

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04650

研究課題名(和文) 標的タンパク質指向型天然物単離による再生加速分子の創製研究

研究課題名(英文) Creation of regeneration accelerating molecules using target protein oriented natural products isolation (TPO-NAPI)

研究代表者

荒井 緑 (Arai, Midori)

千葉大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：40373261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では幹細胞に働き、再生医療のリードとなり得る天然物を、天然物エキスライブラリーから見いだすことを目的とした。標的タンパク質ピーズを用いる「標的タンパク質指向型天然物単離法」として、bHLH転写因子Hes1、ヘッジホッグ(Hh)シグナルの転写因子GLI1、ノッチ(Notch)シグナルの転写因子NICDを担持したタンパク質ピーズを用い、それぞれに結合し生物活性を有する天然物を見いだした。また、細胞アッセイを用い uscharin 等のNotchシグナル阻害剤を見いだした。

研究成果の概要(英文)：Search for stem cells modulators has been done using screening system of natural resources extracts library. Bioactive natural products which bind on Hes1 (bHLH factor), GLI1 (Hedgehog signaling transcriptional factor) and NICD (Notch signaling transcriptional factor) were efficiently found by using "target protein oriented natural products isolation (TPO-NAPI)". In addition, bioactivity fractionation using cell-based reporter assay gave Notch signal inhibitors such as uscharin.

研究分野：天然物化学

キーワード：幹細胞 天然物 タンパク質ピーズ ヘッジホッグ ノッチ Hes1 神経分化

1. 研究開始当初の背景

自己複製能と分化能をあわせ持つ embryonic stem cell (ES 細胞) や induced pluripotent stem cell (iPS 細胞) から導いた「組織幹細胞」の病巣への移植は、再生医療の大きな柱であり、その応用が望まれている。しかしながら、それらを有効に制御する医薬候補の開発は研究開始当初、不十分であり、有効な再生医薬が望まれていた。移植後の「再生加速」のために必要な二大要素は、組織幹細胞の増殖加速と、分化誘導加速である。これらに関連の深い種々の生体内のシグナル伝達、Wnt (ウイント), Hh (ヘッジホッグ), Notch (ノッチ) シグナルの制御は大変重要であるが、再生医療のため、これらシグナルの制御を行う試みは発展途上であった。とりわけ、天然物からそのような有効な医薬候補を見いだすことは重要であった。申請者は世界に先駆けて、標的タンパク質に結合する天然物を迅速に単離する、「標的タンパク質指向型天然物単離法」を構築しており、本方法を用いた上記生体内シグナル伝達モジュレーターの発見は非常に社会に貢献できるものと期待できた。

2. 研究の目的

本研究では生体の臓器各所に存在する組織幹細胞の再生能力に着目し、それらの「ステムネス (幹細胞性)」と「多分化能」を制御し、「再生プロセスを加速する化合物」を天然物を基盤として創製することを目的とする。再生プロセスに関わるシグナル伝達 (Hh, Notch) 等の鍵タンパク質に着目し、それらに結合する天然物を天然物抽出エキスから釣り上げる「標的タンパク質指向型天然物単離」を用いて迅速に単離・構造決定する。ウェスタンブロット等を用い、細胞を用いてシグナル伝達への作用機序解明を行い、神経幹細胞を用いたフェノタイプアッセイを行う。さらに得られた天然物の全合成を試み、天然物基盤の合成化合物を作成し、包括的な天然物基盤のケミカルバイオロジー研究を通して組織幹細胞の再生プロセスを加速する再生医薬リードを創出することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では組織幹細胞を制御する Hh, Notch シグナルおよび bHLH 転写因子に着目し、それぞれのキープレイヤーである鍵タンパク質ビーズを作成し、天然物の混合物であるエキスから迅速に鍵タンパク質に結合する天然物を見いだす「標的タンパク質指向型天然物単離」を行う。Hh シグナルでは転写因子 GLI1 を、Notch シグナルでは転写因子 Notch intracellular domain (NICD) を、bHLH 因子では神経幹細胞の分化を抑制している hairy and enhancer split 1 (Hes1) を glutathione S-transferase (GST) 融合タンパク質として大腸菌から発現させ、グルタチオン担持セフ

アロースビーズにそれぞれを担持させる。このタンパク質ビーズを用いて、タンパク質に結合する天然物を探索する。続いて Hh, Notch シグナルを評価する細胞レポーターアッセイ系において評価を行う。さらにフェノタイプ評価を行い、活性天然物を見いだす。探索材料は当研究室保有のタイ・バングラデシュ産植物エキスライブラリー、放線菌エキスライブラリー、天然物化合物ライブラリー、千葉化合物ライブラリーである。合成化学も交えて、再生プロセスを加速する天然物基盤化合物を創出する。

4. 研究成果

(1) bHLH 転写因子, Hes1 担持ビーズ

Hes1 は神経幹細胞の分化を抑制する basic helix-loop-helix (bHLH) 型転写因子の一つである。そのため、Hes1 に結合し、Hes1 の役割を阻害する天然物は、神経再生医薬のリードとなると期待できる。

Hes1 担持ビーズを作成し、天然物エキスと混合させ、Hes1 に結合する天然物をスクリーニングしたところ、*Aquilaria agallocha* より agalloside を得た。本化合物はマウス神経幹細胞の分化を促進し、ニューロンを増加させた。本化合物の詳細な作用メカニズム解析を行ったところ、agalloside は Hes1 二量体形成を阻害することが明らかとなった。また、Hes1 の N 末端に結合することを明らかにした。また、agalloside の全合成に成功した。

Hes1 担持ビーズを用いて、他に *Garcinia mangostana* から α -mangostine、放線菌 *Actinoalloteichus cyanogriseus* IFM11549 から BE-14106、*Streptomyces* sp. IFM 11584 から新規ピペリジナルカロイド inohanamine を単離した。またその他に、*Micromonospora* sp. IFM 11769 から新規マクロラクタム isomicromonolactam を単離し、Hes1 の C 末端に結合することを明らかにした。

(2) Hh シグナルの転写因子, GLI1 担持ビーズ

Hh シグナルは分化段階において重要な役割を担うシグナル伝達の一つであり、その最下流である転写因子 GLI1 の役割を阻害する小分子は非常に魅力的である。そのような分子を天然物から見いだすべく、GLI1 の DNA 結合部を含む部分タンパク質を大腸菌から発現させ、グルタチオンビーズに担持し、GLI1 担持ビーズの作成と、それを用いる「標的タンパク質指向型天然物単離」法の構築に成功した。

本方法を用いて、当研究室の植物エキスライブラリーをスクリーニングしたところ、二つ植物が GLI1 に結合する天然物を含むことが明らかとなった。得られた高速液体クロマトグラフィーの情報を元に単離を行ったところ、新規化合物 3 種を含む 7 種の天然物を GLI1 に結合する化合物として得ることができた。それぞれ、Hh シグナル転写活性を阻害

することが明らかとなり、そのうち、カルコンタイプの化合物は、GLI1 と DNA の複合体形成を阻害する天然物であった。さらに、本化合物は、Hh シグナルが亢進しているがん細胞にも毒性を示し、中でも肝がん細胞 Huh7 において Hh シグナルの標的タンパク質の発現を減少させ、Huh7 のがん幹細胞性の一つであるスフェア形成を阻害した。またがん幹細胞マーカー-EpCAM 陽性の細胞を劇的に減少させた。

(3) Notch シグナルの転写因子、NICD 担持ピース

Notch シグナルは発生・分化、また幹細胞維持に重要なシグナルであり、特に神経幹細胞では Hes1 の発現を上昇させ、神経幹細胞を未分化のまま維持させる。すなわち、Notch シグナル阻害剤は神経幹細胞の分化活性化剤になる可能性があると考えた。そこで、転写因子の一つ NICD に着目し、大腸菌から GST 融合タンパク質として発現させ、グルタチオンビーズに担持し、NICD ピースを作成し、さらに種々条件を検討して、「標的タンパク質指向型天然物単離」法の構築に成功した。

本方法を用いて、当研究室の天然化合物ライブラリーをスクリーニングし、フラボノイド配糖体を NICD に結合する天然物として得ることに成功した。本化合物は、Notch シグナルの阻害活性を示した。また、マウス神経幹細胞に対し分化活性化作用を示し、神経幹細胞にて Hes1 の発現を抑制した。また、放線菌エキスライブラリーをスクリーニングし、1 種の天然物を NICD に結合する化合物として得た。

(4) Notch シグナル阻害剤

Notch シグナル阻害剤を見いだすべく、レポーターアッセイの構築に成功した。本細胞では転写因子 NICD が過剰に発現する系となっており、標的遺伝子の代わりにルシフェラーゼ遺伝子が導入されており、Notch シグナルが ON になると、ルシフェラーゼが発現し、基質との反応により発光が観測できる。化合物を加えて発光が減少すれば阻害剤である。

本細胞アッセイ系を用いて、当研究室保有のタイ・バングラデシュ産植物エキスライブラリーをスクリーニングしたところ、*Calotropis gigantea* より、8 種の天然物を単離精製した。これらは Notch シグナル阻害活性を示した。このうち uscharin は IC_{50} 0.4 μ M であった。uscharin に着目し、Notch 関連のタンパク質の発現を確認したところ、アッセイ細胞において、望み通り HES1 と HES5 の減少が確認された。そこで次にマウス神経幹細胞 MEB5 に uscharin を作用させたところ、ポジティブコントロールである DAPT よりも低い濃度である 1 μ M にて、ニューロンの分化を促進し、アストロサイトの分化を抑制することが明らかとなった。ニューロンの数を計測したところ、uscharin はコントロールに

比べて、ニューロンを 56% 増加させることが明らかとなった。このように Notch シグナルを阻害してニューロン分化を促進する例は数例しかなく、この方向性は神経再生に非常に有用な戦略となることを示すことができた。次にメカニズム解明に取りかかった。神経幹細胞 MEB5 での Notch シグナル関連タンパク質を調べたところ、望み通り HES1、HES5 の減少が認められた。また、NICD の減少も見られたことから、NICD の分解促進の可能性を考え、プロテアソーム阻害剤 MG132 と併用実験を行ったところ、予想通り、NICD の減少が解除された。このことから、uscharin は NICD のプロテアソームによる分解を促進し、Notch シグナルの阻害を引き起こしていることが明らかとなった。

タイ産植物 *Garcinia speciosa* にも Notch シグナル阻害活性を認めた。本植物は Clusiaceae (フクギ科) に属し、タイやミャンマーなどに分布し、 α -mangositin などのキサントン類が含まれることが知られている。*Garcinia speciosa* の樹皮をメタノールにて抽出し、メタノール抽出物をヘキサソ、酢酸エチル、水飽和ブタノールにて順次溶媒分配を行った。活性のあったヘキサソ層、酢酸エチル層をあわせ、各種クロマトグラフィーを用いて、12 種の天然物を単離した。活性の強かった cowanin (IC_{50} 2.4 μ M) に着目し、次にアッセイ細胞への cowanin の影響を確認したところ、HES1 および HES5 のタンパク質量が減少していることが明らかとなった。また、Notch 1(1704-2531)を増加させ、その下流の NICD を減少させたことから、cowanin が γ -secretase に作用している可能性が示唆された。続いて、cowanin の作用機序を検討した。 γ -secretase は nicastrin (NCT)、Aph-1、presenilin (PS)、Pen-2 の 4 種のタンパク質の複合体である。nicastrin は複合体に取り込まれる際に糖鎖修飾を受け mature 体となり、それによって酵素活性が生じる。これら 4 種のタンパク質について評価したところ、興味深いことに cowanin は nicastrin のみを減少させた。糖鎖修飾を受けた後の nicastrin を mature、糖鎖修飾前を immature とすると、mature、immature のどちらも減少したことから、cowanin は nicastrin の分解を促進するのではないかと考えた。Nicastrin は、ユビキチン化を受けた後、プロテアソームによって分解されることが知られている。そこで、cowanin とプロテアソーム阻害剤 MG132 を併用して western blotting を行った。その結果、cowanin の添加によって nicastrin は mature、immature とともに減少し、MG132 を併用することによって発現が回復した。このことから、cowanin はプロテアソームによる nicastrin の分解を促進することが示唆された。

その他にも *Nerium indicum* からステロイド型化合物 7 種の単離に成功した。

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 37 件)

- (1) Arai, M. A.; Akamine, R.; Tsuchiya, A.; Yoneyama, T.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "The Notch inhibitor cowanin accelerates nicastrin degradation" *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 5376. DOI:10.1038/s41598-018-23698-4 査読有
- (2) Sampei, M.; Arai, M. A.; Ishibashi, M. "Synthesis of lignan glycosides with antioxidant activity" *J. Nat. Med.* in press. DOI:10.1007/s11418-018-1198-6 査読有
- (3) Hara, Y.; Arai, M. A.; Sakai, K.; Ishikawa, N.; Gonoi, T.; Yaguchi, T.; Ishibashi, M. "Dehydropropylpantothenamide isolated by a co-culture of *Nocardia tenerifensis* IFM 10554^T in the presence of animal cells" *J. Nat. Med.* **2018**, *72*, 280-289. DOI:10.1007/s11418-017-1161-y 査読有
- (4) Yoneyama, T.; Arai, M. A.; Akamine, R.; Koryudzu, K.; Tsuchiya, A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Itoh, M.; Okamoto, R.; Ishibashi, M. "Notch inhibitors from *Calotropis gigantea* that induce neuronal differentiation of neural stem cells" *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2453-2461. DOI:10.1021/acs.jnatprod.7b00282 査読有
- (5) Arai, M. A.; Yamaguchi, Y.; Ishibashi, M. "Total Synthesis of Agalloside, Isolated from *Aquilaria agallocha*, by the 5-*O*-Glycosylation of Flavan" *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5025-5032. DOI:10.1039/C7OB01004D 査読有
- (6) Arai, M. A.; Utsumi, T.; Yanase, N.; Fujimatsu, T.; Ishibashi, M. "Efficient synthesis of heterocyclic flavonoids with hedgehog signal inhibitory activity" *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 784-795. DOI:10.1248/cpb.c17-00305 査読有
- (7) Arai, M. A.; Tanaka, M.; Tanouchi, K.; Ishikawa, N.; Ahmed, F.; Sadhu, S. K.; Ishibashi, M. "Hes1 binding compounds isolated by Target Protein Oriented Natural Products Isolation (TPO-NAPI)" *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 538-543. DOI:10.1021/acs.jnatprod.6b01072 査読有
- (8) Yoneyama, T.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Isolation and evaluation of hedgehog inhibitors from Christmas grass (*Themeda arguens*)" *Heterocycles* **2017**, *95*, 210-222. DOI:10.3987/COM-16-S(S)4 査読有
- (9) Kaneta, Y.; Arai, M. A.; Ishikawa, N.; Toume, K.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Chiba, T.; Iwama, A.; Ishibashi, M. "Identification of BMI1 promoter inhibitors from *Beaumontia murtonii* and *Eugenia operculata*" *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1853-1859. DOI:10.1021/acs.jnatprod.7b00138 査読有
- (10) Abdelfatta, M. S., Arai, M. A., and Ishibashi, M. "Bioactive secondary metabolites with unique aromatic and heterocyclic structures obtained from terrestrial actinomycetes species" *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 668-675. DOI:10.1248/cpb.c16-00038 査読有
- (11) Arai, M. A.; Ishikawa, N.; Tanaka, M.; Uemura, K.; Sugimitsu, N.; Sukanami, A.; Tamura, Y.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Hes1 inhibitor isolated by target protein oriented natural products isolation (TPO-NAPI) of differentiation activators of neural stem cells" *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1514-1520. DOI:10.1039/c5sc03540f 査読有
- (12) Arai, M. A.; Taguchi, S.; Komatsuzaki, K.; Uchiyama, K.; Masuda, A.; Sampei, M.; Satoh, M.; Kado, S.; Ishibashi, M. "Valosin-containing Protein is a Target of 5'-l Fuligocandin B and Enhances TRAIL Resistance in Cancer Cells" *ChemistryOPEN*, **2016**, *5*, 574-579. DOI: 10.1002/open.201600081 査読有
- (13) Arai, M. A.; Kofuji, Y.; Tanaka, Y.; Yanase, N.; Yamaku, K.; Fuentes, R. G.; Karmakar, U. K.; Ishibashi, M. "Synthesis of rocaglamide derivatives and evaluation of their Wnt signal inhibitory activities" *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3061-3068. DOI:10.1039/c5ob02537k 査読有
- (14) Karmakar, U. K.; Ishikawa, N.; Arai, M. A.; Ahmed, F.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Boesenberols, pimarane diterpenes with TRAIL resistance-overcoming activity from *Boesenbergia pandurata*" *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2075-2082. DOI:10.1021/acs.jnatprod.6b00424 査読有
- (15) Shono, T.; Ishikawa, N.; Toume, K.; Arai, M. A.; Masu, H.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Cerasoidine, a bis-aporphine alkaloid isolated from *Polyalthia cerasoides* during screening for Wnt signal inhibitors" *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2083-2088. DOI:10.1021/acs.jnatprod.6b00409 査読有
- (16) Fuentes, R. G., Arai, M. A., and Ishibashi, M. "Natural compounds with Wnt signal modulating activity" *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1622-1628. DOI: 10.1039/C5NP00074B 査読有
- (17) Arai, M. A.; Uemura, K.; Hamahiga, N.; Ishikawa, N.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Kaddar, T.; Carreau, M.; Ishibashi, M.

- "Naturally occurring FANCF-Hes1 complex inhibitors from *Wrightia religiosa*" *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 455-460. DOI:10.1039/C4MD00495G 査読有
- (18) Arai, M. A.; Koryudzu, K.; Ishibashi, M. "Inubosins A, B, and C are new acridine alkaloids isolated from *Streptomyces* sp. IFM 11440 that show Ngn2 promoter activity" *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 311-314. DOI:10.1021/np5006218 査読有
- (19) Arai, M. A.; Uchida, K.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Hedgehog inhibitors from *Artocarpus communis* and *Hyptis suaveolens*" *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4150-4154. DOI:10.1016/j.bmc.2015.06.058 査読有
- (20) Arai, M. A.; Akamine, R.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Hedgehog/GLI-mediated transcriptional activity inhibitors from *Crinum asiaticum*" *J. Nat. Med.* **2015**, *69*, 538-542. DOI:10.1007/s11418-015-0922-8 査読有
- (21) Yoneyama, T.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Hedgehog inhibitors from *Withania somnifera*" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3541-3544. DOI:10.1016/j.bmcl.2015.06.081 査読有
- (22) Fuentes, R. G.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Phenolic compounds from the bark of *Oroxylum indicum* identified as Ngn2 promoter activators" *J. Nat. Med.* **2015**, *78*, 864-872. DOI:10.1007/s11418-015-0919-3 査読有
- [学会発表](計 88 件)
- (1) M. A. Arai, "Target identification and mode of action of 5'-I fuligocandin B with TRAIL-resistance overcoming activity", WCCU-SMA Joint Symposium 2018, February 7, 2018, Chiba University
- (2) Y. Makita, M. A. Arai, Y. Tanaka, M. Ishibashi, "Synthesis of rocaglamide derivatives with Wnt signal inhibition", The Second Symposium of Chiral Molecular Science and Technology in Chiba University, January 11, 2018, Chiba University
- (3) M. A. Arai, "Target Protein Oriented Natural Products Isolation (TPO-NAPI)", The Second A3 Round Table Meeting, November 23-26, 2017, Hangzhou, China
- (4) M. A. Arai, "Approach to neural stem cells and cancer cells based on natural products", The 7th Sino-Japanese Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists, October 10, 2017, Shanghai
- (5) 荒井緑, "天然物を基盤とした生物活性分子の探索と創製", 第一回函館セミナー, 2017年9月19日, 函館, 北海道函館キャンパス
- (6) M. A. Arai, "Target Protein Oriented Natural Product Isolation", Asian Chemical Biology Initiative 2017, Ulaanbaatar Meeting, September 2-4, 2017, Ulaanbaatar, Mongolia
- (7) M. A. Arai, M. Okano, T. Arai, M. Ishibashi, "Synthesis of chiral spirooxindoles with diverse heterocyclic units and their Notch signal inhibition" The Second Symposium of Chiral Materials Science, March 8th, 2017
- (8) M. A. Arai, "Approach to neural stem cells and cancer cells based on natural products", The 4th Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences between Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University and College of Pharmacy, Seoul National University, February 10, 2017, Seoul, Korea
- (9) M. A. Arai, "Target identification and mode of action of 5'-I fuligocandin B with TRAIL-resistance overcoming activity", Asian Chemical Biology Initiative 2017, Ho Chi Minh Meeting, January 20-24, 2017, Ho Chi Minh, Vietnam
- (10) M. A. Arai, Y. Tanaka, Y. Kofuji, T. Shono, K. Yamaku, M. Ishibashi, "Synthesis of rocaglamide derivatives and evaluation of their Wnt signal inhibitory activities", 2nd Joint Workshop on Chirality in Chiba University and Soft Molecule Activation, December 20, 2016, Chiba University
- (11) M. A. Arai, Y. Yamaguchi, N. Ishikawa, M. Ishibashi, "Synthesis of Hes1 homodimer inhibitors accelerating the differentiation of neural stem cells", 2nd Joint Workshop on Chirality in Chiba University and Soft Molecule Activation, December 20, 2016, Chiba University
- (12) 荒井緑, "天然物を基盤とした生物活性分子の探索と創製", 横浜市立大学 2016 年度教室セミナー, 2016年12月16日, 横浜
- (13) 荒井緑, "天然物を基盤とした生物活性分子の探索と創製", 明治薬科大学認知症創薬資源研究開発センター講習会, 2016年12月6日, 東京
- (14) Y. Kaneta, N. Ishikawa, M. A. Arai, K. Toume, T. Koyano, T. Kowithayakorn, T. Chiba, A. Iwama, M. Ishibashi, "Search for BMI1 promoter inhibitors from *Beaumontia murtonii* and analysis of their mechanism", Institute for Global Prominent Research Kickoff Symposium, November 14, 2016, Chiba University
- (15) M. A. Arai, S. Taguchi, K. Komatsuzaki, K. Uchiyama, A. Masuda, M. Satoh, S. Kado, M. Ishibashi, "Target identification and mode of action of 5'-I fuligocandin B with TRAIL-resistance overcoming activity", International symposium on catalysis and fine chemicals 2016, November 10-14, 2016, Taipei, Taiwan

- (16) 荒井 緑, "神経再生とがんの制御をめざした天然物基盤分子の創成研究", 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集 17-20, 2016 年 10 月 27 日, 千葉
- (17) 荒井 緑, "天然物を基盤とした生物活性分子の探索と創製", JSPS 第 189 委員会 日本におけるケミカルバイオロジーの新展開, 2016 年 6 月 10 日, 東京
- (18) M. A. Arai, T. Yoneyama, R. Akamine, R. Okamoto, T. Koyano, T. Kowithayakorn, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. Ishibashi, "Search for neural stem cell activators based on natural products", Molecular Chirality Asia 2016, April 22, 2016, Osaka
- (19) T. Yoneyama, M. A. Arai, R. Okamoto, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. Ishibashi, "Isolation of Notch inhibitors from *Calotropis gigantea*", Joint Workshop on Chirality in Chiba University (WCCU) and on Soft-Molecule Activation, March 17, 2016, Chiba
- (20) M. A. Arai, Y. Tanaka, Y. Kofuji, N. Yanase, K. Yamaku, R. G. Fuentes, M. Ishibashi "Synthesis of rocaglamide derivatives and evaluation of their Wnt signal inhibitory activities" The First Symposium of Chiral Molecular Science and Technology in Chiba University, February 29, 2016, Chiba
- (21) M. A. Arai, "Search for neural stem cell activators based on natural products", Asian Chemical Biology Initiative 2016 Jakarta Meeting, January 30, 2016, Jakarta
- (22) M. A. Arai, R. Akamine, R. Okamoto, T. Koyano, T. Kowithayakorn, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. Ishibashi, "Search for Notch signaling inhibitors from natural products", Pacificchem 2015; December 17, 2015, Honolulu, U.S.A.
- (23) T. Yoneyama, M. A. Arai, R. Okamoto, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. Ishibashi, "Isolation of Notch inhibitors from *Calotropis gigantea*", Pacificchem 2015; December 17, 2015, Honolulu, U.S.A.
- (24) 荒井 緑, "神経幹細胞分化活性化を目指した天然基盤分子の探索", 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・仙台「ケミカルバイオロジーにおける天然物」, 2015 年 6 月 30 日, 仙台

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 1 件)

名称：対象光学活性ビスインドール化合物及びその塩の少なくともいずれかを用いて Wnt シグナル伝達を阻害する方法及びそれを有効成分として含む Wnt シグナル伝達阻害剤
発明者：荒井孝義, 荒井 緑, 石橋正己, 山本悠史, 神谷謙太郎, 阿波田 篤子
権利者：千葉大学
種類：特許
番号：特許 6085881
取得年月日：2017 年 2 月 10 日
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/kassei/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
荒井 緑 (ARAI A. Midori)
千葉大学・大学院薬学研究院・准教授
研究者番号：40373261

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
石橋 正己 (ISHIBASHI Masami)
千葉大学・大学院薬学研究院・教授
研究者番号：90212927

國府田 正雄 (KOUUDA Masao)
筑波大学・医学医療系サイバニクス研究センター・准教授
研究者番号：50361449

田村 裕 (TAMURA Yutaka)
千葉大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号：50263174

荒井 孝義 (ARAI Takayoshi)
千葉大学・大学院理学研究院・教授
研究者番号：80272483

(4) 研究協力者
()