

【概要】

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	明治薬科大学
(タイ王国)拠点機関：	チュラロンコーン大学薬学部
(インドネシア)拠点機関：	バンドン工科大学
(インド)拠点機関：	マイソール大学

2. 研究交流課題名

(和文)：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

(交流分野：創薬化学)

(英文)：Development for the Medicinal Chemistry Based on Biologically Active Natural Products in the Subtropical Zone (交流分野：Medicinal Chemistry)

研究交流課題に係るホームページ：<http://www.my-pharm.ac.jp/AACDD/index.html>

3. 交流実施期間（業務委託期間）

平成18年 4月 3日 ～ 平成19年 3月31日

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関：明治薬科大学

実施組織代表者（所属部局・職・氏名）：学長・久保陽徳

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：大学院薬学研究科・教授・森田隆司

協力機関：4機関

千葉大学大学院薬学研究院、千葉大学真菌医学研究センター、財団法人乙卯研究所、
名古屋大学博物館

事務組織：支援事務総括 管理グループ・総務チーム（国際学術交流担当）

総務チーム・チームマネジャー・小林恭子

経理担当 財務チーム・チーフ・宮崎秀信

相手国（地域）側実施組織（拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。）

(1) 国（地域）名：タイ王国

拠点機関：(英文) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

(和文) チュラロンコーン大学・薬学部

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：(英文)

生物活性海洋天然物部門・准教授・カニ・スワンボリラック

Bioactive Marine Natural Products Chemistry Research Unit ·
Associate Professor · Khanit Suwanborirux

協力機関：4 機関

Chulaborn Research Institute (チュラボーン工科大学)

Khon Kaen University (コンケン大学)

National Institute of Health (国立衛生研究所)

Thailand Institute of Scientific and Technological Research (タイ科学工業研究所)

(2) 国(地域)名：インドネシア

拠点機関：(英文) Institut Teknologi Bandung

(和文) バンドン工科大学

コーディネーター(所属部局・職・氏名)：(英文)

化学科・教授・エイヌ・ホリソタン・ハキム

Department of Chemistry, Institut Teknologi Bandung ·

Professor · Eius Holisotan Hakim

協力機関：なし

(3) 国(地域)名：インド

拠点機関：(英文) University of Mysore

(和文) マイソール大学

コーディネーター(所属部局・職・氏名)：(英文)

生物化学科・教授・バニスクペ・サナナイク・ビスワナス

Department of Studies in Biochemistry · Professor ·

Bannikuppe Sannanaik Vishwanath

協力機関：5 機関

Department of Molecular Biology and Biotechnology, Tezpur University (テズプア
大学・生物分子工学科)

Institute of Microbial Technology (微生物工学研究所)

National Institute of Oceanography (国立海洋資源研究所)

Indian Institute of Chemical Technology (インド化学工学研究所)

Indian Agriculture Research Institute (インド農学研究所)

5. アジア・アフリカ学術基盤形成事業としての全期間を通じた研究交流目標

相手国側に生息する様々な生物資源を創薬のシーズと位置付け、生物活性スクリーニングによる標的化合物の探索・構造解析を実施する。さらに、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。また、機能性分子をデザインし、バイオプロスペクティングの観点から組織培養や養殖と効率的な合成経路の開発により大量供給プロセスを構築する。互いの信頼協力関係のもと、このような創薬研究を展開することにより相手国における医薬資源産業の開拓に必要な学術的基盤を構築する。本研究では4つの創薬研究目標の達成をめざす。

1. 新しいタイプのがんの薬のシーズを海洋生物に求め、その二次代謝産物であるアルカロイドを中心とした海洋生物資源医薬産業の構築に発展可能な総合的創薬研究を展開する。
2. 新たな医薬資源シーズとして、亜熱帯地域に生息するへび毒が生産する生体高分子から機能性分子を探索し、神経系刺激物質あるいは抗血液凝固性物質の創製をめざす。
3. 相手国地域に蔓延するエマージング感染症の克服をめざし、迅速診断薬や抗菌剤の開発に必要な創薬基礎研究を展開する。
4. 香辛料や伝承薬に科学のメスをいれ、様々なアッセイ系を用いて検定し、活性物質の探索と評価を行い、新規医薬品開発の可能性を探る。

6. 平成18年度の研究交流実績の概要

6-1 共同研究（研究協力者には下線を付した）

【海洋生物由来新規制がん剤の創製：R-AA-1】群体ホヤ（齋藤・カニ・プランチップ）：プーケット島沿岸に生息する群体ホヤ *Ecteinascidia thurstoni* の二次代謝物の安定誘導体として大量に得られたエクチナサイジン 770 に存在するフェノール性水酸基を手がかりとして約20個の誘導体を合成し、ヒトの実験腫瘍細胞に対する細胞毒性を検定した。その結果、本系化合物としては最強の活性を示す化合物を見出した。この結果は *CPB*, **54** (7), 1010-1016 (2006) に掲載され、最もインパクトの高い論文として表紙を飾ることとなった。青色海綿（齋藤・横屋・カニ・コルンビカ）：シーシャン島の沖合で青色海綿を餌として生息するウミウシ *Jorunna funebris* を採集し、その二次代謝物の探索と構造解析を行った。その結果、ジョルンナマイシン A-C と命名した3つの新規天然物を見出した。本研究では、ウミウシの卵が含有率が高いことや青色海綿の二次代謝物のエステル部分がおそらくウミウシの体内で加水分解されやすいことなどを明らかにした（*CPB*, **55** (1), 81-86 (2007)）。また、青色海綿の二次代謝物を安定化してグラムスケールで得たレニエラマイシン M の側鎖エステルを加水分解して得たアルコール（＝ジョルンナマイシン A）から様々な誘導体を合成し、その SAR を解析した。さらに、特徴的な活性を示した化合物についてマイクロアレイによる網羅的 DNA 解析を実施し、活性発現と DNA の挙動について解析した。この研究は次年度さらに展開する予定である。

【へび毒由来抗血液凝固剤および抗 VEGF 因子の創製：R-AA-2】（森田・山崎・ビスワナス・ポナツパ・キニ）へび毒に含まれるタンパク質の多様性を考慮して、様々なへび毒腺 cDNA 中に血管内皮増殖因子（VEGF）様タンパク質をコードする cDNA を検索したところ、アフリカに生息する毒へび *Echis pyramidum* の毒腺中に vamin や VR-1 とは構造が異なる VEGF 様タンパク質が発現していることが推定された。そこで、*E. pyramidum* の粗毒から VEGF 様タンパク質を単離し、その生化学的な役割を明らかにした。

【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・治療法の開発：R-AA-3】（杉田・プーンワン・メカ・三上）迅速診断法：エマージング真菌感染症の中でも予後が極めて不良なトリコスポロン（*Trichosporonosis*）に対する迅速診断法を開発した。まず、本症の起原菌である *Trichosporon asahii* を検出するために、rRNA 遺伝子中の IGS 領域上に TagMan probe を設計し、これを用いた real-time RCR を構築した。次に患者血清を用いて後ろ向き試験を実施したところ、ELISA による抗原陰性例においても当該起原菌の DNA が検出され、特異性と感度に優れていることが示された。本法は、深在性トリコスポリン症の早期診断法として有用である（*Microb. and Immunol.* in press）。植物病原菌のヒトへの感染：植物病原菌 *Pseudozyma* がヒトに感染を引き起こすことを見出し、シュードザイマ症としての概念を提唱した。

【香辛料・伝承薬を基盤とする創薬シード化合物の探索：R-AA-4】植物エキスのランダムスクリーニング（小山・エイス・リア）：インドネシアに生息する薬用植物（6種）のメタ

ノール抽出エキスについて、ヒト臍帯静脈細胞 (HUVEC) の lysate に存在するチロシンキナーゼ阻害試験を実施したところ、White delima (*Punica granatum*) のエキスに活性が認められた。現在、活性試験を併用しながら活性本体の単離と構造解析を実施している。タイ国に生息する海洋生物が生産する脳血管新生作用物質の探索 (大石・カニ) : タイ国に生息する海洋生物の二次代謝産物の脳血管新生作用を指標としてランダムスクリーニングを実施した結果、sarin 系化合物に強い活性を見出した。

研究打ち合わせ、討議などを目的とした短期派遣・招聘 : 齋藤 (タイ : 4 日間)、森田 (インド、7 日間)、小山 (インドネシア、6 日間)、エイズ (招 : 6 日間) カニ (招 : 5 日間)

6-2 セミナー

平成 18 年 1 月 14 日から 15 日にチュラロンコーン大学薬学部 (バンコク) において「JSPS 第一回アジア・アフリカ創薬基盤形成セミナー (S-AA-MPU1)」を開催した。本セミナーは「創薬化学」をテーマとして第 2 3 回タイ国薬学会とジョイントした学術講演会として総勢 400 余名の参加登録者のもと、JSPS 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」の日本及びタイ国側メンバーを中心に企画・実施した。セミナーの開始に先立ち、日本側拠点機関を代表して久保陽徳学長から本事業の背景とこれまでの経緯について紹介ののち、基調講演 (3 題)、本研究課題に関連した研究成果報告 (口頭発表 10 題)、ショートプレゼンテーション付ポスター発表 (15 題)、およびポスター発表 (135 題) により展開した。基調講演や口頭発表では討議や提言などが活発に展開されました。また、若手研究者や大学院生によるショートプレゼンテーション形式の学術発表はタイ国では初の発表形式であったが、いずれの発表者も制限時間内に内容を要約し発表され、たいへん好評であった。さらに総計 150 のポスターからポスター優秀賞 (7 つ) を選出し、表彰を行ったことは、若手研究者の大きな励みとなったものと思われる。

6-3 研究者交流 (共同研究、セミナー以外の交流)

12th Asia Symposium on Medicinal Plants, Spices and other Natural Products (ASOMPSXII) : 平成 18 年 11 月 13 日~18 日にパダン (インドネシア) で開催された国際シンポジウムに本事業メンバーである齋藤、高山を派遣し、本事業の研究成果を含む最近の研究成果を発表した。

明治薬科大学アジア・アフリカ創薬研究センター開設記念 (第 1 回国際セミナー) : 伝統ある本学の歴史と国際貢献を基盤として平成 17 年 4 月に開設した「アジア・アフリカ創薬研究センター」は平成 18 年度より JSPS アジア・アフリカ学術基盤形成事業の展開により本格的な活動を開始した。そこで平成 19 年 3 月 9 日に記念国際セミナーを本学・清瀬キャンパスで開催した。本セミナーは本学の海外学術交流協定校から招待した研究者を中心とする一般口頭発表 (8 題)、若手研究者・大学院生による口頭発表 (4 題) のほか、JSPS 事業メンバーである Somsak 教授を基調講演者として招聘した。

7. 平成18年度の研究交流の成果

(交流を通じての相手国からの貢献及び相手国への貢献を含めて下さい。)

7-1 研究協力体制の構築状況

平成12年9月1日に締結した学部間協定を基盤としてタイ国チュラロンコーン大学薬学部と本学はすでに強力な相互信頼関係が構築されている。従って、本事業を開始、展開する際、当初計画したいかなる事項も順調に経過した。特に、本年度にバンコクで開催した「JSPS 第一回アジア・アフリカ学術基盤セミナー」において、Khanit Suwanborirux 博士（タイ国側コーディネーター）と Pornpen Pramyotin 薬学部長をはじめとするタイ国側本事業メンバーの献身的な協力により本セミナーが成功したものと確信している。また、インドネシアのコーディネーターである Euis Holisotan Hakim 教授は共同研究の実施やセミナーへの派遣などに貢献していただき、初年度としては予想以上の相互研究体制が構築できたものとする。しかしながら、インドのコーディネーターである Bannikuppe Sannanaik Vishwanath 教授は日本側から様々な連絡や問い合わせなどに対してレスポンスが非常に悪く、インドの事情に詳しい本事業協力メンバーである Kini R. Manjunatha 教授（シンガポール国立大学）の手助けを得て、どうにか研究協力体制を構築できたものの、当初期待した強固な研究協力体制を構築することはできなかった。

7-2 学術面の成果（それぞれの研究課題に分けて示す）

R-AA-1: タイ国に生息する海洋生物が生産する抗腫瘍活性天然物に関する研究はカニ博士の積極的な協力により順調に推移している。すでに創薬研究の第二ステージに突入したと考え、構造活性相関研究（SAR）やマイクロアレイによる網羅的 DNA 解析による活性発現機構の解明による創薬シード化合物の選定を目指して、特に日本側研究協力体制の再構築を計画している。また、インドネシア沿岸においても同種の青色海綿が生息しているとの情報が得られたので、次年度にはその採集と探索研究を開始する予定である。一方、貴重な天然資源の恒久的な保全を目的として真の生産者の追及を目指した海洋生産菌の探索と生合成経路の解明に関する研究を企画、実施する予定である。

R-AA-2: 血管内皮増殖因子（VEGF）は胎児期の血管形成や成体の血管新生における主要な促進因子である。VEGF は分子量 38,200 のホモ二量体タンパク質であり、血管内皮細胞上に存在する受容体に結合することにより、血管内皮細胞の遊走、増殖、血管透過性の亢進などの多彩な生理作用を示す。すでに7つの VEGF サブタイプが同定されているが、最近2種のクサリヘビ毒中からこの受容体に特異的に結合する VEGF に相同する新規タンパク質として **vammin** と **VR-1** を見い出した。このようにヘビ毒中には生体内には見られないユニークな活性をもった様々なタンパク質が含まれている。そこでヘビ毒の宝庫であるアジア・アフリカに生息する様々なヘビ毒中に含まれる生物活性タンパク質の探索とその機能解明を目的として相手側研究機関の協力のもとに創薬研究を展開することとした。こ

のような共同研究を実施するには、相手側研究者がその研究背景を十分に理解する必要があると考え、本年度はインドから若手研究者を招聘し、へビ毒中に含まれる VEGF 様タンパク質の探索と機能解析を実施した。

R-AA-3: 今回の事業相手国ではいずれもエマージング感染症の発生と蔓延が危惧されており、その迅速な診断と早期対処法の確立が急務である。そこで相手研究機関の理解と相互協力関係を基盤としていくつかの真菌症に対する迅速診断法の構築を目指した。本年度は、エマージング真菌感染症の中でも特に予後が極めて不良なトリコポリン症の開発に成功した。一方、これまで植物の病原菌と考えられていた *Pseudozyma* がヒトにも感染することを見出した。このような研究の遂行には相手国側研究機関の協力が不可欠である。

R-AA-4: インドは世界 4 大文明の発祥地であり、タイ、インドネシアとともに豊富な天然資源を利用した独自の民間薬や様々な疾病予防としての香辛料や香料などが多種存在している。そこで、相手国側において使用されている香辛料や伝承薬の含有成分に対して、新規スクリーニング系による生物活性試験を行うことにより創薬シード化合物を探索する。本年度は、インドネシアに生息する薬用植物のメタノールエキスについてヒト臍帯静脈細胞 (HUVEC) の lysate に存在するチロシンキナーゼ阻害活性試験を実施したところ、*White delima* (*Punica granatum* の果実皮) の抽出エキスが活性を示すことを見出した。このような共同研究の遂行には「生物多様性条約」に準拠した研究実施計画の立案と実施が必須である。一方、脳内神経血管新生作用を有する海洋天然物を探索するための予備的研究を展開したところ、タイ国に生息する海洋生物から得られるサリン類が強い活性を示すことを見出した。次年度から本格的に共同研究を開始する予定である。

7-3 若手研究者養成

【研究の遂行】 相手機関から若手研究者を本学に招聘し、それぞれの研究課題に関する科学実験を遂行することにより、様々な最新の実験機器及び測定機器の使用法や解析手段を修得することができる。また、それぞれの国では合成や購入が極めて困難な試薬を比較的短時間のうちに手に入れることができることは、実験の効率化と若手研究者の的確な技能習得においてたいへん有効な手段であった。また、具体的な研究結果について、直接討議・指導することにより、研究に対する心構えや取り組み方などを効果的に伝授することができた。さらに、研究背景の理解や思いがけない困難な問題点の克服に際し、本学に整備されている SciFinder などの情報検索システムは海外若手研究者にとってたいへん有用な研究ツールとなっていた。

【研究成果報告】 招聘された若手研究者はそれぞれの引き受け先で、グループミーティングやセミナーなどにより定期的に研究成果を報告した。また、本事業が主催したセミナーや国内学会における発表者として参加することができた。特に、本事業が主催したセミナーにおいて取り入れたショートプレゼンテーション付ポスター発表はタイ国で初めて実施された発表形式であったが、若手研究者に口頭発表の機会を与える優れた方法であると高

い評価が得られたことは大きな収穫であった。

【学位】研究課題1 (R-AA-1) の事業メンバーであるチュラロンコーン大学薬学部大学院に所属する Kornvika Charupant は本年度の研究成果を中心として平成19年4月末に博士最終試験に臨む予定である(申請先:チュラロンコーン大学大学院)。このような事例は本事業における若手研究者の育成における大きな目標のひとつであり、次年度以降もこのような学生が続いてくれるように期待する。

【受け入れ先】本事業による海外研究者の招聘は、本学の若手研究者や大学院生・学部学生にとっても大きな刺激を与えた。すなわち、海外研究者とともにそれぞれの研究に対する考え方やそれぞれの国の実情や歴史的背景などについて英語を共通語として熱く語り合うことにより、互いに理解協力し合う気運が自然と高まった。このように本学の学生が将来、グローバルな社会で活躍するための貴重な体験をすることができた。

7-4 社会貢献

バンコクで開催したセミナーを中心として、本事業の趣旨や研究成果は以下のように積極的に公表した。

1. 本学大学広報第68号(平成19年2月5日発行)において、バンコクで開催したセミナーについて紹介した。なお、この広報は学内および本学出身者や在校生の父母に配布されるものである。
2. 本学周辺地域への社会貢献として発行している「秋津メール(第16号)」(平成19年1月31日発行)において同セミナーについて紹介した。
3. 平成19年3月9日に本学アジア・アフリカ創薬研究センター開設記念行事を開催し、その中で本事業の紹介とこれまでの成果について簡単に紹介した。
4. 薬学系日刊誌である「薬事日報」(第10350号:平成19年3月16日発行)に関連記事が紹介された。
5. 薬学系会員誌である「ファルマシア」への記事掲載を目指して準備している。

7-5 今後の課題・問題点

本事業を迅速かつ適切に展開する際に、以下に示すような問題が生じた。

1. IT先進国といわれているインドであるが、実際には大学機関にe-mailをはじめとする情報ネットワークがほとんど整備されていない。そこで、各研究者はヤフーなどを介してe-mailを使用しているために、毎日、メールをチェックする習慣がほとんどない。本年度、至急の連絡や問い合わせに対して、レスポンスを得るために思いのほか長い期間を費やすことがしばしばあった。その影響を受け、本年度インドに対して計画していた多くの事業の実施に大きな影響を与えた。
2. インドネシアは外務省からテロの危険が高い国のひとつに指定されており、派遣研究者

の行動が制限されてしまった。また、本年度数回にわたり、大きな地震が発生した。従って、研究材料の調査など現地で行うべきいくつかの事業が遅れる傾向にあった。

3. タイで開催したセミナーでは講演要旨や会場の設営、その他の準備は問題なく進行した。ただし、現地での必要経費の支払いに関して、本事業の遂行において予め規定した見積もり、請求、納品、領収の各書類の現地からの入手などの作成の面で非常に苦勞した。日本の規定を海外にそのまま当てはめることには無理があると強く感じる。
4. 初年度ということもあり、お互いに不慣れな面もあったが、特に招聘研究者の滞在期間の決定や住居の確保に苦心した。

7-6 本研究交流事業により発表された論文

平成18年度論文総数 4本

うち、相手国参加研究者との共著 3本

うち、本事業がJSPSの出資によることが明記されているもの 4本

(※ 論文リストを別に添付して下さい)

アジア・アフリカ学術基盤形成事業平成 18 年度 実施報告書
明治薬科大学

論文リスト

平成 18 年度論文総数 4

うち、相手国参加研究者との共著 3 (No. 1, 3, 4)

うち、本事業が JSPS の出資によることが明記されているもの 4

1. Chemistry of Ecteinascidins. Part 2. Preparation of 6'-O-Acyl Derivatives of Stable Ecteinascidin and Evaluation of Cytotoxicity
Puthongking P.; Patarapanich C.; Amnuoyopol S.; Suwanborirux, K.; Kubo A.; and Saito N., *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, *54*(7), 1010-1016.
2. Synthesis of 1,2,3,4,5,6,7,10-Octahydro-1,5-imino-7,10-Dioxo-3-benzazocine-4-carbonitrile Derivative and Evaluation of Antitumor Activity Related to Saframycin and Renieramycin Isoquinolinequinones
Kouzumi Y.; Inamura K.; Kubo A.; and Saito N., *Heterocycles*, **2006**, *70*, 477-490.
3. Jorunnamycins A-C, New Stabilized Renieramycin-Type Bistetrahydroisoquinolines Isolated from the Thai Nudibranch *Jorunna funebris*
Charupant K.; Suwanborirux K.; Amnuoyopol S.; Saito E.; Kubo A.; and Saito N., *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, *55*(1), 81-86.
4. Real-time PCR Assay to Detect DNA in Sera for the Diagnosis of Deep-seated Trichosporonosis
Mekha N.; Sugita T.; Ikeda R.; Nishikawa A.; and Poonwan N., *J. Microb. & Immunol.*, in press.

なお、上記論文と各研究課題に対する関係は以下の通りである。

研究課題記号	上記論文番号	相手国	参加メンバー総数 カッコ内(うち、相手国メンバー)
R-AA-1	1	タイ	5 (4)
R-AA-1	2		1 (0)
R-AA-1	3	タイ	4 (3)
R-AA-3	4	タイ	3 (2)

8. 平成18年度における総交流人数・人日数

8-1 相手国との交流実績

(単位：人/人日)

派遣先		日本	タイ	インド ネシア	インド	シンガ ポール*	フィリピン *	合計
日本	実施計画		6/26	4/23	3/21	0/0	0/0	13/70
	実績		6/30	3/16	1/7	0/0	0/0	10/53
タイ	実施計画	3/150		0/0	0/0	0/0	0/0	3/150
	実績	5/150		0/0	0/0	0/0	0/0	5/150
インド ネシア	実施計画	3/74	4/16		0/0	0/0	0/0	7/90
	実績	2/81	2/8		0/0	0/0	0/0	4/89
インド	実施計画	1/60	2/8	0/0		0/0	0/0	3/68
	実績	1/65	1/4	0/0		0/0	0/0	2/69
シンガ ポール*	実施計画	0/0	0/0	0/0	1/7		0/0	1/7
	実績	0/0	1/4	0/0	0/0		0/0	1/4
フィリ ピン*	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0
	実績	0/0	1/4	0/0	0/0	0/0		1/4
合計	実施計画	7/284	12/50	4/23	4/28	0/0	0/0	27/385
	実績	8/296	11/50	3/16	1/7	0/0	0/0	23/369

※ 各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

* インドネシアの協力研究者である。

8-2 国内での交流実績

実施計画	実績
9/ 15 (人/人日)	0/ 0 (人/人日)