

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：12102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23102014

研究課題名（和文）細胞骨格タンパク質の関わる抗腫瘍性発現機構の解明

研究課題名（英文）Study on Molecular Mechanism of Cytotoxicity Concerning with Cytoskeleton

研究代表者

木越 英夫 (Kigoshi, Hideo)

筑波大学・数理物質系・教授

研究者番号：90169839

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 33,300,000円

研究成果の概要（和文）：強力な抗腫瘍性を示す海洋天然物の作用機序を明らかにした。この化合物は、まず細胞骨格タンパク質のアクチンと1：1複合体を形成し、さらに別の細胞骨格タンパク質のチューブリンと結合して、三元複合体を形成する。その結果、チューブリンの重合を阻害し、微小管形態異常を引き起こし、アポトーシスが起る。二大細胞骨格タンパク質のタンパク質間相互作用を引き起こす抗腫瘍性物質はこれまでに例がない。

研究成果の概要（英文）：Potent antitumor marine macrolide aplyronine A firstly binds to actin, a kind of cytoskeletal protein. The 1:1 complex further binds to tubulin, another cytoskeletal protein. The ternary complex inhibits polymerization of tubulin, induces abnormal spindle, and induces apoptosis. This is the first example that antitumor compound induces protein-protein interaction between two major cytoskeletal proteins.

研究分野：生物有機化学

キーワード：海洋天然物 抗腫瘍性 アプリロニンA 細胞骨格タンパク質 アクチン チューブリン 三元複合体

1. 研究開始当初の背景

新規の作用機構を示す抗腫瘍性物質の発見と開発は、抗腫瘍活性機構解明の基礎研究として重要であり、抗がん剤開発の応用研究につながるものである。研究代表者らが海洋動物アメフラシから見いだしたアプリロニンAは既存の抗がん剤とは異なり、細胞骨格タンパク質のアクチンとの結合を介して、強力な抗腫瘍活性 (P388 白血病マウス T/C=545%など) を示す。これまでに科研費などの助成を受け、アプリロニンAの全合成とアクチンとの複合体の結晶構造解析に成功するとともに、化学合成により調製したアナログを用いて、腫瘍細胞増殖阻害活性とアクチン結合活性の2つの生物活性に関する構造活性相関を明らかにしてきた。

2. 研究の目的

本研究では、アプリロニンAをリード化合物として、これまでに解明した天然物と生体高分子の相互作用に基づく分子設計により、その構造の改変と単純化による高活性アナログの創製を目的とする。これまでの研究により、アクチンとの結合に重要な部分構造と腫瘍細胞増殖阻害活性に必要な部分構造が明らかになっているので、合理的分子設計と精密有機合成を基盤として研究を進める。

具体的には、極めて強力な抗腫瘍性を持つアプリロニンAとアプリロニンAよりも強いアクチン脱重合活性を持つ別の海洋天然物ミカロライドBとの合理的な融合による高活性ハイブリッド・アナログの設計と開発を目指す。

3. 研究の方法

これまでに行ったアプリロニンA・アクチン複合体のX線結晶構造解析とアプリロニンAのアナログを用いた構造活性相関研究により判明しているアプリロニンAの腫瘍細胞増殖阻害活性に重要な部分構造 (マクロラクトン部) を保持しつつ、アプリロニンAよりも強いアクチン結合活性 (アクチン脱重合活性) を持つ別の海洋天然物 (ミカロライドBなど) の側鎖部を導入することにより、天然物を上回るアナログを創製できると考え、上記の2つの天然物のハイブリッド・アナログを設計した。このアナログを (1) 天然物の分解反応により得られるフラグメントのクロスメタセシスを鍵反応にする合成戦略あるいは (2) 全合成での合成戦略に不斉野崎-檜山-岸反応を鍵反応として加えた効率的な合成戦略により合成する。合成したアナログの腫瘍細胞増殖阻害活性とアクチン結合活性を評価することにより、天然物の活性を上回るアナログの開発を進める。

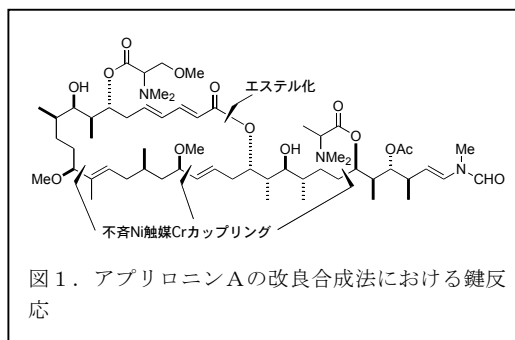
さらに高活性なアナログを設計するためのさらなる情報を得るために、蛍光プローブや光アフィニティプローブを設計・合成する。これまでに、マクロラクトン部に存在するトリメチルセリン基が腫瘍細胞増殖阻害活性

に重要であることが分かっているので、特にこの部分に焦点を当てた詳細な構造活性相関を入手し、分子設計に役立てる。

生体分子との相互作用の分子レベルでの解析や高活性アナログの分子設計においては、領域内の研究者の助言を得ながら効率的に進める。

4. 研究成果

まず、アプリロニンAの効率的合成法の開拓を行った。これまでに達成した第一世代の全合成経路では、(1) 三置換オレフィン形成段階の Julia オレフィン化反応の立体選択性が低い、(2) マクロラクトン環構築における二つのヒドロキシ基に対するラクトン化の選択性が悪いという問題点があり、効率的合成経路ではなかった。そこで、(1) については新たに改良したキラルスルホンアミドを不斉リガンドとして用いる不斉 Ni 触媒 Cr カップリング反応を、(2) については分子内 Ni 触媒 Cr カップリング反応によるマクロ環化反応を用いることにより合成経路を改良して、効率の高い合成経路を開発することができた。クロスメタセシスを用いる合成法では良い結果が得られなかった。



生物活性発現機構を明らかにすることにより、その活性アナログ開発の指針が具体的になるため、機構解明を行った。これまでの構造活性相関研究より、アプリロニンAはその側鎖部で細胞骨格タンパク質のアクチンと結合したのち、マクロラクトン部で第二の標的タンパク質と結合して、三元複合体を形成すると考えられていた。そこで、アプリロニンAをリガンドとする各種プローブ分子 (蛍光、光アフィニティ、ビオチンなど) を作成し、第二の標的タンパク質の探索を行った結果、アクチンが共存する時のみアプリロニンAと相互作用して三元複合体を形成するタンパク質として、別の細胞骨格タンパク質のチューブリンを同定することができた。この三元複合体の形成には、トリメチルセリン基が必須であることも判明し、腫瘍細胞増殖阻害活性に対する構造活性相関研究と三元複合体の形成は大に関係があることがわかった。この三元複合体が存在する条件では、チューブリンの重合が阻害され、細胞分裂期に生成する紡錘体に構造異常が現れ、細胞周期が G2/M 期で停止することが明らかとなった。さらに、これらの結果として、

カスパーゼ3が活性化されてアポトーシスが引き起こされる。

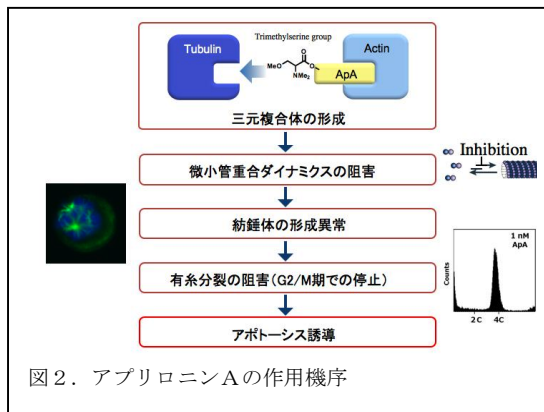


図2. アプリロニンAの作用機序

研究計画にも記したように、アプリロニンAの強力な生物活性発現のためには、アクチンと結合する側鎖部とチューブリンと結合するマクロラクトン部の両方が必要であることが分かっている。そこで、アプリロニンAよりも強力にアクチンに結合する別の海洋天然物であるミカロライドBの側鎖部とチューブリンとの結合に重要なアプリロニンA側鎖部を組み合わせたハイブリッド化合物はアプリロニンAよりも強力な腫瘍細胞増殖阻害活性と抗腫瘍性を示すと期待できる。そこで、このハイブリッド化合物をアプリロニンA改良合成法で開発した合成経路を利用して合成した結果、このハイブリッド化合物は予想通りアクチンには強力に結合するが、期待に反して腫瘍細胞増殖阻害活性は大きく低下してしまった。アプリロニンAとハイブリッド化合物それぞれのアクチンに対するドッキング計算を用いて検討した結果、一部の立体化学の差異のためにトリメチルセリン基の位置が大きく異なっていることが原因だと判明した。

簡略化アナログの開発については、以下の結果を得た。前述のように、マクロラクトン部にあるトリメチルセリン基は小さな官能基であるが、これが存在しないと腫瘍細胞増殖阻害活性が1/1000に低下することが明らかになっている。よって、アプリロニンAの側鎖部とトリメチルセリン基の部分構造を抽出した人工類縁体は、アプリロニンAの生物活性を維持しながらマクロラクトンなどの構造を大幅に簡略化できると考えた。アプ

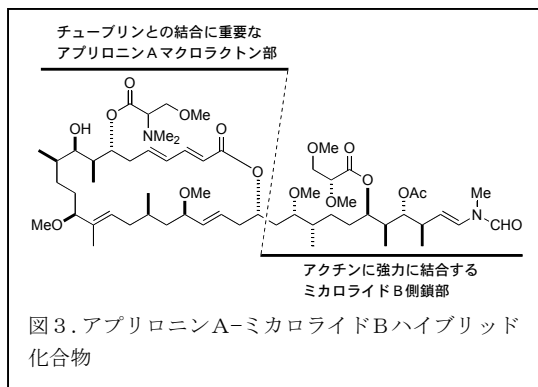


図3. アプリロニンA-ミカロライドBハイブリッド化合物

リロニンAの合成戦略を利用して本化合物を合成し、生物活性を検定したところ、アクチンに対する活性は維持していたが、上記のハイブリッド化合物のようにチューブリンに対する作用はほとんど示さなかった。また、腫瘍細胞増殖阻害活性も確認できなかった。アクチンとの複合体におけるこの化合物の立体配座を検討したところ、トリメチルセリン基がアクチン上の別の残基と相互作用することにより、アプリロニンAとは別の位置にあることがわかった。

最近、多くの海洋天然物がアクチンに作用することが報告されて、天然物化学者や生化学者の注目を集めてはいるが、それらの多くは天然品を用いた活性評価に止まっており、その活性発現機構を生物有機化学的に研究している例はない。本研究は、精密有機合成とケミカルバイオロジー研究の両方からアクチンと標的とする海洋産抗腫瘍性物質の作用機序を明らかにしたものであり、これまでにないレベルの研究といえる。また、アプリロニンAは、既存の抗がん剤を上回る極めて強い抗腫瘍活性 (P388 白血病マウス T/C = 545%など) を示す点で他のアクチンを標的とする海洋天然物とは異なる特徴的な化合物であり、世界で唯一の研究といえる。

今回明らかとなった作用機序は、これまでに前例のない二大細胞骨格タンパク質のアクチンとチューブリンの間の相互作用を誘導することが引き金となったものであり、この分野の世界の研究をリードしているものである。タンパク質間相互作用は、遺伝子の発現などの段階で重要であり、よく調べられているが、細胞内に非常に多く存在しているアクチンとチューブリンの相互作用が誘導されることは極めて興味深い。

アプリロニンAが二大細胞骨格タンパク質のアクチンとチューブリンのタンパク質間相互作用を誘導し、チューブリンの重合を阻害し、紡錘体の形成異常を引き起こし、細胞周期をG2/M期で停止させ、アポトーシスを引き起こすことが明らかとなった。このような機構による抗腫瘍性発現はこれまでに例のないものであり、新型の抗がん剤のリード化合物として期待できる。

これまでに天然有機化合物がタンパク質間相互作用を引き起こす例としては、筑波山の土壌菌から発見されたFK506が細胞内に比較的大量に存在するFK結合タンパク質 (FKBP) と結合し、さらにホスファターゼであるカルシニューリンと結合して三元複合体を形成することにより免疫抑制作用を示すものである。また、FKBPは別の天然物のラパマイシンとも結合し、この場合はキナーゼmTORと結合して三元複合体を形成することにより抗腫瘍性を示す。

タンパク質間相互作用は有機小分子とタンパク質間の相互作用よりも広い範囲で認識が起こるので、生命現象の様々な過程で利用されている。このタンパク質間相互作用を

有機小分子で制御できるようになれば、有機小分子のみでは制御できない副作用などを抑えることができると期待できる。

今後は、三元複合体の構造の解析とアピロニンAによって誘導されるタンパク質間相互作用の解明を行う。最近我々は、レーザー脱着イオン化法を利用する化学プローブによるリガンドの効率的な結合位置解析法を開発した。この手法は、修飾タンパク質の酵素分解によって得られる修飾ペプチドを生成することなく構造解析を行うことができるものであり、三元複合体の構造解析に有用である。

また、極微量しか生成していないはずの三元複合体がチューブリンの重合を阻害する機構については、不明のままである。これまでに、チューブリンに作用する抗腫瘍性物質が多く発見されて、これらがチューブリンの重合に影響する機構はいくつか提案されているが、今回の三元複合体のものについてもその相違を明らかにしていく必要がある。

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 12 件)

1. Yoneda, K.; Hu, Y.; Kita, M.; Kigoshi, H. 6-Amidopyrene as a label-assisted laser desorption/ionization (LA-LDI) enhancing tag: development of photoaffinity pyrene derivative, *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 17853.
10.1038/srep17853, 査読有
2. Kita, M.; Oka, H.; Usui, A.; Ishitsuka, T.; Mogi, Y.; Watanabe, H.; Tsunoda, M.; Kigoshi, H. Total Synthesis of Mycalolides A and B through Olefin Metathesis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54* (47), 14174–14178.
10.1002/ange.201507795, 査読有
3. Kita, M.; Hirayama, Y.; Yoneda, K.; Yamagishi, K.; Chinen, T.; Usui, T.; Sumiya, E.; Uesugi, M.; Kigoshi, H. Inhibition of Microtubule Assembly by A Complex of Actin and Antitumor Macrolide Aplyronine A, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (48), 18089-18095.
10.1021/ja406580w, 査読有
4. Ohno, O.; Morita, M.; Kitamura, K.; Teruya, T.; Yoneda, K.; Kita, M.; Kigoshi, H.; Suenaga, K. Apoptosis-inducing activity of the actin- depolymerizing agent aplyronine A and its side-chain derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (5), 1467-1471.
10.1016/j.bmcl.2012.12.052, 査読有
5. Kita, M.; Hirayama, Y.; Yamagishi, K.; Yoneda, K.; Fujisawa, R.; Kigoshi, H. Interactions of the Antitumor Macrolide Aplyronine A with Actin and Actin-Related Proteins Established by Its Versatile Photoaffinity Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (50), 20314-20317.

10.1021/ja310495p, 査読有

6. Kita, M.; Oka, H.; Usui, A.; Ishitsuka, T.; Mogi, Y.; Watanabe, H.; Kigoshi, H. Synthesis and biological activities of the tris-oxazole macrolactone analogs of mycalolides, *Tetrahedron* **2012**, *68* (42), 8753-8760.

10.1016/j.tet.2012.08.012, 査読有

7. Kita, M.; Yoneda, K.; Hirayama, Y.; Yamagishi, K.; Saito, Y.; Sugiyama, Y.; Miwa, Y.; Ohno, O.; Morita, M.; Suenaga, K.; Kigoshi, H. Fluorescent Aplyronine A: Intracellular Accumulation and Disassembly of Actin Cytoskeleton in Tumor Cells, *ChemBioChem* **2012**, *13* (12), 1754-1758.

10.1002/cbic.201200385, 査読有

8. Satoh, Y.; Yamada, T.; Onozaki, Y.; Kawamura, D.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. Synthetic studies toward biselides. Part 2: Synthesis of the macrolactone part of biselides A and B using allylic oxidation, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (11), 1393-1396.

10.1016/j.tetlet.2012.01.021, 査読有

9. Kobayashi, K.; Fujii, Y.; Hirayama, Y.; Kobayashi, S.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. Design, Synthesis, and Biological Evaluations of Aplyronine A-Mycalolide B Hybrid Compound, *Org. Lett.* **2012**, *14* (5), 1290-1293.

10.1021/ol300182r, 査読有

10. Ojika, M.; Kigoshi, H.; Suenaga, K.; Imamura, Y.; Yoshikawa, K.; Ishigaki, T.; Sakakura, A.; Mutou, T.; Yamada, K. Aplyronines D-H from the sea hare *Aplysia kurodai*: isolation, structures, and cytotoxicity, *Tetrahedron* **2012**, *68* (4), 982-987.

10.1016/j.tet.2011.11.095, 査読有

11. Kita, M.; Hirayama, Y.; Sugiyama, M.; Kigoshi, H. Development of Highly Cytotoxic and Actin-Depolymerizing Biotin Derivatives of Aplyronine A, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (42), 9871-9874.

10.1002/anie.201103802, 査読有

12. Kobayashi, K.; Fujii, Y.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. Toward the Second Generation Synthesis of Aplyronine A: Stereocontrolled Assembly of the C1-C19 Segment by Using an Asymmetric Nozaki-Hiyama-Kishi Coupling, *Org. Lett.* **2011**, *13* (5), 900-903.

10.1021/ol1029657, 査読有

[学会発表] (計 42 件)

木越英夫 (研究代表者)

国際招待講演

1. Aplyronine A, an antitumor marine macrolide that promotes protein-protein interaction, Pacificchem 2015, Honolulu, USA, 2015年12月19日.
2. Aplyronine A, an antitumor marine macrolide from *Aplysia kurodai*, Sino-Japan Workshop on Chemical Biology, Beijing, China, 2014年10月11日.

3. Aplyronine A, an Antitumor Marine Macrolide, The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, Yokohama, Kanagawa, 2013年10月28日.
4. Total Synthesis of 13-Oxyingenol, The 2012 International Symposium on Natural Products Chemistry and Chemical Biology, Hangzhou, China, 2012年11月25日.
5. Total Synthesis of 13-Oxyingenol, 13th International Symposium on Natural Product Chemistry (ISNPC-13), Karachi, Pakistan, 2012年9月23日.
6. Synthesis and Biological Activities of a Hybrid between Aplyronine A and Mycalolide B, Actin-depolymerizing Marine Macrolides, 7th US-Japan Seminar: Frontiers in Marine Natural Products Research, Ginowan, Okinawa, 2011年12月15日.
7. Synthesis and Biological Activities of a Hybrid between Aplyronine A and Mycalolide B, Actin-Depolymerizing Marine Macrolides, 14th Asian Chemical Congress, Bangkok, Thailand, 2011年9月6日.

国内招待講演

1. 「海洋産抗腫瘍性物質アプリロニン A の生物有機化学」, 第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム, 宮城県仙台市, 2014年11月10日.
2. 「海洋産抗腫瘍性物質アプリロニン A と細胞骨格タンパク質」, 第 26 回万有札幌シンポジウム, 北海道札幌市, 2014年7月5日.
3. 「海洋産抗腫瘍性物質アプリロニン A の生物有機化学」, 日本農芸化学会 2014 年度大会 (シンポジウム「生命現象の鍵として働く化合物とその標的タンパク質の化学と生物」), 神奈川県川崎市, 2014年3月30日.
4. 「海洋産抗腫瘍性物質の生物有機化学」, 第 44 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (特別討論会「先導的分子創製を目指す有機化学」), 静岡県浜松市, 2013年11月2日.
5. 「海洋産抗腫瘍性物質の生物有機化学」, 第 23 回神奈川大学平塚シンポジウム-ケミカルバイオロジー最前線-, 神奈川県平塚市, 2013年3月9日.
6. 「海洋天然物のアクチン脱重合活性と細胞毒性」, 日本化学会特別企画, 神奈川県横浜市, 2012年3月25日.

早川一郎 (研究分担者)

国際招待講演

1. Total synthesis of 13-oxyingenol, 公益財団法人サントリー生命科学財団 生有研シンポジウム, 大阪府島本町, 2014年11月17日.

国内招待講演

1. 「高度に縮環した天然物の合成」, 有機合成化学協会 第 31 回若手化学者のための化学道場, 兵庫県淡路市, 2015年8月27日.
2. 「高度に縮環した天然物の合成研究」, 岡山大学異分野融合研究育成支援事業「有機

合成を基盤とした生体機能制御分子の創製」第 2 回講演会, 岡山県岡山市, 2015年7月31日.

3. 「13-オキシインゲノールの全合成」, 日本薬学会 第 135 年会 (神戸) シンポジウム, 兵庫県神戸市, 2015年3月26日.
4. 「天然物合成を起点としたケミカルバイオロジーツールの開発研究」, 新学術領域「天然物ケミカルバイオロジー」第 5 回若手研究者ワークショップ, 愛知県名古屋市, 2014年5月29日.
5. 「天然物の全合成研究: 袋小路から抜け出すヒント」, 日本プロセス化学会 第 8 回プロセス化学ラウンジ, 静岡県熱海市, 2013年12月5日.
6. 「生物活性天然物の全合成を起点とした生体機能分子創製への展開」, 第 30 回有機合成化学セミナー 有機合成化学奨励賞受賞講演, 岡山県倉敷市, 2013年9月18日.
7. 「生物活性天然物の全合成を起点とした生体機能分子創製への展開」, 新学術領域「天然物ケミカルバイオロジー」地区ミニシンポジウム, 千葉県千葉市, 2013年9月10日.
8. 「生物活性天然物の全合成を起点とした生体機能分子創製への展開」, 明治薬科大学「若手研究者講話」, 東京都清瀬市, 2013年8月30日.
9. 「有機合成のため“だけではない”天然物の全合成研究—天然物合成で境界領域研究に貢献するには?—」, 第 48 回天然物化学談話会, 滋賀県大津市, 2013年7月3日.
10. 「さまざまな生物活性を有する 13-オキシインゲノールの全合成」, 理研セミナー, 和光市, 2012年8月30日.
11. 「抗 HIV 活性物質 13-オキシインゲノール類の合成研究」, 有機合成化学協会東海支部 有機合成総合講演会, 静岡県静岡市, 2011年12月17日.

北将樹 (研究分担者)

国際招待講演

1. Recent advances in the study of actin-targeting natural products. Future Dreams in Chemical Science and Technology: Bridges to Global Innovations. 北海道大学フロンティア化学教育研究センター国際シンポジウム, 北海道札幌市, 2016年2月23-24日.
2. Recent Advances in the Study of Actin-Targeting Natural Products. Tsukuba Global Science Week (TGSW2015), 茨城県つくば市, 2015年9月28-30日.
3. Comparative Analysis of Toxicity In the Cuban Solenodon and Its Potential Role in the Species. Vth International Wildlife Management Congress 2015 (IWMC2015), 北海道札幌市, 2015年7月26-30日.
4. Bioorganic Studies on the Key Natural Products from Venomous Mammals and Marine Invertebrates. Prof. G. W. K. Cavill Lecturship in 2011, The University of New South Wales,

Sydney, Australia, 2011年11月1-2日.
5. Bioorganic Studies on Mammalian Venoms: Neurotoxic Substances from Shrew and Platypus, The 27th International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP27/ICOB7) and 7th International Conference on Biodiversity (ICOB7), Brisbane, Australia, 2011年7月10-15日.

国内招待講演

1. 「タンパク質-天然物リガンド相互作用を解析するケミカルプローブの開発」, 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー: 分子標的と活性制御」地区ミニシンポジウム, 東京都小金井市, 2016年3月8日
2. 「切れ味の良い分子を自然界にもとめて」, 第6回横幹連合コンファレンス, 愛知県名古屋市, 2015年12月5-6日
3. 「哺乳類由来の神経毒の化学生物学研究」, 第38回日本分子生物学会・第88回日本生化学会合同大会 (BMB2015) ワークショップ『最新の生物毒の多様性がおもしろい! ~その構造と機能, 進化そして利用について~』, 兵庫県神戸市, 2015年12月1-4日
4. 「哺乳類由来の神経毒の化学生物学研究」, 第15回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ「バイオインパクトマテリアル: その生体衝撃性の仕組みと応用性」, 徳島県徳島市, 2015年6月24-26日
5. 「光親和性プローブを用いた抗腫瘍性天然物の標的分子解析」, 平成26年度化学系学協会東北大会 有機化学コロキウム「有機化学による生物へのアプローチ」, 山形県米沢市, 2014年9月20-21日
6. 「アクチン作用性天然物の新展開」, 日本化学会第94春季年会 中長期テーマシンポジウム「ケミカルバイオロジーの新展開-有機化学から発信するライフサイエンス新戦略II」, 愛知県名古屋市, 2014年3月27-30日
7. 「抗腫瘍性物質アプリロニンAの標的分子および作用機序に関する研究」, 第1回慶應有機化学若手シンポジウム, 神奈川県横浜市, 2013年5月12日
8. 「哺乳類由来の神経毒に関する生物有機化学的研究」, 第59回トキシシンポジウム, 十勝プラザ (北海道), 2012年8月30-31日
9. 「抗腫瘍性物質アプリロニンAの標的分子および作用機序に関する研究」, 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー: 分子標的と活性制御」第1回若手ワークショップ, 東京都文京区, 2012年6月16日.
10. 「有毒哺乳動物および海洋無脊椎動物由来の生物活性鍵物質に関する化学的研究」, 日本化学会第92春季年会, 神奈川県横浜市, 2012年3月25-28日, 進歩賞受賞講演.
11. 「トガリネズミ, カモノハシ毒の謎に迫る-哺乳類の持つ毒の科学-」, 第84回日本生化学会大会, 京都府京都市, 2011年9月21-24日.
12. 「哺乳類由来の神経毒に関する生物有機化学的研究」, 第6回化学生態学研究会, 北海

道函館市, 2011年6月13-14日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木越英夫 (KIGOSHI, Hideo)
筑波大学・数理物質系・教授
研究者番号: 90169839

(2) 研究分担者

早川一郎 (HAYAKAWA, Ichiro)
筑波大学・数理物質系・助教
(現在の所属: 岡山大学・自然科学研究科,
准教授)

研究者番号: 20375413
※平成23年度-平成25年度

北将樹 (KITA, Masaki)
筑波大学・数理物質系・准教授
研究者番号: 30335012
※平成26年度-平成27年度