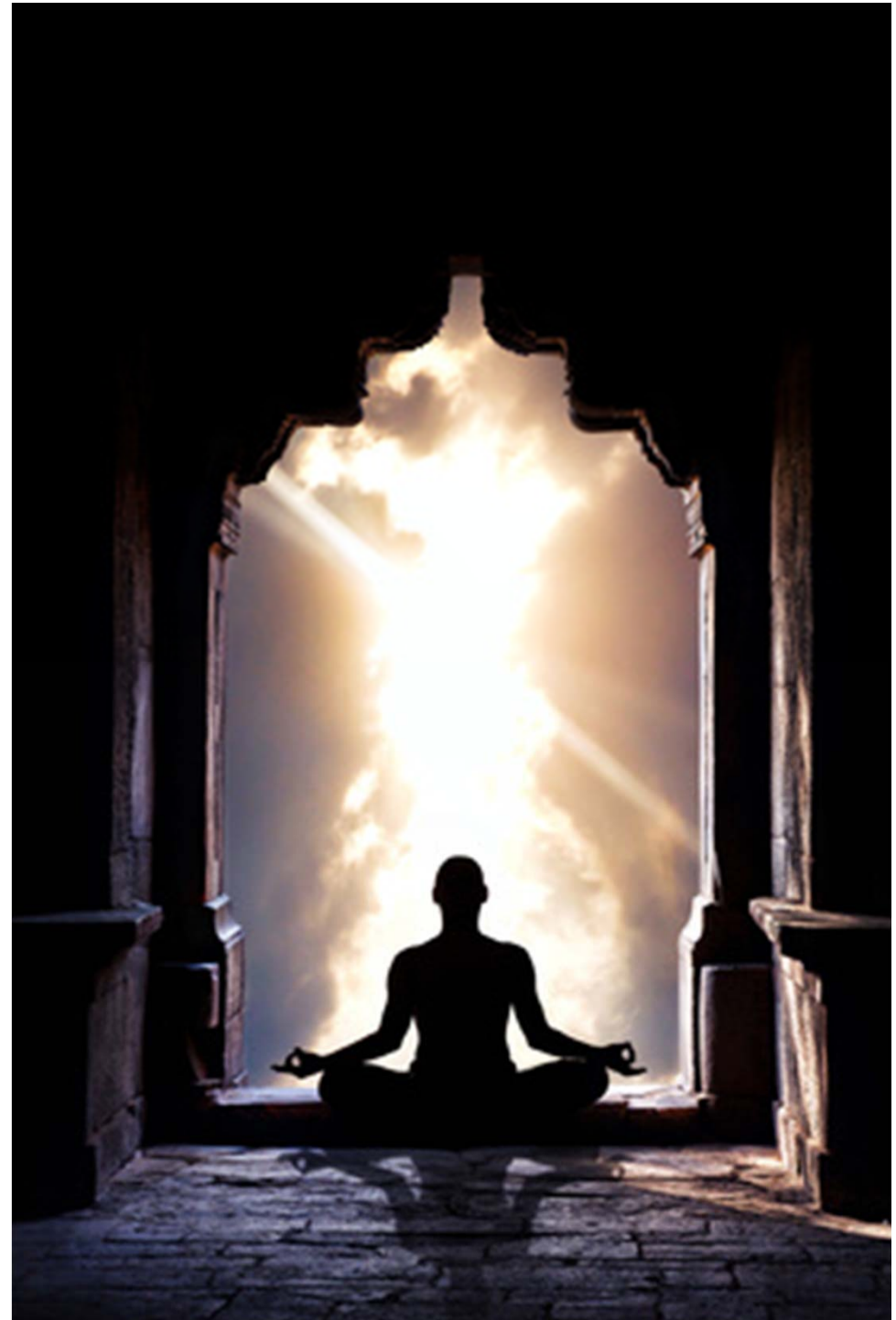


クルクミン・アナログ物語

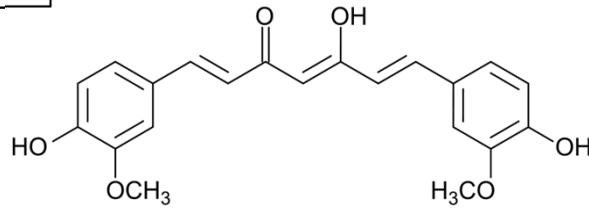
- 第1章 クルクミンはスーパーだ！
- 第2章 アナログ発見伝
- 第3章 アナログの抗がん活性
- 第4章 アナログのターゲット
- 第5章 アナログとオンコジーン
- 第6章 アナログとアポトーシス
- 第7章 アナログとがん幹細胞
- 第8章 アナログから創薬へ

補遺 アナログと眠り病



第1章 クルクミンはスーパーだ！

クルクミン



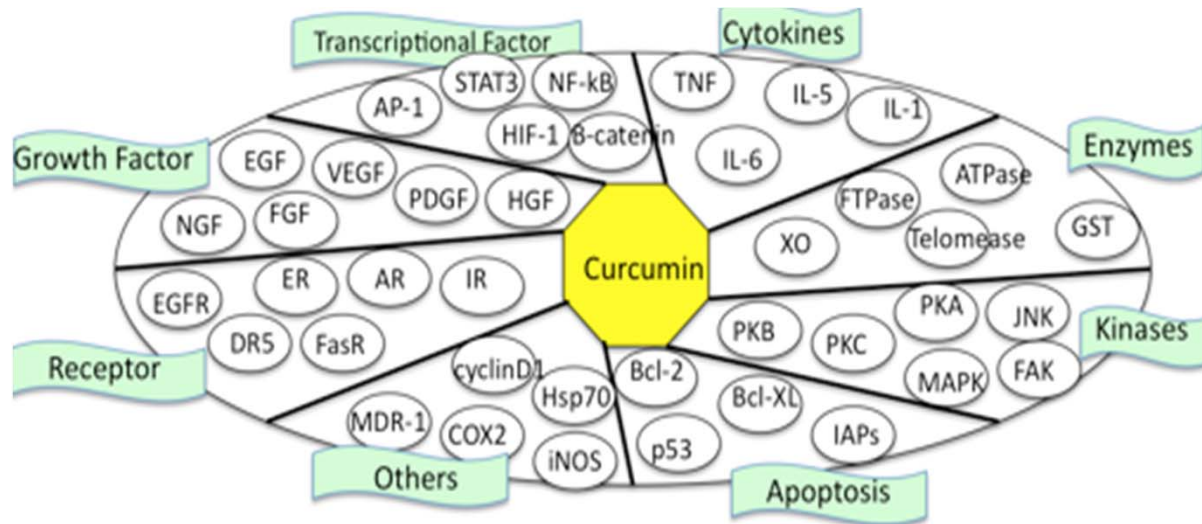
食べられます。



正式名称は長い。

(1E,6E)-1,7-ビス(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1,6-ヘプタジエン-3,5-ジオン

クルクミンはマルチターゲット



がん細胞を動かしている色々な歯車をストップさせる。

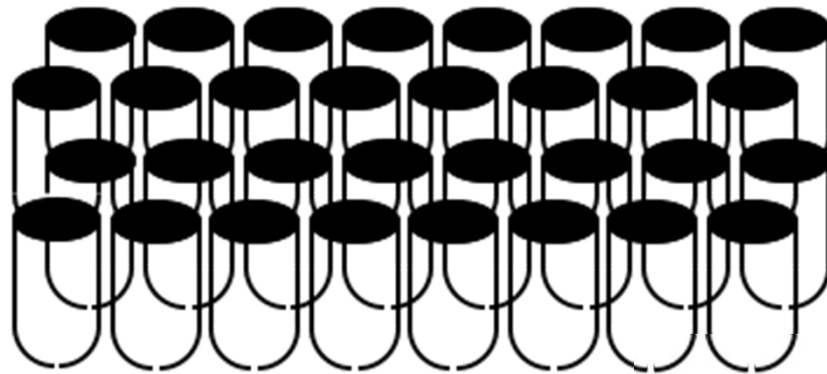


クルクミンマン

第2章 アナログ発見伝

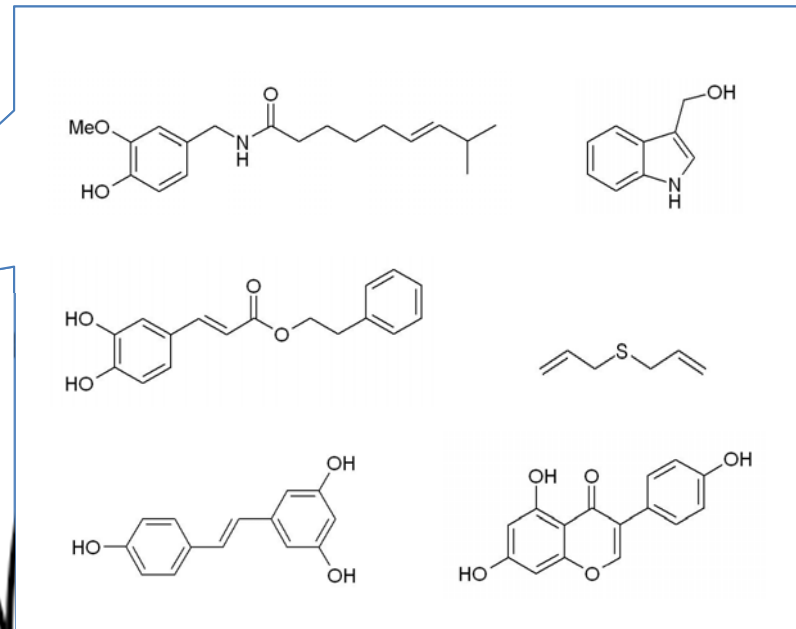
新規合成化合物の抗腫瘍性活性のスクリーニング

おなじみ クロスカップリング法 (2010)

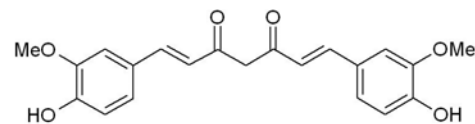
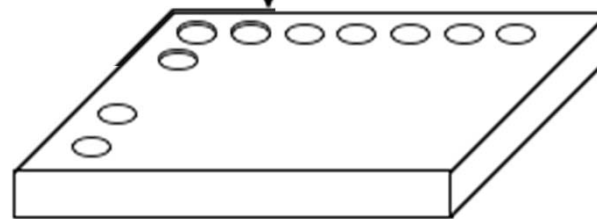


Library; 2000~ compounds

共同研究；
東北大学薬学部合成有機化学教室
Dept. Organic Chemistry,
Graduate School of Pharmaceutical Science
Tohoku Univ.



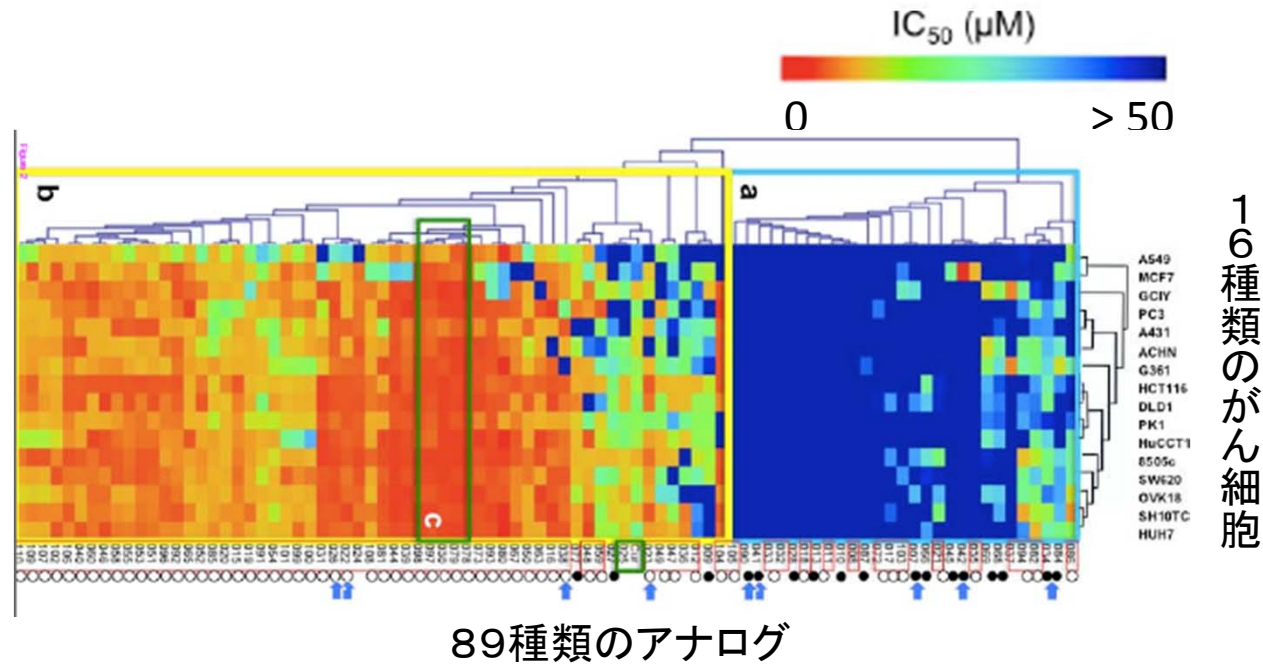
Colon cancer cell



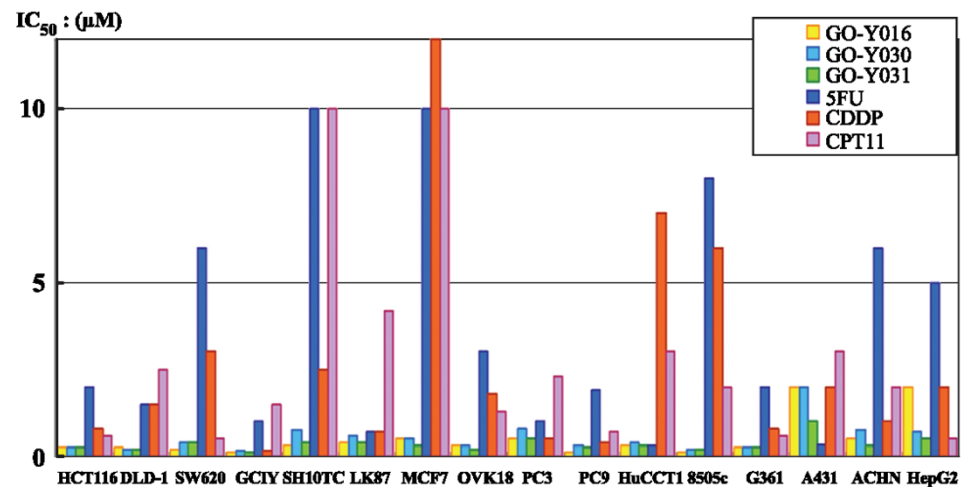
そもそものきっかけは、
東北大学薬学部岩淵研
の新規化合物ライブラリー
から見つかったアナログ。

第3章 アナログの抗がん活性

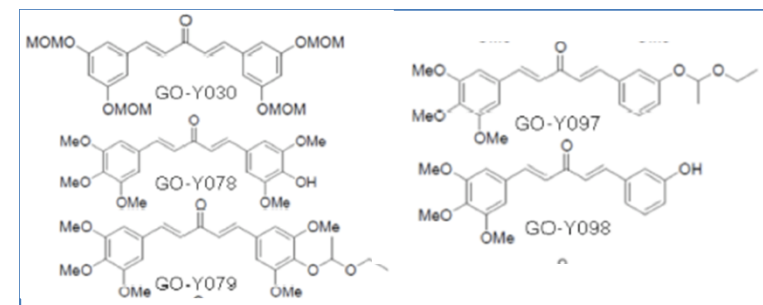
1つの化合物に抗がん作用が見つかった。その化合物をもとにして100種類を超えるアナログを合成し、16種のがん細胞で抗がん作用(赤)を調べた。



有名な抗がん剤(5-FU, シスプラチン、イリノテカン)より30-60倍低い濃度で増殖を抑制する。



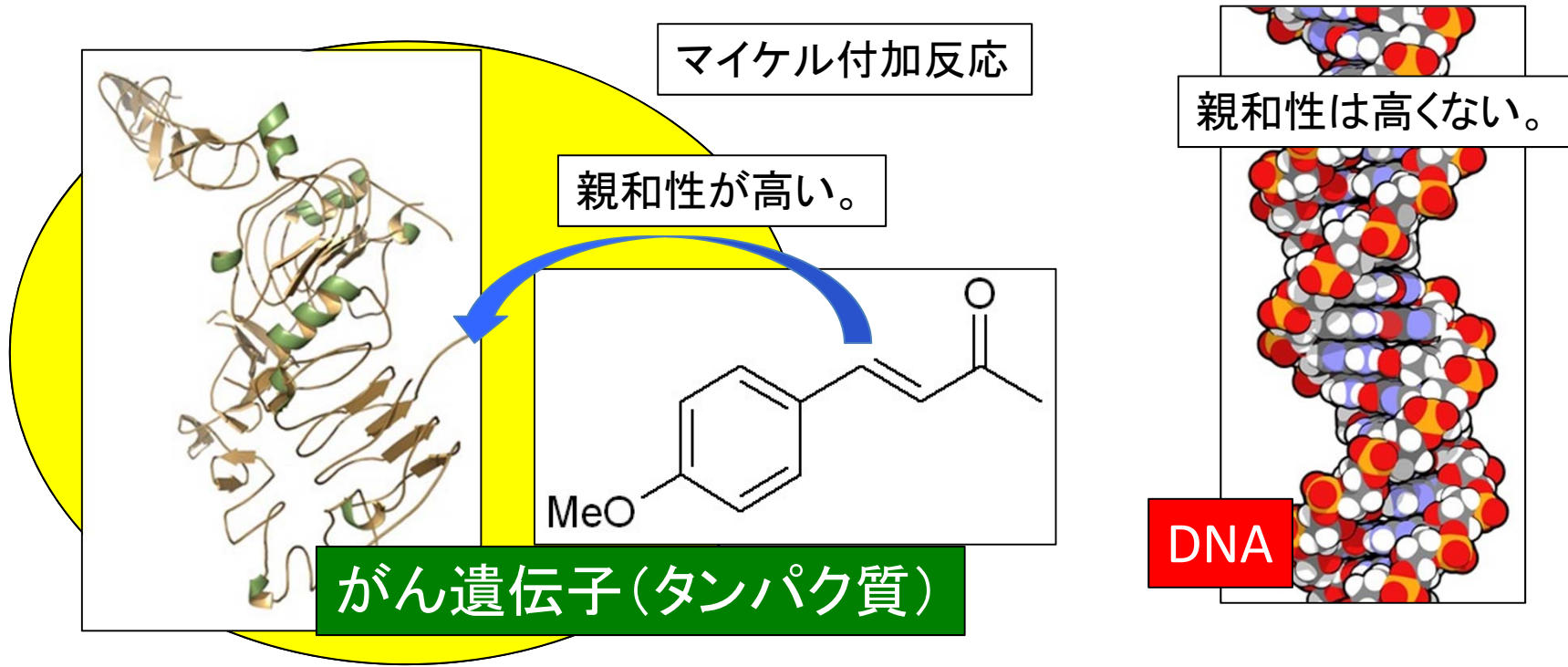
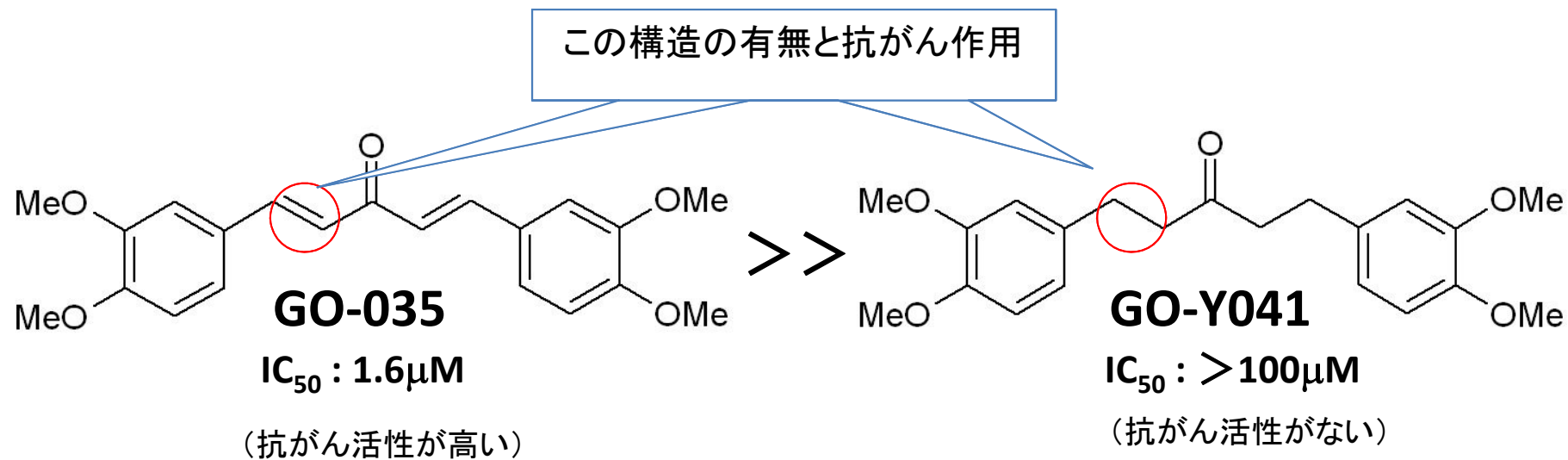
抗がん作用の強いアナログ



もちろん、クルクミンよりも強い(84倍)

アナログは、これまでの抗がん剤とは違う。

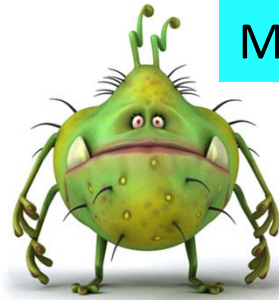
第4章 アナログのターゲット



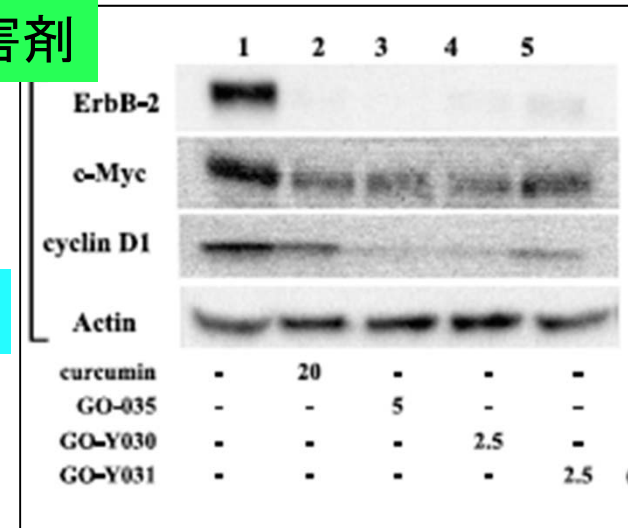
アナログの標的はオンコジーン

がんの特徴(悪性形質)

1. 細胞増殖の制御の破綻 (loss of growth control)
2. アポトーシスへの耐性 (resistance to apoptosis)
3. 不死化 (immortality)
4. 血管新生 (angiogenesis)
5. 浸潤 (invasion)
6. 転移 (metastasis)



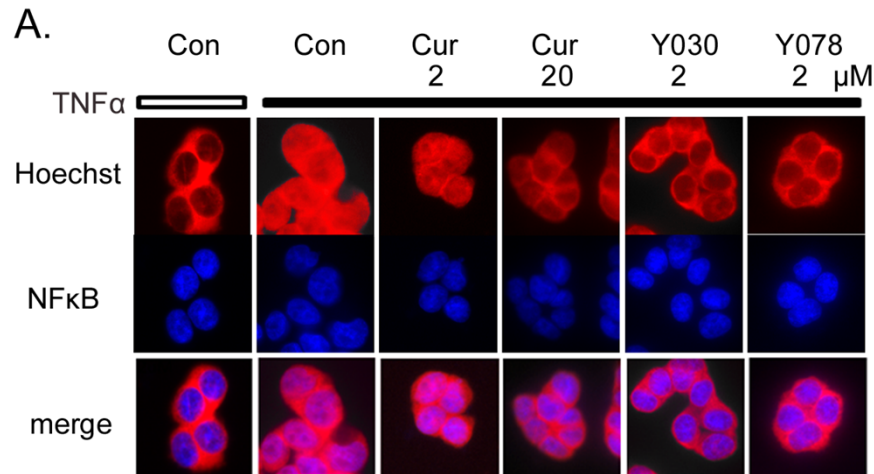
HER2阻害剤



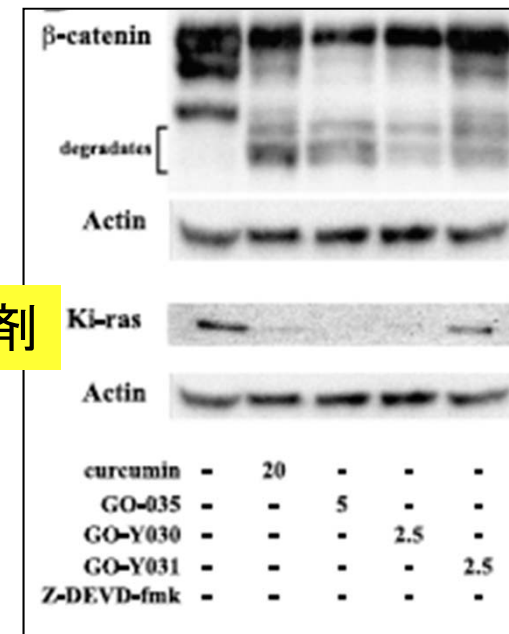
Myc阻害剤

がん遺伝子の産物を制御する

c-Myc, KRAS, CyclinD1, ErbB2, β-catenin, COX-2,, (調査済み)



KRAS阻害剤



NF-κB阻害剤

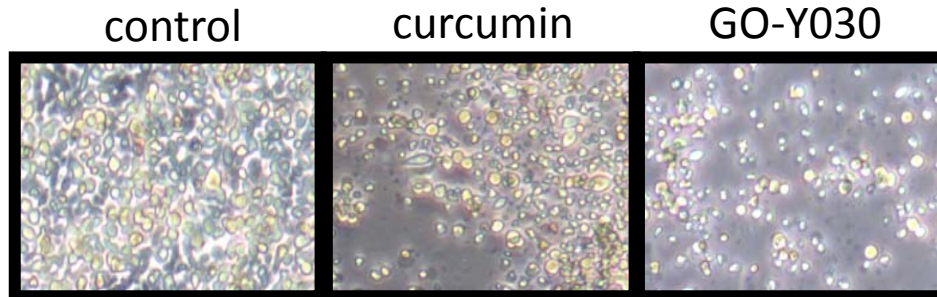
第6章 アナログとアポトーシス

クルクミンアナログはアポトーシス(細胞死)を誘導
がんの特徴(悪性形質)

1. 細胞増殖の制御の破綻 (loss of growth control)
2. **アポトーシスへの耐性 (resistance to apoptosis)**
3. 不死化 (immortality)
4. 血管新生 (angiogenesis)
5. 浸潤 (invasion)
6. 転移 (metastasis)



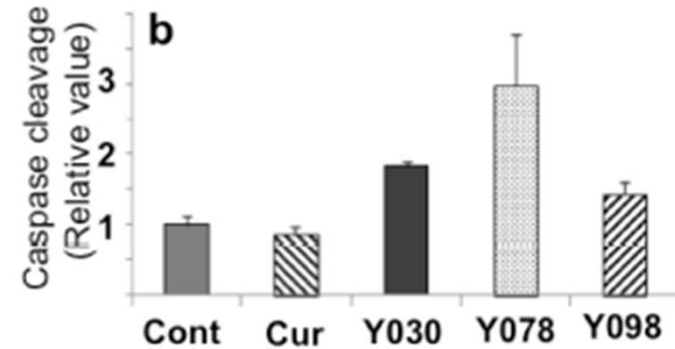
Caspases, PARP, TP53, XIAP, DR5,, (調査済み)



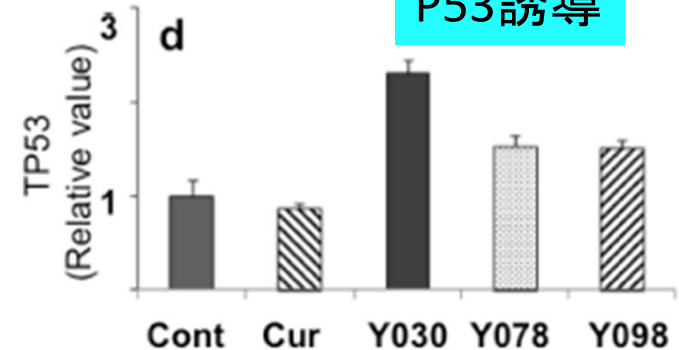
がん細胞がアポトーシス
を起こしている。

DLD-1

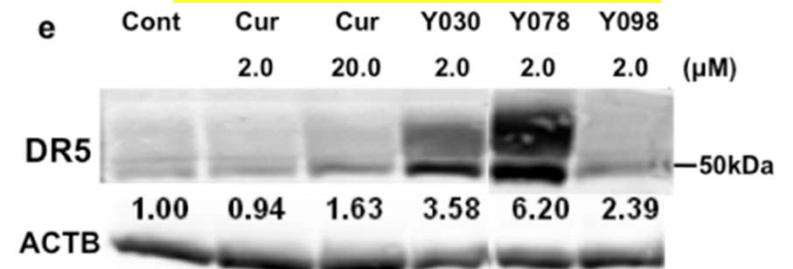
Caspase誘導



P53誘導



Death Receptor誘導



アポトーシスを起こすタンパク質を誘導する。

第7章 アナログとがん幹細胞

クルクミンアナログは、**がん幹細胞**を殺す。

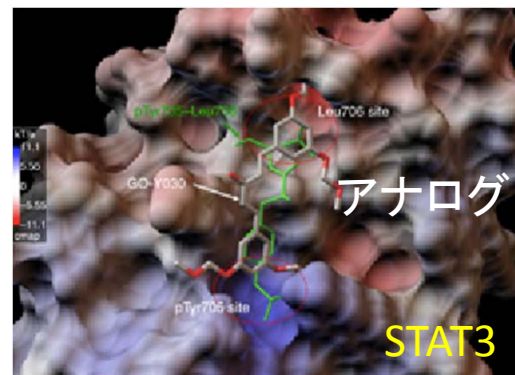
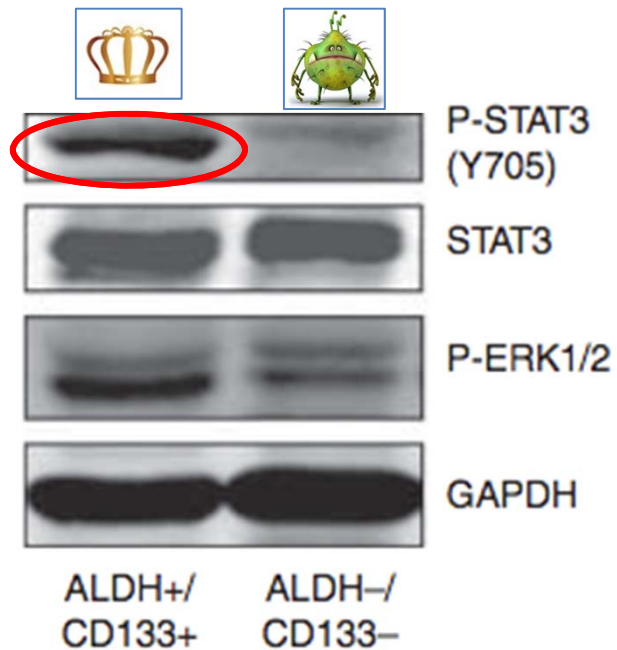
がん幹細胞は女王バチ、
抗がん剤に強い。

弱い 弱い 弱い 強い

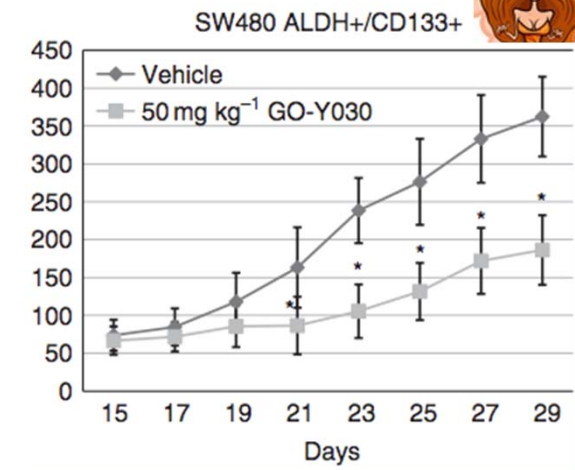


がん幹細胞(女王)の印; P-STAT3

アナログはSTAT3に結合し、阻害する



マウスに移植したがん幹細胞の増大を抑える。



研究背景

クルクミンは生体内有用性が低い(溶けない、吸収されない)。



アナログの出番だ！！！！



アナログは日米の patents 取得



(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 特許公報 (B2)	(11) 特許番号 特許第5050206号 (P5050206)
(45) 発行日 平成24年10月17日 (2012. 10. 17)	(24) 登録日 平成24年8月3日 (2012. 8. 3)	



(12) United States Patent Shibata et al.	(10) Patent No.: US 8,178,727 B2
	(45) Date of Patent: May 15, 2012

アナログマン

補遺 アナログと眠り病

アナログは、トリパノソーマ(による眠り病)にも有効か！！？

In vitro anti-trypanosomal activity against *Trypanosoma brucei brucei* GUTat 3.1 and cytotoxicity in MRC-5 cells of curcumin and GO-Y0xx compounds

化合物名	増殖阻害濃度 IC50 (μg/ml)		
	抗トリパノソーマ活性	細胞毒性	選択毒性
Curcumin	0.66	3.32	5.0
GO-Y015	1.32	38.37	29.1
GO-Y023	0.53	13.19	24.9
GO-Y038	0.078	5.09	65.3
GO-Y050	0.33	13.62	41.3
GO-Y052	0.46	10.99	23.9
GO-Y056	0.21	5.33	25.4
GO-Y057	0.44	7.17	16.3
Suramin	1.58	>100	>63
Eflornithine	2.27	>100	>44



アフリカの風土病



蚊が媒介



眠り病

共同研究者募集中