

所属	薬学部医療薬学科有機薬科学研究室	氏名	田邊 元三
----	------------------	----	-------

課題名	天然資源由来新規アンチエイジングシーズの簡便合成法の確立および構造活性相関研究		
研究分担者	氏名	所属	職位
	石川 文洋	薬学部医療薬学科有機薬科学研究室	講師
	高島 克輝	薬学部医療薬学科有機薬科学研究室	助教

## 研究概要

本研究課題では、世界各地で疾病の予防や初期症状の緩和などの生体調節機能を期待して利用されている補完代替医療素材から単離・構造決定された機能の化学的評価を有する分子（機能性成分）の簡便合成法の開発を行う。また、機能性成分をシーズとした高活性な医薬品候補化合物の創製を志向して、ここでは特にメラニン産生抑制活性および NO 産生抑制活性を有する化合物鑄型としたリード化合物を網羅的に合成し、構造活性相関研究も合わせて実施することを目的とする。

## 研究成果

バンレイシ科植物 *Melodorum fruticosum* は、タイの北部および東北部に広く自生する灌木で、タイにおいては Lamduan と称されている。その花部は古くから失神や目眩の改善に利用されているほか、アロマセラピーにも用いられている。これまでに我々の研究は、*M. fruticosum* 花部の MeOH 抽出エキスから 3 種の既知ブテノリド (1-3) およびそれらに関連する新規ブテノリド (4) の単離に成功するとともに、これら 4 種のブテノリド (1-4) の両エナンチオマーの全合成を達成した。合成品と天然品のキラルカラム分析により天然型 1-4 はいずれも S 体過剰のスカルミック混合であることが判明した。さらに、メラニン産生抑制活性も合わせて検討した結果、合成した全てのエナンチオマー間に活性強度にほとんど差は見られず、いずれも 陽性対照としてもちいた Arbutin ( $IC_{50} = 174 \mu M$ ) を凌ぐ強力な活性 ( $IC_{50} = 0.29-2.9 \mu M$ ) を有することを明らかにした。

## 研究発表

## 【原著論文】

- 1) Katsuki Takashima, Mika Sakano, Eri Kinouchi, Shinya Nakamura, Shinsuke Marumoto, Fumihiro Ishikawa, Kiyofumi Ninomiya, Isao Nakanishi, Toshio Morikawa, Genzoh Tanabe  
Elongation of the side chain by linear alkyl groups increases the potency of salacinol, a potent  $\alpha$ -glucosidase inhibitor from the Ayurvedic traditional medicine "Salacia," against human intestinal maltase.  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, 33, 127751.
- 2) Fumihiro Ishikawa, Aiko Hirano, Yuuto Yoshimori, Kana Nishida, Shinya Nakamura, Katsuki Takashima, Shinsuke Marumoto, Kiyofumi Ninomiya, Isao Nakanishi, Weijia Xie, Toshio Morikawa, Osamu Muraoka, Genzoh Tanabe  
Ligand compatibility of salacinol-type  $\alpha$ -glucosidase inhibitors toward family GH31.  
*RSC Adv.* **2021**, 11, 3221-3225. (IF: 3.119 2019/2020)  
(Selected as a 2021 RSC Advances HOT Article Collection)
- 3) Ryoya Iioka, Kohei Yorozu, Yoko Sakai, Rika Kawai, Noriyuki Hatae, Katsuki Takashima, Genzoh Tanabe, Hiroaki Wasada, Mitsuhiro Yoshimatsu\*  
Synthesis of azepino[1,2-a]indole-10-amines via [6+1] annulation of ynenitriles with reformatsky

reagent.

*Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1553–1558.

- 4) Yuki Kanda, Ayami Mizuno, Teruaki Takasaki, Ryosuke Satoh, Kanako Hagihara, Takashi Masuko, Yuichi Endo, Genzoh Tanabe, Reiko Sugiura

Downregulation of DUSP6, a negative regulator of oncogenic ERK signaling, by ACA-28 induces apoptosis in NIH/3T3 cells overexpressing HER2/ErbB2.

*Genes Cells* **2021**, 26, 109–116.

- 5) Fumitaka Kudo, Sotaro Takahashi, Akimasa Miyana, Yuichiro Nakazawa, Kota Nishino, Yuki Hayakawa, Koichi Kawamura, Fumihiro Ishikawa, Genzoh Tanabe, Naeko Iwai, Takeo Usui, Tadashi Eguchi  
Mutational biosynthesis of hitachimycin analogs controlled by the  $\beta$ -amino acid-selective adenylation enzyme HitB.

*ACS Chem. Biol.* **2021**, 16, 539–547.

- 6) Fumihiro Ishikawa, Hinano Kitayama, Shinya Nakamura, Katsuki Takashima, Isao Nakanishi, Genzoh Tanabe

Activity, binding, and modeling studies of a reprogrammed aryl acid adenylation domain with an enlarged substrate binding site.

*Chem. Pharm. Bull.* **2021**, 69, 222–225.

**(Highlighted as a Featured article)**

- 7) Ryosuke Sato, Naoya Hamada, Ami Yamada, Fumihiro Ishikawa, Teruaki Takasaki, Genzoh Tanabe, Reiko Sugiura

Discovery of new benzhydrol biscarbonate esters as potent and selective apoptosis inducers of human melanoma cells: SAR studies on an ERK MAPK signaling modulator, ACA-28.

*Bioorg. Chem.* **2020**, 103, 104137.

- 8) Fumihiro Ishikawa, Maya Nohara, Katsuki Takashima, Genzoh Tanabe

Probing the compatibility of an enzyme-linked immunosorbent assay toward the reprogramming of nonribosomal peptide synthetase adenylation domains.

*ChemBioChem* **2020**, 21, 3056–3061.

- 9) Fumihiro Ishikawa, Maya Nohara, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Genzoh Tanabe

Precise probing of residue roles by NRPS code swapping: mutation, enzymatic characterization, modeling, and substrate promiscuity of aryl acid adenylation domains.

*Biochemistry* **2020**, 59, 351–363. (IF: 2.865, 2019/2020)

**(Highlighted as a Supplementary cover)**

#### 【学会発表】

- 1) タイ天然物 “Melodorum” 由来ブテノリド類の網羅的合成およびメラニン産生抑制作用の検討。

田邊 元三, 塩谷 友梨, 高島 克輝, 森川 敏生, 二宮 清文, 石川 文洋.

日本薬学会第 141 年会 (広島), 2021.3.

- 2) スルフィドのジアステレオ選択的分子内環化反応を利用したアーユルバーダ天然薬物 “サラシア” 由来  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 neokotalanol の全合成。

高島 克輝, 小林 祐喜, 石川 文洋, 丸本 真輔, 田邊 元三.

日本薬学会第 141 年会 (広島), 2021.3.

- 3) 拡張型基質結合部位をもつアデニル化酵素の二置換安息香酸誘導体への基質許容性.  
野原 麻耶, 石川 文洋, 高島 克輝, 田邊 元三.  
日本薬学会第 141 年会 (広島), 2021. 3.
- 4) 安息香酸誘導体選択的アデニル化酵素の基質特異性を制御する NRPS コードの生化学的解析.  
石川 文洋, 野原 麻耶, 中村 真也, 高島 克輝, 仲西 功, 田邊 元三.  
日本薬学会第 141 年会 (広島), 2021. 3.
- 5) 矛を磨いた 10 年 於 大阪府大→UCSD→京都大→近畿大.  
石川 文洋.  
第 6 回関西薬学シンポジウム: 化学系の若い力 (大阪), 2020. 10. (招待講演)
- 6) アーユルバーダ天然薬物 “サラシア” 由来 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 neokotalanol の簡便かつ効率的な合成.  
高島 克樹, 石川 文洋, 丸本 真輔, 田邊 元三.  
第 70 回日本薬学会関西支部大会 (オンライン), 2020. 10.
- 7) 人工アデニル化酵素の設計、機能、構造解析.  
石川 文洋, 野原 摩耶, 高島 克樹, 田邊 元三.  
第 70 回日本薬学会関西支部大会 (オンライン), 2020. 10.
- 8) スルフィドのジアステレオ選択的分子内環化反応を利用したアーユルバーダ天然薬物 “サラシア” 由来 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 neokotalanol の全合成.  
高島 克輝, 小林 祐喜, 石川 文洋, 丸本 真輔, 田邊 元三.  
第 62 回天然有機化合物討論 (オンライン), 2020. 9.
- 9) An engineered aryl acid adenylating enzyme with an enlarged substrate binding pocket.  
Fumihiko Ishikawa.  
2nd German-Japanese Symposium on Natural Product Biosynthesis, 2020. 4.