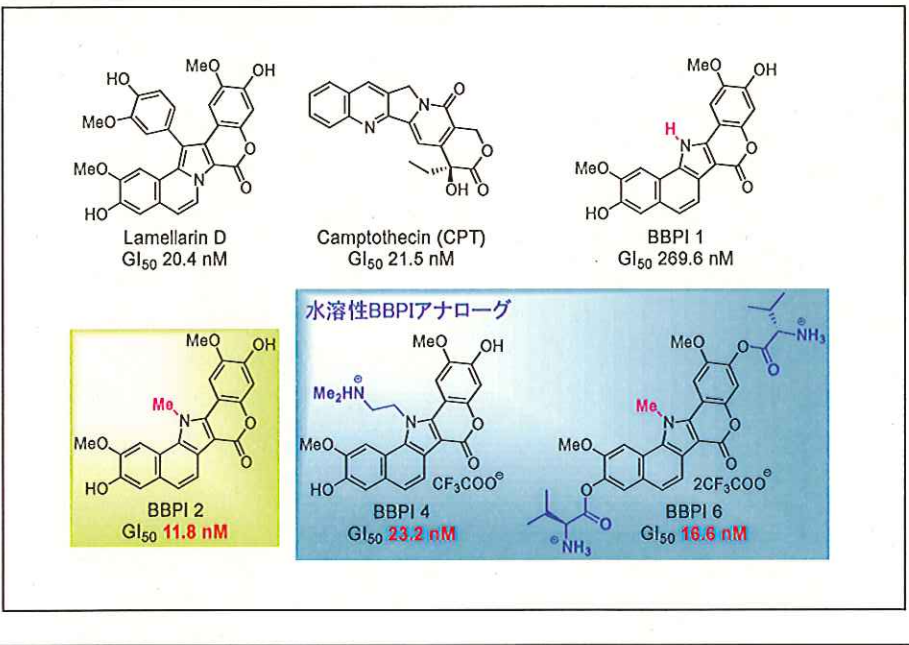
nt: not tested

1 2 3 4 5 6 7 8  
SC Top CPT LD B7 B1 B2 Rel

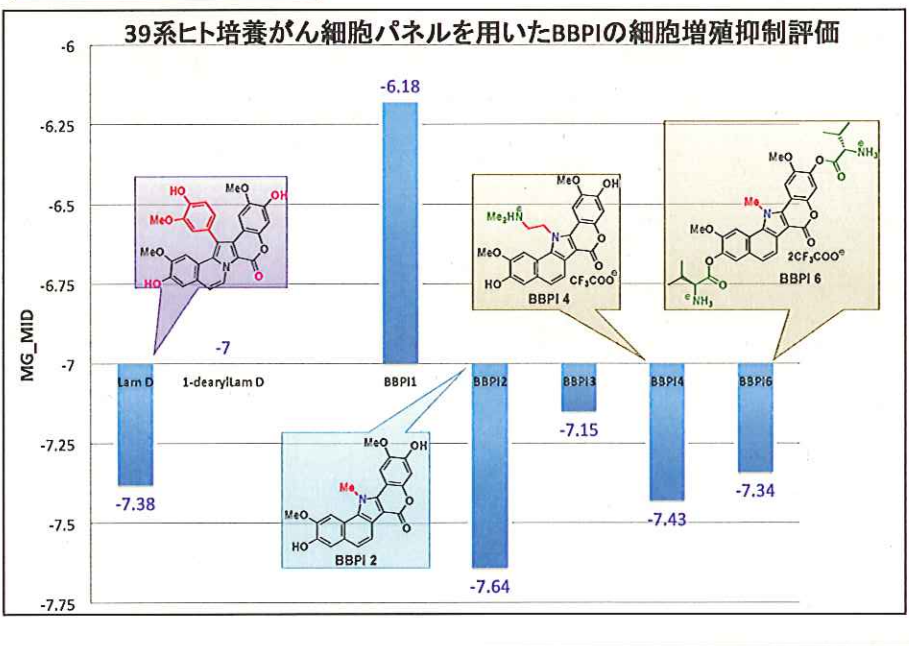


**Topoisomerase I inhibition.**  
Effect of BBPIs (B1, B2, B7) and lamellarin D (LD) on relaxation of supercoiled DNA by human topoisomerase I. Supercoiled plasmid pBR322 DNA (0.25 μg, lane 1) was incubated with 5 units of topoisomerase I in the absence (lane 2) and presence of the drug at concentration of 10 μM (lane 3 to 7) at 37°C for 30 min.

創薬シーズの概要(3) HeLa細胞に対する増殖阻害活性

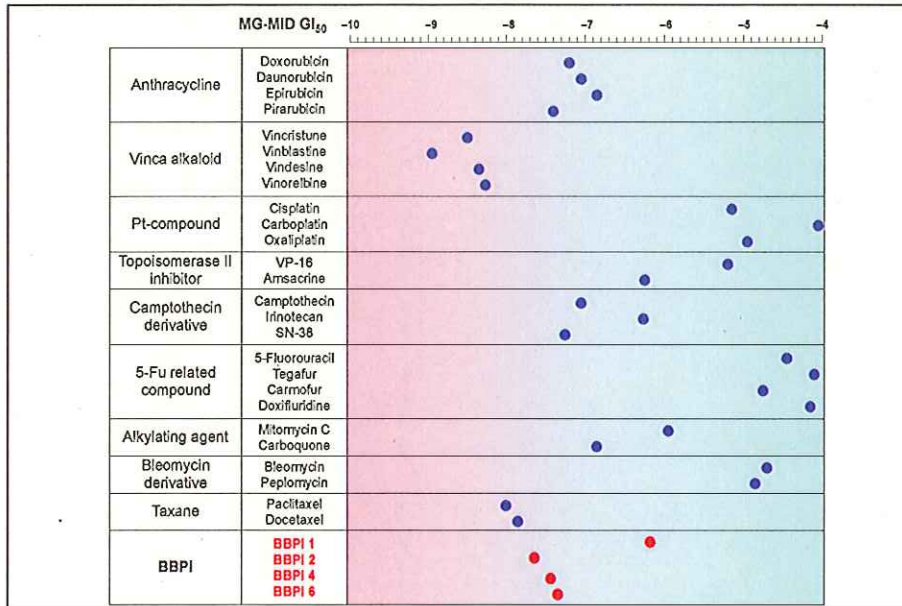


創薬シーズの概要(4)



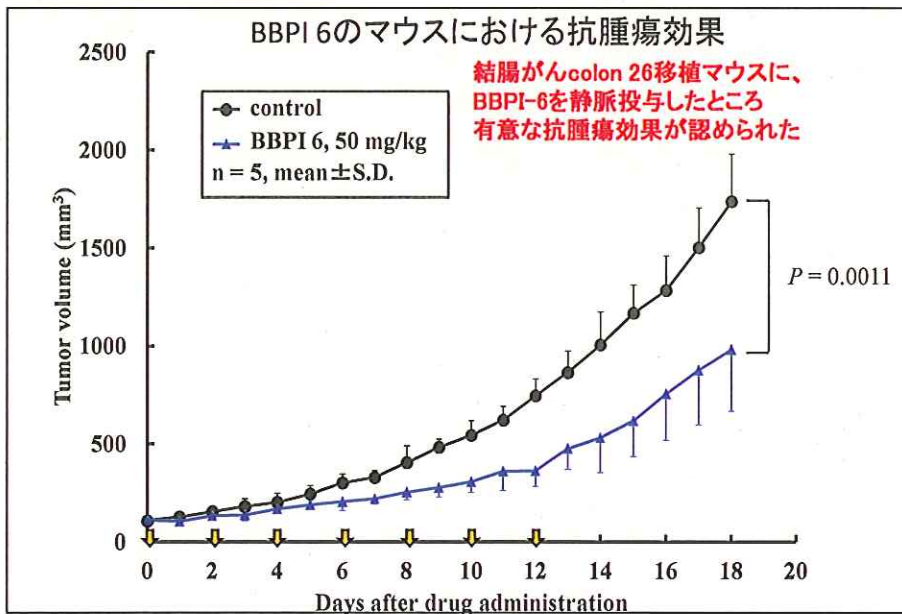
創薬シーズの概要(5)

既存の抗がん剤との比較

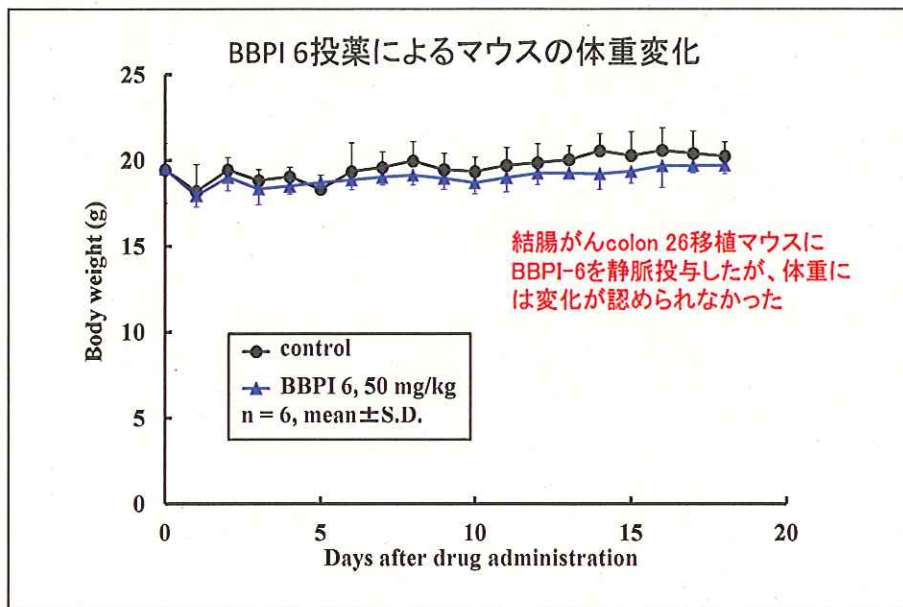


既存の抗がん剤に関するデータ: Yamori, T. et al *Cancer Res.* 1999, 59, 4042.

創薬シーズの概要(6)



## 創薬シーズの概要(7)



## 技術の優位性まとめ



- 多くのBBPIがリード化合物ラメラリンDや標準的トポイソメラーゼI阻害剤カンプトテシンと同等以上の細胞増殖抑制活性を示す。
- 抗がんスペクトルが広く、多様ながんの治療に有効と期待される。
- がん細胞に対する選択性が高く、正常細胞への障害が少ない。
- 水溶性誘導体は動物実験において抗腫瘍活性を示し、急性毒性も認められない。
- ラメラリンについては、PharmaMar社等から特許申請がなされているが、BBPIは新規骨格であるために、それらの特許に抵触することなく抗がん剤開発が可能である。
- 多様なBBPI誘導体について幅広く抗がん剤用途の物質特許として出願している。

## 実用化に向けた計画・製薬企業との連携



### 今後の研究開発計画

課題	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度
抗癌剤としての開発	合成展開・最適化	動物モデル試験	申請用非臨床試験	治験届申請	治験の開始
その他の薬理作用	外注による薬効プロファイルの検証	特許化、新薬効の動物試験等による確認	合成展開・最適化	動物モデル試験	申請用非臨床試験

### 製薬企業への期待

- ・共同開発の模索、製薬企業の合成力と薬効評価力に期待
- ・資金獲得のための共同申請を希望

### 大学の役割分担

- ・合成展開の企画及び合成・薬効評価の一部を大学が担当
- ・長崎大学病院の医師による臨床の立場からのアドバイス

## 参考資料



### 論文

1. Synthesis and biological activity of lamellarin alkaloids: an overview  
T. Fukuda, F. Ishibashi, and M. Iwao,  
*Heterocycles*, Vol. 83, No. 3, 491-529 (2011)
2. Design and Synthesis of Lamellarin D Analogues Targeting Topoisomerase I  
T. Ohta, T. Fukuda, F. Ishibashi, and M. Iwao  
*J. Org. Chem.*, Vol. 74, 8143-8153 (2009)
3. Molecular Determinants of Topoisomerase I Poisoning by Lamellarins:  
Comparison with Camptothecin and Structure-Activity Relationships  
E. Marco, W. Laine, C. Tardy, A. Lansiaux, M. Iwao, F. Ishibashi, C. Bailly, and F. Gago  
*J. Med. Chem.*, Vol. 48, No.11, 3796-3807 (2005)

### 特許

名称: 抗癌活性化化合物  
番号: PCT/JP2012/050872  
出願日: 平成24年1月17日  
出願人: 国立大学法人長崎大学