

2022年6月13日

報道関係者各位

慶應義塾大学
公益財団法人がん研究会
国立大学法人東京大学定量生命科学研究所
国立大学法人弘前大学

沖縄のサンゴ礁にすむ海洋生物から強力な細胞増殖阻害物質を発見 —抗がん剤への応用が期待—

慶應義塾大学大学院理工学研究科の栗澤尚瑛（博士課程3年）、寺沼和哉（修士課程2年）、同大学理工学部の岩崎有紘専任講師、末永聖武教授は、伊江島（沖縄県伊江村）のサンゴ礁で採集した海洋シアノバクテリア*1から、抗がん剤への応用が期待される強力な細胞増殖阻害物質を発見しました。

生物がつくる物質には、病気の治療に有効な作用をもつものが含まれます。こうした物質を新しく発見するために、研究チームは沖縄・奄美地方の海洋生物を対象に探索を続けてきました。その結果、伊江島のサンゴ礁で採集した海洋シアノバクテリアから、極めて低濃度で細胞の増殖を抑える新しい化学物質を発見し、イエゾシドと名付けました。詳細な解析の結果、イエゾシドは細胞内にある小胞体膜上のカルシウムイオンポンプ（SERCA）*2の働きを強力に抑える作用をもち、その強さはこれまで人類が発見した化学物質の中で2番目に強いものであることを明らかにしました。さらに研究チームはイエゾシドの化学合成にも成功し、大量供給ルートを開拓しました。SERCAは、近年がんの治療標的として注目を集めているタンパク質で、実際にSERCAを標的とする前立腺がんの治療薬開発が進められています。そのため、今回発見したイエゾシドが、抗がん剤開発に応用されることが期待されます。

本研究は、公益財団法人がん研究会の旦慎吾博士、東京大学定量生命科学研究所の豊島近特任教授、弘前大学の橋本勝教授との共同研究で実施されました。本研究成果は米国化学会が発行する *Journal of the American Chemical Society* 誌のオンライン版で6月8日に発表されました。

1. 本研究のポイント

- ・沖縄県にある伊江島のサンゴ礁に生息する海洋シアノバクテリアから、極めて強力な細胞増殖阻害物質を発見した。
- ・作用解析の結果、がんの治療標的として注目されているタンパク質の働きを、史上2番目の強さで抑えることを明らかにした。
- ・化学合成による大量供給ルートの開発にも成功した。抗がん剤開発への応用が期待される。

4. 今後の展開

SERCA は抗がん剤の標的として注目されているタンパク質です。現時点で最も強力な SERCA 阻害剤であるタブシガルギン（およそ 45 年前に植物から発見、イェゾシドの約 7 倍強力）は、現在、前立腺がんの治療薬として開発が進められています。このタブシガルギンが三次元的に非常に複雑な化学構造である一方、イェゾシドの化学構造はよりシンプルです。このことは、より低労力で合成できる点で、創薬研究に有利です。また、両化合物の構造が全く違うことから、SERCA の異なる部分に結合することで働きを抑えることが予想されます。そのため、一方に薬剤耐性をもつがんが出現した際に、他方で代替できる可能性があります。これらの点から、イェゾシドを用いた抗がん剤の開発が期待されます。

また、これまでに SERCA 阻害剤は、自然界からはあまり見つかっていません。それにもかかわらず、本研究グループでは、これまでに沖縄・奄美のサンゴ礁海域で採集した海洋シアノバクテリアから 4 つの SERCA 阻害剤を発見しています。本研究グループは、海洋シアノバクテリアが SERCA 阻害剤を好んでもつ理由にも注目しています。今後は、海洋シアノバクテリアとサンゴ礁に生息する生物の、化学物質を介したコミュニケーションを解明することを通じて、世界中で減少が深刻化しているサンゴ礁の保全につながる知見を得ていきたいと考えています。

最後に、これほど強力な作用をもつ物質が、沖縄の海の生物から発見されたことは大きな驚きです。日本の南西諸島の海洋生物は、まだ多くの有用な物質を隠しもっていると考えています。人類にとって有用な物質の発見を継続するためにも、南西諸島の自然環境保護の重要性を化学者の立場から訴えていきたいと考えています。

<謝辞>

本研究は JSPS 科研費 18K14346、19H00975、20H02870、21J13608、慶應義塾学事振興資金の助成を受けたものです。また、JFCR39 がん細胞パネル解析は、JSPS 科研費 JP 16H06276 先端モデル動物支援プラットフォーム (AdAMS) 分子プロファイリング支援活動の研究支援によるものです。すべての研究支援に感謝いたします。

<参考文献>

本研究グループがこれまでに発見した SERCA 阻害剤に関する論文

1. Teruya, T.; Sasaki, H.; Kitamura, K.; Nakayama, T.; Suenaga, K. Biselyngbyaside, a Macrolide Glycoside from the Marine Cyanobacterium *Lyngbya* sp. *Organic Letters* **2009**, *11*, 2421-2424.
2. Ohno, O.; Watanabe, A.; Morita, M.; Suenaga, K. Biselyngbyolide B, a Novel ER Stress-inducer Isolated from the Marine Cyanobacterium *Lyngbya* sp. *Chemistry Letters* **2014**, *43*, 287-289.
3. Morita, M.; Ogawa, H.; Ohno, O.; Yamori, T.; Suenaga, K.; Toyoshima, C. Biselyngbyasides, Cytotoxic Marine Macrolides, are Novel and Potent Inhibitors of the Ca²⁺ Pumps with a Unique Mode of Binding. *FEBS Letters* **2015**, *589*, 1406-1411.
4. Iwasaki, A.; Ohno, O.; Sumimoto, S.; Suda, S.; Suenaga, K. Kurahyne, an acetylene-containing lipopeptide from a marine cyanobacterial assemblage of *Lyngbya* sp. *RSC Advances* **2014**, *4*, 12840-12843.
5. Iwasaki, A.; Ohno, O.; Katsuyama, S.; Morita, M.; Sasazawa, Y.; Dan, S.; Simizu, S.; Yamori, T.; Suenaga, K. Identification of a Molecular Target of Kurahyne, an Apoptosis-inducing Lipopeptide from Marine Cyanobacterial Assemblages. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25*, 5295-5298.

<原論文情報>

“Structural Determination, Total Synthesis, and Biological Activity of Iezoside, a Highly Potent Ca^{2+} -ATPase Inhibitor from the Marine Cyanobacterium *Leptochromothrix valpauliae*”

Naoaki Kurisawa, Arihiro Iwasaki*, Kazuya Teranuma, Shingo Dan, Chikashi Toyoshima, Masaru Hashimoto, and Kiyotake Suenaga*

Journal of the American Chemical Society, doi: 10.1021/jacs.2c04459

<用語説明>

※1 シアノバクテリア

光合成を行う原核生物。約 30 億年前から地球に存在する原始的な生き物で、現在の酸素豊富な大気の形成に貢献したと考えられています。ある種のシアノバクテリアは、様々な生物活性をもつ化学物質を生産することが知られており、本研究グループを含む国内の数グループと、米国のグループを中心に、物質探索が進められています。

※2 小胞体膜上のカルシウムイオンポンプ (Sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase, 略称 SERCA)

小胞体は、タンパク質の合成に重要な役割を果たす細胞内小器官です。その正常な動作には小胞体内のカルシウムイオンが高濃度に保たれていることが必須で、SERCA はカルシウムイオンを小胞体に汲み上げる役割をもつタンパク質です。SERCA が正常に動作しなくなってしまうと、小胞体内のカルシウムイオン濃度が低下するために不良タンパク質が蓄積し、細胞はストレス状態に陥ります。過度のストレス状態が継続すると、細胞は自殺プログラムを発動して死に至ります(=アポトーシス)。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、弘前記者会、各社科学部等に送信させていただきます。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 化学科 専任講師 岩崎 有紘 (いわさき ありひろ)

TEL : 045-566-1819 FAX : 045-566-1819 E-mail : a.iwasaki@chem.keio.ac.jp

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部 部長 旦 慎吾(だん しんご)

TEL : 03-3520-0111 FAX : 03-3570-0484 E-mail : molpharm@jfer.or.jp

国立大学法人東京大学定量生命科学研究所 膜蛋白質解析研究分野 特任教授 豊島 近(とよしま ちかし)

TEL : 03-5841-8492 FAX : 03-5841-8491 E-mail : ct@iqb.u-tokyo.ac.jp

国立大学法人弘前大学農学生命科学部 教授 橋本 勝(はしもと まさる)

TEL : 0172-39-3782 E-mail : hmasaru@hirosaki-u.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (澤野)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>

公益財団法人がん研究会広報（本山）

TEL : 03-3570-0775 FAX : 03-3520-0141

E-mail : ganken-pr@jfcr.or.jp <https://www.jfcr.or.jp>

国立大学法人東京大学定量生命科学研究so総務チーム（飯塚）

TEL : 03-5841-7813 FAX : 03-5841-8465

E-mail : soumu@iqb.u-tokyo.ac.jp <https://www.iqb.u-tokyo.ac.jp/>

国立大学法人弘前大学農学生命科学部（木村）

TEL : 0172-36-2111（内線 2749） FAX : 0172-39-3750

E-mail : jm2749@hirosaki-u.ac.jp <https://nature.hirosaki-u.ac.jp/>