

機関番号：32612
 研究種目：新学術領域研究
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20200034
 研究課題名（和文） 化学発生生物学展開のためのホヤを用いた小分子化合物高速スクリーニング
 研究課題名（英文） Rapid chemical screening by using ascidian embryo for advancement of “Chemical Developmental Biology”
 研究代表者
 堀田 耕司 (HOTTA KOHJI)
 慶應義塾大学・理工学部・講師
 研究者番号：80407147

研究成果の概要（和文）：阻害剤のような化合物を用いると標的タンパク質の機能を簡便にノックダウンできるため、標的分子の機能類推が迅速にできる。発生の早いホヤとこのような化合物を組み合わせ高速・高精度な化合物による標的分子機能解析を目指した。本研究ではカタユウレイホヤを用いた化合物スクリーニング系を立ち上げ、実際に標的既知化合物を用いたホヤ標的分子の機能類推を行った。また、「過去の化合物とホヤに関する知見」を集約しまとめた。

研究成果の概要（英文）：Pharmacological approach such as treatment of chemical inhibitor is useful to know a function of its target protein. Although ascidian is considered as an ideal animal for chemical genomics on the point of high-throughput and high-resolution, there is no established whole-animal experimental system. As a first step, we established a whole-animal drug screening system by using ascidian embryo and constructed a database for ascidian chemicals biology.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2009年度	7,900,000	2,370,000	10,270,000
2010年度	7,900,000	2,370,000	10,270,000
年度			
年度			
総計	24,200,000	7,260,000	31,460,000

研究分野：発生生物学、ケミカルバイオロジー

科研費の分科・細目：生物分子科学・ケミカルバイオロジー

キーワード：ホヤ、ケミカルゲノミクス、小分子化合物、創薬、スクリーニング、3D、データベース、神経管閉鎖

1. 研究開始当初の背景

国内外で、新薬候補化合物の次世代スクリーニング法として線虫 (Roude et al., 2007 PNAS) や魚類などの微小モデル動物の全個体 (ホール・アニマル) を新薬候補化合物スクリーニング (ケミカル・スクリーニング) に適用する動きである「ホール・アニマル・ケミカル・スクリーニング技術」が普及し始めている。しかしながら、ライブラリ化されている小分子化合物は少なくとも数万種から100万種存在するのに対し、1度に用意

できる微小モデル脊椎動物個体の数は限られている。その結果、ホール・アニマル・ケミカル・スクリーニング速度は用意できる個体数に依存しているのが現状である。また、生物個体のコストもまた大量スクリーニングでは無視できない。一方、ホヤは無償で入手可能・発生が早くハイスループット化が可能・幼生の細胞数が約3000と少ないため個体全体を細胞レベルで解析可能・モザイク発生をするため各組織に与える影響を早い段階から解析可能といった利

点をもつ。ホヤを研究材料として用いればより迅速で高精度なホール・アニマル・ケミカル・スクリーニングができるのではと考えるに至った。

2. 研究の目的

そこで本研究では、以下具体的に3つの目的を掲げた。

- ①発生中のホヤ胚で発現する様々な遺伝子発現に小分子化合物が与える影響を定量化する系を構築すること。
- ②構築された系を用いて小分子化合物1セットと生物の各組織・臓器に及ぼす影響の対応関係を俯瞰的にまとめること。
- ③そして最後に、ホヤにまつわる既知化合物情報をデータベースとしてまとめることである。このようにして、ホヤを用いた化学発生生物学を展開していく上で必須の基盤をつくることとした。

3. 研究の方法

(1) カタユレイボヤの受精卵に化合物を添加するに当たり、受精卵を培養する海水量、シャーレの大きさ、播種する受精卵の数、さらには回収したホヤ杯からの mRNA 回収法など種々の条件を検討した結果、以下の条件で実験を行うこととした。すなわち、カタユレイボヤの受精卵を 3 ml の海水で満たした 60 mm シャーレ中に 400 個播種して飼育し、3 または 6 hpf (hour post fertilization) で化合物を添加した。その後回収したホヤ胚をホモジナイザーで破碎して mRNA を抽出した後、逆転写反応により cDNA を合成した。引き続き、各種遺伝子産物(mRNA)の発現を合成した cDNA を鋳型に Real-Time RT-PCR にて定量化した。また、共焦点顕微鏡により細胞内小器官の局在画像を一度にマルチカラーで取得する方法を確立するために細胞骨格、小胞体、ミトコンドリア、ゴルジ体、神経組織、リソソームなどを染め分ける試薬をホヤ胚において試し、それぞれ最適な染色条件を検討した。その結果、Alexa ファロイジンおよび DAPI による同時染色した胚を固定後、透明化することで、少なくとも細胞膜と核位置を 3 次元的可視化することに成功した。

(2) 標的が既知である市販の小分子化合物 11 種を選定した。これら既知試薬におけるホヤ胚への形態と組織分化における効果を①で構築した系を用いて解析することとした。次に化合物濃度と添加時間、サンプリング時間などの条件を検討し、化合物添加胚を効率良く得る実験系を構築した。次に得られた表現型を 1 細胞レベルで解析するために実体、および共焦点顕微鏡で胚の形態画像を取得し、観察した。組織分化の様子を Whole-mount *in situ* hybridization (WISH) 法により確かめた。最終的に共焦点顕微鏡で得られた 3D 画像をもとに 3D Virtual Embryo (3

DVE) を作成し、細胞数、体積、表面積を測定した。

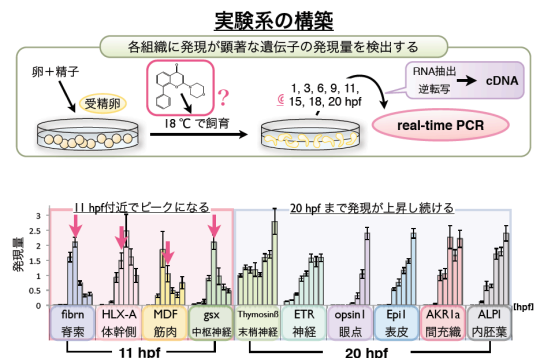
(3) 上記(2)で得られた画像を 3 次元的にデータベースで表現するため 3D データベース (3 DPL) を開発し表現型の登録を行った。また、1964 年以降、PubMed に登録されている、「小分子化合物を用いたホヤの研究に関する論文」を約 1300 報選出し、実験条件やホヤに対する効果などの情報を抽出した後、化合物の PubChemID や潜在的な標的ホヤタンパク質の探索を行った。これらすべてのマニュアルアノテーションをデータベース ACBD に組み込んだ。

4. 研究成果

(1) 化合物による影響を評価する遺伝子の選定とその発現を評価する系の構築

化合物が遺伝子発現に与える影響を評価するために、各組織でその発現が顕著な遺伝子の選定を行った。まず ANISSED に登録されている whole-mount *in situ* hybridization 画像より、組織選択的に発現する遺伝子を選定し、各組織のマーカー遺伝子を次の通りに決定した。Fibrn(脊索), HLX-A(体幹側), MDF(筋肉), ETR(神経), gsx(中枢神経系), thymosinβ(末梢神経系), opsin1(眼点), Epil(表皮), ALPI(内胚葉), そして AKR1a(間充織)である。そしてそれら塩基配列情報から Real-Time RT-PCR で用いる Primer 等の設計を行った。

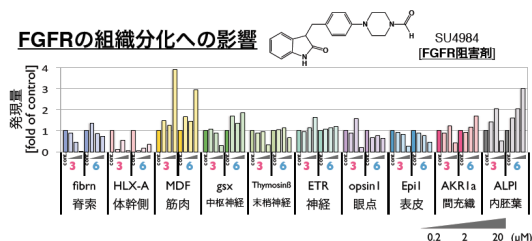
次に化合物による遺伝子発現量の変化を評価する時間の検討を行った。1~20 hpf で回収したサンプルを用いて各遺伝子発現の時系列変化を real-time RT-PCR によって測定し、ODC, HDAC, EF2, GAPDH の発現量の相乗平均を internal control として 10 種の遺伝子の発現量を補正した。その結果, fibrn, HLX-A, MDF, gsx は 11 hpf 付近で発現がピークを迎え, ETR, Thymosinβ, ALPI, opsin1, Epil, AKR1a は 20 hpf まで発現量が上昇し続けた。このことから、発現量の評価は前者の 4 遺伝子は 11 hpf の胚にて、後者の 6 遺伝子は 20 hpf の胚にて行うこととした。



(2) 化合物による遺伝子発現量変化の評

嚢と形態変異胚の解析

dominant negative FGFR によって脊索の分化が抑制されるという報告[Shimauchi Y. 2001. *Development*. 128, 2711-21]から、脊索に発現が顕著である *fibrin* の発現量が FGFR 阻害剤 SU4984 によって減少することが予想された。そこで SU4984 による *fibrin* の発現量変化を測定したところ、その発現量は減少していることがわかった。このことから構築した系によって化合物による遺伝子発現の変化を評価できることがわかった。

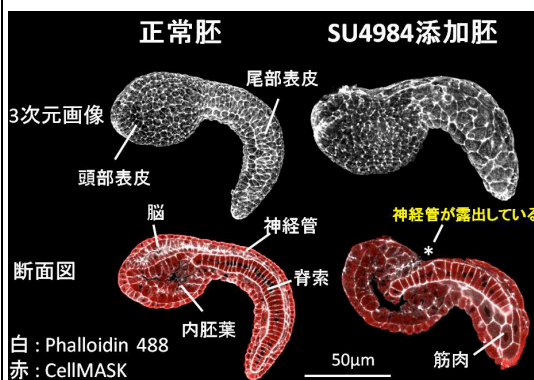


また、*fibrin*, *gsx*, *ETR*, *AKR1a* では、SU4984 を 3 hpf に添加したものと 6 hpf に添加したものとでその阻害効果が異なっていることがわかった。このことから、各遺伝子が顕著に発現している組織の脊索、中枢神経、神経全体、間充織では、3~6 hpf と 6 hpf 以降とで FGFR が各組織分化に及ぼす影響が異なることが示唆された。特に脊索と神経全体に関しては、3 hpf 添加では影響がみられるが、逆に 6 hpf 添加では影響がみられないことから、3~6 hpf でのみ FGFR が各組織の分化に関与していることが示唆された。一方その他の 6 組織の各遺伝子では、SU4984 を 3 hpf に添加したものと 6 hpf に添加したものとでその阻害効果が同じであった。このことから、各遺伝子が顕著に発現している組織の体幹側、筋肉、末梢神経、眼点、表皮、内胚葉では、3~6 hpf では FGFR はその分化には関与せず、6 hpf 以降でのみ FGFR が各組織分化に関与することが示唆された。

さらにこれまでに、LY294002 (PI3K阻害剤), H-89 (PKA阻害剤), SP600125 (JNK阻害剤), TrkA inhibitor, SB431542 (TGF-β受容体阻害剤), Glibenclamide (ATP感受性カリウムチャンネル阻害剤), Y27632 (ROCK阻害剤), JAK inhibitor I, AG1478 (EGF受容体阻害剤), AG1024 (IGF受容体阻害剤), AGL2263 (インスリン受容体阻害剤), ML-7 (MLCK受容体阻害剤), DAPT (γ-セクレターゼ阻害剤), staurosporine (キナーゼ阻害剤), GM6001 (TNF-α阻害剤), UTKO1 (標的未知), xanthohumol (標的未知)による各遺伝子の発現量変化を評価した。その結果、化合物ごとに異なった遺伝子発現のパターンがみられ、各化合物の標的は異なるシグナルを介してホヤ胚の発生に影響を与えていることが示唆された。

11 種類の化合物添加により、発生致死では

なく、また正常細胞とも異なる形態をもつ胚を数種得ることができた。このうち SU4984 (FGFR inhibitor) 添加胚では、尾部表皮細胞が頭部表皮細胞に比べ大きくなる、神経管閉塞が正常に行われなかったといった興味深い表現型が観察された (下図)。



WISH 法により表皮正中に発現する末梢神経マーカーの発現パターンを検証したところ、SU4984 添加胚ではこの発現パターンに異常が生じた。このことは尾部表皮細胞は組織分化しながらも、細胞の配置は変異したということを示す。この表現型をより詳細に解析するために、個体まるごと一細胞レベルで 3 次的に撮影しコンピュータモデリングした結果、興味深いことに、尾部表皮細胞体積が正常胚と比較して大きくなっていることがわかった。SU4984 には他にも阻害するターゲットが存在するため、現在これらのターゲットを実際にノックダウンすることで特異性を確認している。

(3) ホヤを用いたケミカルバイオロジー研究のための基盤データベースの構築

ACBD データベースの構築により、1964 年から現在までに 351 種類の化合物がホヤに添加されていることがわかった。また DrugBank の標的タンパク質の情報に基づき、ホヤに未使用であるが、ホヤタンパク質を標的とする可能性のある化合物が 1,777 種類あることがわかった。即ち、全ホヤタンパク質のうち約 8% が小分子化合物の標的である可能性が示唆された。また、351 の使用実績のある化合物と化学構造が類似する未使用化合物は 1,226 種類あることがわかった。このデータベースを活用し、ホヤタンパク質に作用する可能性のある化合物の情報を得ることができる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

- 1) Endo, Toshinori; Ueno, Keisuke; Yonezawa, Kouki; Mineta, Katsuhiko; Hotta, Kohji; Satou, Yutaka; Yamada,

- Lixy; Ogasawara, Michio; Takahashi, Hiroki.; Nakajima, Ayako; Nakachi, Mia; Nomura, Mamoru; Yaguchi, Junko; Sasakura, Yasunori; Yamasaki, Chisato; Sera, Miho; Yoshizawa, Akiyasu; Imanishi, Tadashi; Taniguchi, Hisaaki; Inaba, Kazuo. CIPRO 2.5: Ciona intestinalis Protein Database, a unique integrated repository of large-scale omics data, bioinformatic analyses, and curated annotation, with user rating and reviewing functionality. *Nucleic Acid Research*. 2011 Jan;39(Database issue): Epub 39(1), D807-D814 査読有
- 2) Tsuyoshi Kawada, Michio Ogasawara, Toshio Sekiguchi, Masato Aoyama, **Kohji Hotta**, Kotaro Oka, Honoo Satake. Peptidomic analysis of the central nervous system of the protochordate, *Ciona intestinalis*: homologs and prototypes of vertebrate peptides and novel peptides. *Endocrinology* 2011 Apr 5, epub ahead of print 査読有
- 3) Quinotripterixin inhibited ER stress-induced XBP1 mRNA splicing through inhibition of protein synthesis. K. Yamamoto, **E. Tashiro** and M. Imoto. *Biosci Biotechnol Biochem*, 75, 284-288, 2011 査読有
- 4) Quinotripterixin inhibited ER stress-induced XBP1 mRNA splicing through inhibition of protein synthesis. K. Yamamoto, **E. Tashiro** and M. Imoto. *Biosci Biotechnol Biochem*, 75, 284-288, 2011 査読有
- 5) A new, convenient cell-based screening method for small-molecule glycolytic inhibitors. M. Kitagawa, M. Misawa, S. Ogawa, **E. Tashiro** and M. Imoto. *Biosci Biotechnol Biochem*, 75, 367-369, 2011 査読有
- 6) Synthesis and anti-migrative evaluation of moverastin derivatives. M. Sawada, S. Kubo, K. Matsumura, Y. Takemoto, H. Kobayashi, **E. Tashiro**, T. Kitahara, H. Watanabe and M. Imoto. *Bioorg Med Chem Lett*, 21, 1385-1389, 2011 査読有
- 7) Hira, Yuichiro, Terai, Jun, Imoto, Masaya, **Tashiro, Etsu**, and **Hotta, Kohji**. ACBD: Database for Ascidian Chemical Genomics. Available from Nature Precedings <<http://dx.doi.org/10.1038/npre.2010.5087.1>> (2010) 査読無し
- 8) Hiroki Takahashi, **Kohji Hotta**, Chiyo Takagi, Naoto Ueno, Nori Satoh, Eiichi Shoguchi. Regulation of notochord-specific expression of Ci-Bra downstream genes in *Ciona intestinalis* embryos. *Zoological Sci.*, 2010 Feb;27(2):110-118 査読有
- 9) Hiroshi Q. Terakubo, Yoko Nakajima, Yasunori Sasakura, Takeo Horie, Alu Konno, Hiroki Takahashi, Kazuo Inaba, **Kohji Hotta** and Kotaro Oka. Network structure of projections extending from peripheral neurons in tunic of ascidian larva. *Developmental Dynamics*. 2010 Aug;239(8):2278-87. (DD ArtPix Developmental Dynamics. 2010 Aug;239(9): page fvii) 査読有
- 10) O. Tassy, D. Dauga, F. Daian, D. Sobral, F. Robin, P. Khoueiry, D. Salgado, V. Fox, D. Caillo, M. Contensin, Renaud Schiappa, Anne Rios, Guillaume Luxardi, M. Gilchrist, K. Makabe, **K. Hotta**, Fujiwara, T. Kusakabe, N. Satoh, Y. Satou and P. Lemaire. The ANISEED database: digital representation, formalisation and elucidation of a chordate developmental program. *Genome Research*. 2010 Oct;20(10):1459-68. Epub 2010 Jul 20. 査読有
- 11) Metabolomic identification of the target of the filopodia protrusion inhibitor glucopiericidin. A. M. Kitagawa, S. Ikeda, **E. Tashiro**, T. Soga and M. Imoto. *Chemistry and Biology*, 17, 989-998, 2010 査読有
- 12) Isolation and structure elucidation of a novel androgen antagonist, arabilin, produced by *Streptomyces* sp. MK756-CF1. T. Kawamura, T. Fujimaki, N. Hamanaka, K. Torii, H. Kobayashi, Y. Takahashi, M. Igarashi, N. Kinoshita, Y. Nishimura, **E. Tashiro** and M. Imoto. *J. Antibiot (Tokyo)*, 63, 601-605, 2010 査読有
- 13) Oligomycin induced the proteasomal degradation of cyclin D1. M. Kanai, S. Iba, R. Okada, **E. Tashiro** and M. Imoto. *J. Antibiot (Tokyo)*, 62, 425-429, 2009 査読有
- 14) V-ATPase Inhibitors Overcome Bcl-xL-mediated Chemoresistance through Restoration of a Caspase-independent Apoptotic Pathway. Y. Sasazawa, Y. Futamura, **E. Tashiro** and M. Imoto. *Cancer Science*, 100, 1460-1467, 2009 査読有
- 15) Shigehiro Yamada, **Kohji Hotta**, Takamasa S. Yamamoto, Naoto Ueno, Nori

- Satoh and Hiroki Takahashi Interaction of notochord-derived fibrinogen-like protein with Notch regulates the patterning of the central nervous system of *Ciona intestinalis* embryos *Developmental Biology*, 2009 Apr 1;328(1):1-12. 査読有
- 16) Alu Konno, Maiko Kaizu, **Kohji Hotta** Takeo Horie, Yasunori Sasakura, Kazuho Ikeo and Kazuo Inaba Distribution and structural diversity of cilia in the tadpole larvae of the ascidian *Ciona intestinalis* *Developmental Biology*. 2010 Jan 1;337(1):42-62. Epub 2009 Oct 14. 査読有
- 17) Transcriptional regulation of human fibroblast growth factor receptor 1 by E2F-1. M. Kanai, **E. Tashiro**, H. Maruki, Y. Minato and M. Imoto *Gene*, 438, 49-56, 2009 査読有
- 18) M. Aoyama, T. Kawada, M. Fujie, **K. Hotta**, T. Sakai, T. Sekiguchi, K. Oka, N. Satoh, H. Satake A novel biological role of tachykinins as an upregulator of oocyte growth: evolutionary origin of tachykinergic functions in the ovary. *Endocrinology*, 149(9):4346-4356 (2008) 査読有
- 19) SAR study of a Novel Triene-ansamycin Group Compound, Quinotrierixin, and Related Compounds, as Inhibitors of ER Stress-induced XBP1 Activation. II. Structure Elucidation T. Kawamura, **E. Tashiro**, K. Shindo and M. Imoto *J. Antibiot (Tokyo)*, 61, 312-317, 2008 査読有
- 20) Identification and characterization of mouse type II platelet-derived growth factor receptor a transcript. Y. Minato*, Y. Nihei*, Y. Kodama, **E. Tashiro**, M. Kanai and M. Imoto *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 72, 759-766, 2008 査読有
- 21) Discovery of Incadnine as a Potent Modulator of the Anti-apoptotic Function of Bcl-xL from Microbial Origin. Y. Futamura, R. Sawa, Y. Umezawa, M. Igarashi, H. Nakamura, K. Hasegawa, M. Yamasaki, **E. Tashiro**, Y. Takahashi, Y. Akamatsu, M. Imoto *The Journal of American Chemical Society*, 130, 1822-1823, 2008 査読有 [学会発表] (計 22 件)
- 1) **Etsu Tashiro** and Masaya Imoto "Identification of Trierixin as a novel inhibitor for ER stress-induced XBP1 activation from *Streptomyces* sp." アジアコアプログラム第 2 回合同セミナー 2010 年 11 月 21 日 タイ・コンケン
- 2) Yuichiro Hira, Jun Terai, Mitsuru Nakamura, **Etsu Tashiro**, Masaya Imoto, Kotaro Oka, **Kohji Hotta** ACBD: Database for Ascidian Chemical Genomics BioCuration Meeting ポスター 東京国際交流館 (2010 年 10 月 12 日)
- 3) **Kohji Hotta**, Hiroshi Q TERAKUBO, Mitsuru Nakamura, Yoko NAKAJIMA, Yasunori SASAKURA, Takeo HORIE, Alu KONNO, Hiroki TAKAHASHI, Kazuo INABA, Kotaro OKAASNET: Actin-based network structure in the tunic of ascidian larva *Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting -Jointly with Japanese Society of Developmental Biologists*, ポスター発表 Albuquerque, New Mexico, USA (2010 年 8 月 8 日)
- 4) Mitsuru Nakamura, Jun Terai, **Kohji Hotta** and Kotaro Oka Quantitative analysis of ascidian tailbud stage embryo at single cell level by constructing 3D Virtual Embryo *Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting -Jointly with Japanese Society of Developmental Biologists*, ポスター発表 Albuquerque, New Mexico, USA (2010 年 8 月 7 日)
- 5) Jun Terai, Mayu Suzuki, Masaya Imoto, **Etsu Tashiro**, Kotaro Oka, **Kohji Hotta** FGFR inhibitor affects proliferation of tail epidermal cells and cause neural tube closure defect in ascidian *Ciona intestinalis* *Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting -Jointly with Japanese Society of Developmental Biologists*, ポスター発表 Albuquerque, New Mexico, USA (2010 年 8 月 7 日)
- 6) **Kohji Hotta**, Yuichiro Hira, **Etsu Tashiro**, Masaya Imoto, Kotaro Oka ACBD: Database for Ascidian Chemical Genomics *Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting -Jointly with Japanese Society of Developmental Biologists*, ポスター発表 Albuquerque, New Mexico, USA (2010 年 8 月 6 日)
- 7) **KOHJI Hotta**, Hiroshi Terakubo, Yoko Nakajima, Yasunori Sasakura, Takeo Horie, Alu Konno, Hiroki Takahashi, Kazuo Inaba, Kotaro Oka Actin-based network structure in the tunic of ascidian larva revealed by confocal laser scanning and transmission electron microscopes. 43rd Annual

- Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists Jointly Sponsored by the Asia-Pacific Developmental Biology Network, 口頭発表 Kyoto, International Conference Center (2010年6月22日)
- 8) **Kohji HOTTA**, Hiroshi Q TERAKUBO, Yoko NAKAJIMA, Alu KONNO, Takeo HORIE, Hiroki TAKAHASHI, Yasunori SASAKURA, Kazuo INABA, Kotaro OKA Ascidian dendritic network in tunic2ND JOINT MEETING OF THE SFBD AND JSDB 2010- From Cells to Organs Institut Pasteur, Paris France (2010年5月27)
 - 9) **Kohji Hotta** Akitsu Fukuzawa, Kazuho Ikeo, Takashi Gojobori, Kazuo Inaba, Kotaro Oka FABA2: A web-based interactive developmental table for the ascidian from hatching larva to juvenile International Symposium Marine Genomics, 口頭発表 Okinawa, Hotel Southern Plaza Kaiho (2009年12月16日)
 - 10) **K. Hotta**, A. Fukuzawa, K. Mitsuahara, K. Ikeo, T. Gojobori, K. Inaba and K. Oka FABA2: Three dimensional real-image embryo reconstructions for standardizing developmental stages from hatching larva to juvenile 5th International Tunicate Meeting, 口頭発表 沖繩、小禄、沖繩産業支援センター (2009年6月24日)
 - 11) Hiroshi Q. Terakubo, Hiroki Takahashi, Yoko Nakajima, Yasunori Sasakura, Takeo Horie, **Kohji Hotta** & Kotaro Oka The structure and evolution of caudal epidermal neurons in ascidian larva 5th International Tunicate Meeting, 口頭発表 沖繩、小禄、沖繩産業支援センター (2009年6月23日)
 - 12) Yuichiro Hira, Jun Terai, Masaya Imoto, Kotaro Oka, **Etsu Tashiro** and **Kohji Hotta** Ascidians: An Emerging Model in Chemical-Developmental Biology and High-throughput Whole-Animal Chemical Screening 5th International Tunicate Meeting, 口頭発表 沖繩、小禄、沖繩産業支援センター (2009年6月23日)
 - 13) 小田一成、**田代悦**、本橋慶一郎、瀬戸治男、井本正哉 「放線菌由来新規テルペン化合物 NT17A による細胞死誘導機構の解析」日本農芸化学会、東京 (2009年3月29日)
 - 14) **Etsu Tashiro**, Yumi Yokouchi, Kohta Yamamoto, and Masaya Imoto “Toyocamycin inhibits ER stress-induced XBP1 mRNA splicing through IRE1a inhibition” AACR-NCI-EORTC 合同国際カンファレンス、ボストン (2009年11月16日)
 - 15) 山本浩太、**田代悦**、井本正哉 「新規 XBP1 阻害剤キノトリエリキシンは不良タンパク質の蓄積を阻害することで小胞体ストレスを抑制する」ケミカルバイオロジー学会、神戸 (2009年5月18日)
 - 16) 新莊聡子、**田代悦**、井本正哉 「BrefeldinA が誘導する小胞体ストレス応答の制御機構解析」日本農芸化学会、福岡 (2009年3月27日)
 - 17) **田代悦**、二村友史、井本正哉 「新規 XBP1 活性化阻害剤 トリエリキシンの発見」日本癌学会、横浜 (2008年10月28日)
 - 18) 河村達郎、**田代悦**、二村友史、新藤一敏、井本正哉 「小胞体ストレスが誘導する転写因子 XBP1 の活性化を抑制する新規化合物 トリエリキシンとキノトリエリキシンの発見・構造解析・生物活性・構造活性相関」天然有機化合物討論会、福岡 (2008年9月30日)
 - 19) 河村達郎、**田代悦**、井本正哉 「トリエリキシンおよびその類縁体の XBP1 阻害活性および抗腫瘍活性の評価」がん分子標的治療研究会、東京 (2008年6月26日)
 - 20) **田代悦**、井本正哉 「トヨカマイシンによる XBP1 活性化阻害機構の解析」がん分子標的治療研究会、東京 (2008年6月26日)
 - 21) 新莊聡子、**田代悦**、井本正哉 「小分子化合物と統計処理を用いた小胞体ストレス応答機構の解析」日本ケミカルバイオロジー研究会、東京 (2008年5月19日)
 - 22) **田代悦**、井本正哉 「トヨカマイシンによる XBP1 活性化阻害機構の解析」日本ケミカルバイオロジー研究会、東京 (2008年5月19日)
- [その他]
ホームページ等
- 1) 三次元個体表現型データベース (3DPL) <http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/3dp1/top.html>
 - 2) ホヤ化学発生生物学データベース ACBD ver.1 <http://chordate.bpni.bio.keio.ac.jp/acbd/top.html>
- ## 6. 研究組織
- (1) 研究代表者
堀田 耕司 (HOTTA KOHJI)
慶應義塾大学・理工学部・講師
研究者番号：80407147
 - (2) 研究分担者
田代 悦 (TASHIRO ETSU)
慶應義塾大学・理工学部・講師
研究者番号：00365446
 - (3) 連携研究者
該当なし