

ジテルペン配糖体からの医薬

Drug discovery based on diterpene glycosides

樋口 雄介
Y. Higuchi

▶ キーワード Keyword

コチレニン、フシコクシン、分化誘導、インターフェロン
cotylenin, fusicoccin, differentiation induction, interferon

▶ 応用分野 Application

抗がん剤
anti-cancer agents

▶ 目的・期待される効果

- Hypoxia 選択的抗腫瘍活性
- 弱い細胞毒性
- Type 1 インターフェロンとの相乗効果



研究内容

▶ 背景

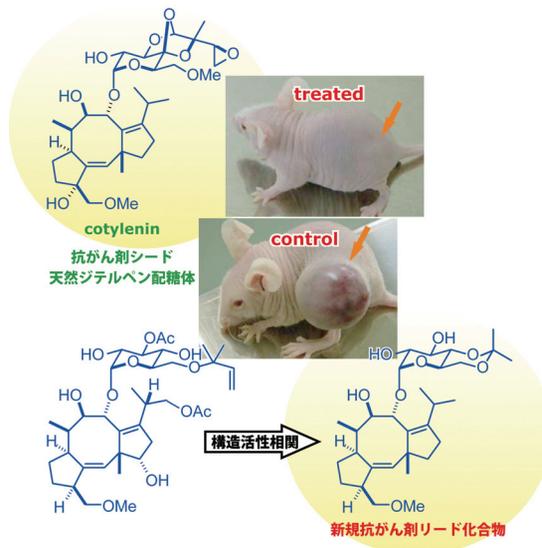
フシコクシン型ジテルペン配糖体の構造改変により、分化誘導、migration阻害、アポトーシス誘導、Hypoxia選択的増殖抑制等、抗がん剤として有望な生理活性を示す有機低分子化合物を創出し、医薬品への応用を目指しています。

▶ 技術概要

ジテルペン配糖体の構造改変による有機低分子化合物が、有望な生理活性を示す理由は、細胞内信号伝達経路で重要な役割を担う14-3-3たんぱく質の機能制御に起因するものと想定しています。Type I interferon との併用でTRAIL-DR5 の発現誘起をもたらすことや、Hypoxia選択的抗腫瘍活性が、HIF-1の発現抑制に伴うものであることを明らかにしています。

▶ 特長

幾つかの化合物は、ヒトがん細胞のマウスへの異種移植片に対して、目立った副作用を示すことなく、良好な治療効果を示すことを確認しています。



【論文 Paper】

- [1] Small-molecule stabilization of the 14-3-3/Gab2 protein-protein interaction (PPI) interface, Bier D.; Bartel M.; Sies K.; Halbach S.; Higuchi Y.; Haranosono Y.; Brummer T.; Kato N.; Ottmann C., ChemMedChem, 2016, 11, 911–918.
- [2] Combined treatment with cotylenin A and phenethyl isothiocyanate induces strong antitumor activity mainly through the induction of ferroptotic cell death in human pancreatic cancer cells, Kasukabe T.; Honma Y.; Okabe-Kado J.; Higuchi Y.; Kato N.; Kumakura S., Oncol. Rep., 2016, 36, 968–976.

【特許 Patent】

- [1] 特願2017-015640
フシコクシン化合物、樋口雄介、加藤修雄、韓玲、2017年1月31日