

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：17401  
研究種目：基盤研究(B) (一般)  
研究期間：2017～2019  
課題番号：17H03994  
研究課題名(和文) ユビキチン-プロテアソームシステムを標的とする天然資源由来新規抗がん剤の創製  
  
研究課題名(英文) Search for new natural anticancer agents targeting the ubiquitin-proteasome system  
  
研究代表者  
塚本 佐知子 (Tsukamoto, Sachiko)  
  
熊本大学・大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター・教授  
  
研究者番号：40192190  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：ユビキチン-プロテアソームシステム(UPS)の各ステップを阻害する化合物は、創薬シーズおよび分子ツールとして活用されている。しかし、天然資源から各種阻害物質を網羅的に探索する研究は世界的にもあまり行われていない。そこで本研究では、これまでのUPS阻害物質の探索研究を発展させ、FRETを活用した評価法の確立に加えて、プロテアソームのトリプシン様あるいはカスパーゼ様活性に対する選択的阻害物質および免疫プロテアソーム選択的阻害物質の探索を行った。そして、海綿や植物から新規プロテアソーム阻害物質やUSP7阻害物質を単離した。最も活性の強いUSP7阻害物質のIC50値は94 nMであった。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

プロテアソーム阻害剤bortezomibが、2003年にアメリカ食品医薬品局により多発性骨髄腫の治療薬として認可されて以来、プロテアソームやユビキチンシステムを標的とする医薬品の開発が活発に行われている。しかし、阻害物質の開発は合成化合物ライブラリーのスクリーニングやリード化合物の修飾による開発が中心で、構造的多様性を有する天然物を基盤とした阻害物質の開発はあまり行われていない。したがって、本研究で行ったような天然資源からの網羅的探索により、新規骨格あるいは新規作用機構を有する阻害物質の発見が期待されるので、学術的意義が高いと言える。

研究成果の概要(英文)：Inhibitors targeting the ubiquitin-proteasome system have been used for drug leads and research tools. However, comprehensive search of inhibitors from natural sources have not been performed in the world. In this research, we proposed the construction of a new screening method using FRET, a search for specific inhibitors of trypsin-like and caspase-like activities of the proteasome, and a search for specific inhibitors of the immunoproteasome. We isolated new inhibitors of the proteasome and USP7 from marine sponges and plants. The most potent USP7 inhibitor showed an IC50 value of 94 nM.

研究分野：天然物化学

キーワード：ユビキチン-プロテアソームシステム 天然資源 抗がん剤 新規阻害物質

## 1. 研究開始当初の背景

ユビキチン-プロテアソームシステム (図 1) は、細胞内で選択的にタンパク質を分解するシステムで、2004 年には「ユビキチンを介したタンパク質分解の発見」に対してノーベル化学賞が授与された。プロテアソームによる分解に先立ち、標的タンパク質は、3 種の酵素 (E1、E2、E3) によりユビキチン化され、脱ユビキチン化酵素 (DUB) によりユビキチンが除去される。近年、ユビキチン修飾系は、タンパク質分解だけでなく様々な様式でタンパク質の機能を調節することにより、多彩な生命現象の制御に関して中核的な役割を果たすことが明らかとなっている。そのため、本システムの各ステップを阻害する化合物は、創薬シーズとしてだけでなく、本システムの未知の機能を解明するための分子ツールとしても活用されている。しかし、従来の阻害物質の開発は、合成化合物ライブラリーのスクリーニングやリード化合物の修飾による開発が中心で、天然資源からの網羅的な探索は世界的にもあまり行われていない。

研究代表者は、2003 年にプロテアソーム阻害物質である bortezomib (Velcade®) が、多発性骨髄腫の治療薬としてアメリカ食品医薬品局 (FDA) により認可される以前から、ユビキチン-プロテアソームシステムの各ステップに対する阻害物質が新規がん治療薬になりうると考えた。また、構造的に多様性のある天然物は、次世代型がん治療薬を探索する資源としてふさわしいと考えた。そして、プロテアソーム、E1、E2、E3、DUB に対する阻害物質を探索するためのアッセイ系を確立してスクリーニングを行い、新規の各種阻害物質を発見してきた。ヒト由来のユビキチン修飾系の E1 は主に 1 種、E2 と E3 はそれぞれ約 40 種及び 600 種、また DUB は 98 種存在する。そこで、それらの中でも、阻害することにより p53 の作用を増強すると考えられる Uba1 (E1)、Ubc13 (E2)、Mdm2 (E3) 及び USP7 (DUB) を対象として阻害物質の探索を重点的に行ってきた。それは、がん治療薬としての効果を考えた際に、p53 の作用を増強する薬剤の中で異なる標的に作用する薬剤を複数併用することにより相乗効果が現れ、治療効果の飛躍的な向上が期待できると考えたからである。また、同時にそれぞれの薬剤が示す副作用の軽減に繋がると考えられる。

以上のように、これまで研究代表者は、ユビキチン-プロテアソームシステムや p53 を標的とする医薬シーズの探索に興味を持ち研究を行ってきた。そこで本研究では、「2. 研究の目的」で示すように、これまでの研究を基に、さらにユビキチン-プロテアソームシステムを標的とする創薬研究を強力に展開するための研究を立案した。

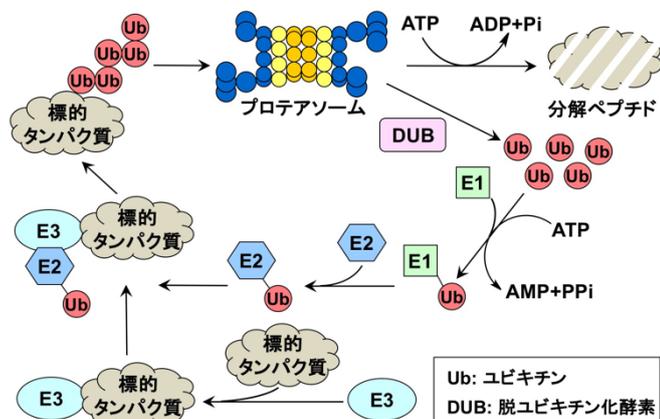


図 1. ユビキチン-プロテアソームシステム

## 2. 研究の目的

### (1) プロテアソームのトリプシン様あるいはカスパーゼ様活性を標的とする薬剤

プロテアソーム阻害剤 bortezomib が、2003 年に FDA により多発性骨髄腫の治療薬として認可された後、bortezomib の欠点を克服する第二世代の薬剤として carfilzomib (Kyprolis®) (2012 年) や ixazomib (Ninlaro®) (2015 年) が認可された。しかし、いずれの薬剤もプロテアソームが示す 3 種の触媒活性のうちキモトリプシン様活性を強く阻害し、他の 2 種の活性 (トリプシン様及びカスパーゼ様) に対する阻害作用は弱い。しかし、トリプシン様あるいはカスパーゼ様活性を阻害する薬剤を bortezomib と併用することにより、bortezomib の抗がん作用が増強されることが報告されている (Britton *et al.*, *Chem. Biol.* 16, 1278–1289, 2009; Mirabella *et al.*, *Chem. Biol.* 18, 608–618, 2011)。そして、それら薬剤との併用により、bortezomib の投与量を減少できるので、副作用の軽減も可能であると期待されている。そこで本研究では、キモトリプシン様活性よりもトリプシン様活性及びカスパーゼ様活性を強く阻害するような化合物を探索することを目的とした。

### (2) 免疫プロテアソームを標的とする薬剤

プロテアソームを構成するサブユニットのうち、β1、β2、β5 サブユニットが触媒活性を有する。哺乳類の全ての細胞に存在するプロテアソームは「構成型プロテアソーム」と呼ばれるが、MHC クラス I への抗原提示を促進し適応免疫において重要な役割を果たしているのが「免疫プロテアソーム」である。免疫プロテアソームでは、β1、β2、β5 がそれぞれ、インターフェロン-γ (IFN-γ) の作用により発現が誘導されるβ1i、β2i、β5i に入れ替わっている (図 2)。そして最近、免疫プロテアソームに特異的な阻害剤 PR-957 が、自己免疫疾患や多発性骨髄腫に効果を

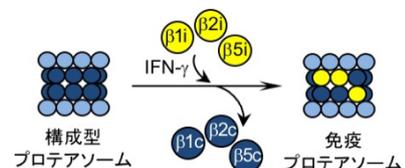


図 2. 免疫プロテアソームでは β1i, β2i, β5i に入れ替わっている

示し、さらに、bortezomib の 10 分の 1 の量で有効であることから、bortezomib が示す副作用等が現れにくい点が高く評価され、前臨床試験が行われている。このような背景の中で、 $\beta 5i$  の活性を特異的に阻害する薬剤の画期的な有効性が大きな注目を集めている (Huber & Groll, *Angew. Chem. Int. Ed.* 51, 8708–8720, 2012)。そこで本研究では、免疫プロテアソームの活性を特異的に抑制する化合物を探索することを目的とした。

### (3) E2 を標的とする薬剤

ユビキチン修飾はユビキチンの 7 個の Lys 残基あるいは N 末端 Met 残基を介して起こり、8 種のポリユビキチン鎖が形成され構造的な多様性を示す。そして、形成されたポリユビキチン鎖の種類によりタンパク質機能への関与が異なることから、ポリユビキチン鎖の構造的な多様性はユビキチン修飾が多様な機能を果たす分子基盤であると考えられている。ユビキチン修飾の多様性は、E2 および E3 の機能に基づくと考えられるが、E2 に関する研究はあまり進んでいない。そのような状況下で、E2 の UBE2S と Ubc13 がそれぞれ K11-、K63-ユビキチン鎖の形成を触媒することが構造生物学的に明らかになっている (Kulathu & Komander, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 13, 508–523, 2012)。K63-ユビキチン化を触媒する Ubc13 の阻害剤は p53 の作用を増強することが期待されるが、研究代表者が発見した 2 種類の化合物 (hexylitaconic acid、leucettamol A) 以外には化合物ライブラリーから数例が報告されているのみである。一方、K11-ユビキチン化を触媒する UBE2S の阻害剤は、がん細胞の異常増殖を抑えると期待されているが報告例は皆無である。そこで本研究では、UBE2S 阻害物質を探索することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) アッセイ法の構築とスクリーニングの遂行

#### ① プロテアソームのトリプシン様あるいはカスパーゼ様活性に対する特異的阻害剤の探索

構成型プロテアソームを用いて、天然資源エキス存在下の発蛍光性 MCA 基質の分解を指標にしてスクリーニングを行い、キモトリプシン様 (CT-L) 活性と比較してトリプシン様 (T-L) あるいはカスパーゼ様 (C-L) 活性を強く阻害するエキスを選択する。

#### ② FRET を用いたアッセイ法の構築と阻害剤の探索

FRET とは、近接した 2 個の発色団の間で励起エネルギーが電磁波にならず電子の共鳴により直接移動する現象である。Uba1 (E1)、Ubc13 (E2)、UBE2S (E2)、Mdm2 (E3) に対する阻害物質を探索するためのアッセイ系は既に構築しているが、アッセイを簡易に行い、化合物の効率的な探索を強力に推進するため、新たに FRET を適用する。

#### ③ USP7 及び免疫プロテアソームに対する阻害剤の探索

USP7 阻害活性は、Ub-rhodamine を基質として用いて USP7 活性を測定し、その阻害活性から USP7 阻害物質を探索する。一方、免疫プロテアソーム特異的阻害剤の探索は、構成型プロテアソームの  $\beta 5$  サブユニットあるいは免疫プロテアソームの  $\beta 5i$  サブユニットに由来するキモトリプシン様活性に対する阻害作用を指標にして天然資源エキスをスクリーニングし、 $\beta 5i$  サブユニットに由来する活性をより強く阻害するエキスを選択して阻害物質を単離する。

### (2) 阻害剤の単離と構造決定、及び、構造-活性相関の検討

上記(1)で示した各種アッセイ系を用いて研究室で保有する『薬用海洋資源エキスライブラリー』をスクリーニングし、阻害作用を示したサンプルから目的とする阻害物質を単離し構造決定する。さらに、種々の誘導体を調製し構造-活性相関を調べることにより、活性発現に必要な部分構造を決定する。

## 4. 研究成果

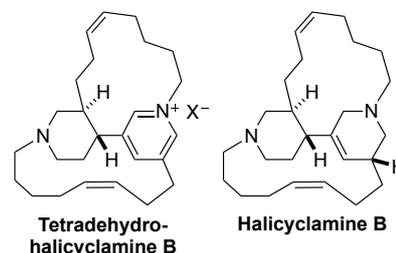
### (1) プロテアソーム阻害物質

2006 年にインドネシアのスラウェシ島で採集した海綿 *Acanthostrongylophora ingens* から新規物質を単離した。その化合物の構造を NMR やマスマスペクトルにより解析した結果、halicyclamine B のテトラヒドロ体であることが分かったので、tetradhydrohalicyclamine B と命名した。これまでに 20 種類以上の halicyclamine 誘導体が報告されているが、それらの中で 1,3,5-三置換 pyridinium 環を有する化合物は、tetradhydrohalicyclamine B が 2 例目である。Halicyclamine B の相対立体配置は X 線回折により決定されていたが、本研究において tetradhydrohalicyclamine B の絶対立体配置を計算化学により 3R,14S,15R であると決定した (Kato *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 29, 8–10, 2019)。

構成型プロテアソームと免疫プロテアソームそれぞれを用いて、3 種類の基質に対する活性を調べた (表 1)。その結果、halicyclamine B は、0.42  $\mu\text{M}$  (CT-L)、6.3  $\mu\text{M}$  (T-L)、0.48



海綿  
*Acanthostrongylophora ingens*



$\mu\text{M}$  (C-L) の  $\text{IC}_{50}$  値で構成型プロテアソームの活性を阻害したが、tetradhydrohalicyclamine Bの活性は、halicyclamine Bの4–10分の1程度と弱かった。そして、これら2種類の化合物は、免疫プロテアソームに対しても同程度で阻害した。したがって、本研究で単離した2種類の化合物の阻害活性は、構成型プロテアソームと免疫プロテアソームに対して選択性を示さなかったと言える。また、halicyclamine Bは、細胞毒性 (HeLa) を示したが ( $\text{IC}_{50}$  値、 $12 \mu\text{M}$ )、tetradhydrohalicyclamine Bは  $50 \mu\text{M}$  でも毒性を示さなかった (表 1)。

表 1. 化合物の生物活性 ( $\text{IC}_{50}$ ,  $\mu\text{M}$ ).

	細胞毒性	構成型プロテアソーム			免疫プロテアソーム		
		CT-L	T-L	C-L	CT-L	T-L	C-L
Tetradhydrohalicyclamine B	a	1.8	b	4.7	4.1	b	3.1
Halicyclamine B	12	0.42	6.3	0.48	0.63	8.0	0.44

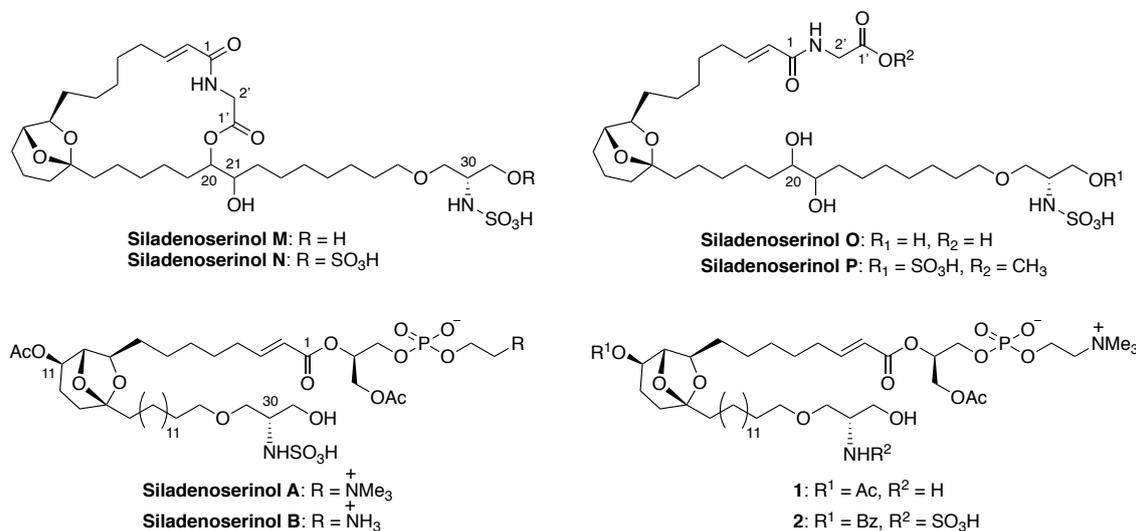
<sup>a</sup> Not cytotoxic even at  $50 \mu\text{M}$ . <sup>b</sup> No inhibition even at  $15 \mu\text{M}$ .

## (2) p53-Mdm2 相互作用阻害物質

FRET を活用したアッセイ法の構築については、現在も検討を重ねている。その一方で、従来から行なっていた ELISA 法により、p53-Mdm2 相互作用阻害物質に関する新たな知見を得た。

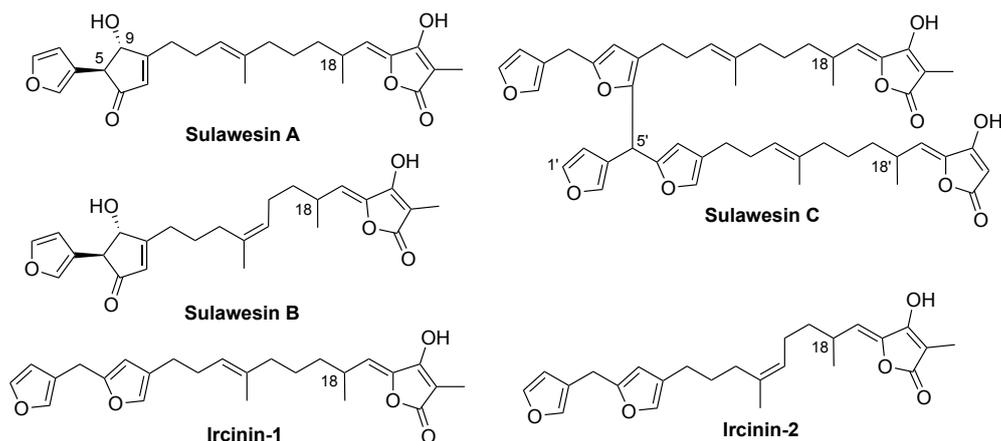
2012 年にインドネシアで採集した群体ボヤ (Didemnidae 科) の抽出物が、スクリーニングにより p53-Mdm2 相互作用を阻害した。そして、新規化合物である siladenoserinol A および B を活性物質として単離した (Nakamura *et al.*, *Org. Lett.* 15, 322–325, 2013)。これらの化合物は、 $2.0 \mu\text{M}$  の  $\text{IC}_{50}$  値で p53-Mdm2 相互作用を阻害した。さらに極性の高い画分にも活性が認められたので、引き続き精製を行い、4 種類の新規化合物を単離し siladenoserinols M–P と命名した (Torii *et al.*, *Tetrahedron* 74, 7516–7521, 2018)。構造解析の結果、siladenoserinol M と N は、siladenoserinol A の 1 位のカルボニル炭素にグリシンがアミド結合し、さらにグリシンのカルボン酸が 20 位の水酸基とエステル結合を形成していることが分かった。また、siladenoserinol A の 11 位に結合しているアセチル基は、siladenoserinol M と N では水素で置換されていた。そして、両方の化合物において 30 位のアミノ基はスルホン化されていたが、siladenoserinol M は 31 位が水酸基であるのに対して、siladenoserinol N ではその水酸基がスルホン化されていた。一方、siladenoserinol O は、siladenoserinol M に存在するラクトン環が開き、20 位と 21 位がジオールになった構造であった。そして、siladenoserinol P は、siladenoserinol O に存在する 31 位の水酸基がスルホン化され、1'位はメチルエステルとなっていた。Siladenoserinols M–P の p53-Mdm2 相互作用を ELISA 法により測定したところ、 $50 \mu\text{M}$  でも全く阻害しなかった。したがって、p53-Mdm2 相互作用の阻害作用には、11 位のアセチル基とグリセロフォスホリピッドの両方またはどちらか一方が存在する必要があると考えられる。

また、東北大学の土井教授らが合成した siladenoserinol A とその誘導体を用いて、p53-Mdm2 相互作用に対する作用を調べた (Yoshida *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 57, 5147–5150, 2018)。Siladenoserinol A の脱スルホン化体 (1) は活性を示さなかった。また、Siladenoserinol A のアセチル基がベンゾイル基となった化合物 (2) は  $\text{IC}_{50}$  値が  $3 \mu\text{M}$  であったが、同時に評価した siladenoserinol A の天然物および合成化合物は  $17 \mu\text{M}$  だったので、ベンゾイル体はアセチル体よりも活性が強いと言える。

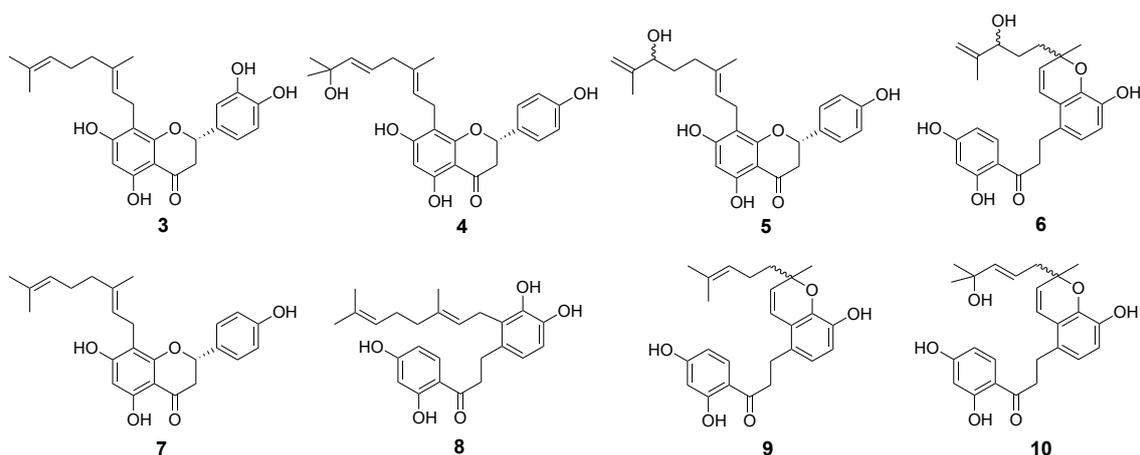


### (3) USP7 阻害物質

2007年にインドネシアで採集した *Psammocinia* 属海綿から3種類の新規フラノセスタテルペン sulawesins A-C と既知化合物 ircinin-1 および -2 を単離した (Afifi *et al.*, *J. Nat. Prod.* 80, 2045–2050 2017)。Sulawesin A および B の5位と9位は trans の関係にあることが  $^{13}\text{C}$  NMR の化学シフトから明らかとなった。そして、キラルカラムを用いた HPLC 分析により、4種類の混合物であることが明らかとなった。これは、18位の立体配置の異なるジアステレオマーの混合物であるためと考えられる。そして、sulawesin C は ircinin-1 の二量体であるが、二量体の発見は、これまでに報告されている ircinin 誘導体の中で初めての例である。Ircinin-1 および -2 は、これまで (+)-体あるいは (-)-体のいずれかが単離されてきたが、本研究ではキラルカラムを用いた HPLC 分析により、それぞれ 5 : 4 および 12 : 1 の割合のエナンチオマーの混合物であることが明らかとなった。Sulawesin C は分解してしまったので、USP7 に対する阻害活性を測定できなかったが、他の4種類の化合物の  $\text{IC}_{50}$  値は、2.8 (sulawesin A)、4.6 (sulawesin B)、2.7 (ircinin-1)、3.5 (ircinin-2)  $\mu\text{M}$  であった。



2015年にインドネシアで採集した植物 (*Artocarpus communis*) から4種類の新規ゲラニルフラボノイド **3–6** と4種類の既知フラボノイド **7–10** を単離した (Inoue *et al.*, *J. Nat. Med.* 72, 632–640, 2018)。これら化合物のうち **3**、**7**、**8** は、USP7 の作用をそれぞれ 0.26、1.2、0.094  $\mu\text{M}$  の  $\text{IC}_{50}$  値で阻害した。ポジティブコントロールとして用いた P5091 の  $\text{IC}_{50}$  値は 5.2  $\mu\text{M}$  であったので、**8** の阻害作用は P5091 よりも 55 倍強いと言える。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kato H., El-Desoky A.H., Takeishi Y., Nehira T., Angkouw E.D., Mangindaan R.E.P., de Voogd N.J., Tsukamoto S.	4. 巻 29
2. 論文標題 Tetrahydrohalicyclamine B, a new proteasome inhibitor from the marine sponge <i>Acanthostrongylophora ingens</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 8-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2018.11.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Inoue M., Hitora Y., Kato H., Losung F., Mangindaan R.E.P., Tsukamoto S.	4. 巻 72
2. 論文標題 New geranyl flavonoids from the leaves of <i>Artocarpus communis</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 632-640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-018-1192-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Torii M., Hitora Y., Kato H., Koyanagi Y., Kawahara T., Losung F., Mangindaan R.E.P., Tsukamoto S.	4. 巻 74
2. 論文標題 Siladenoserinols M-P, sulfonated serinol derivatives from a tunicate	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 7516-7521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2018.11.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 A. Katsuki, H. Kato, Y. Tahara, M. Hashimoto, I. Fujii, S. Tsukamoto	4. 巻 26
2. 論文標題 pH-Dependent production of himeic acid A and its non-enzymatic conversions to himeic acids B and C	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 4869-4874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2018.02.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 M. Torii, H. Kato, Y. Hitora, E. D. Angkouw, R. E. P. Mangindaan, N. J. de Voogd, S. Tsukamoto	4. 巻 80
2. 論文標題 Lamellodysidines A and B, sesquiterpenes isolated from the marine sponge Lamellodysidea herbacea	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod	6. 最初と最後の頁 2536-2541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.7b00610	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 M. Hashimoto, H. Kato, A. Katsuki, S. Tsukamoto, I. Fujii	4. 巻 19
2. 論文標題 Identification of biosynthetic gene cluster for himeic acid A, a ubiquitin-activating enzyme (E1) inhibitor, in <i>Aspergillus japonicus</i> MF275	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 535-539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201700584	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 M. Yoshida, K. Saito, H. Kato, S. Tsukamoto, T. Doi	4. 巻 57
2. 論文標題 A total synthesis and biological evaluation of siladenoserinol A and its analogues	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 5147-5150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201801659	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 A. H. Afifi, I. Kagiya, A. H. El-Desoky, H. Kato, R. E. P. Mangindaan, N. J. de Voogd, N. M. Ammar, M. S. Hifnawy, S. Tsukamoto	4. 巻 80
2. 論文標題 Sulawesins A-C, Furanosesterterpene Tetrone Acids That Inhibit USP7, from a <i>Psammocinia</i> sp. Marine Sponge	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 2045 ~ 2050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.7b00184	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 塚本佐知子
2. 発表標題 天然有機化合物の構造多様性と生物活性
3. 学会等名 第47回構造活性相関シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本 佐知子
2. 発表標題 海洋生物からの有用物質の探索
3. 学会等名 第33回 海洋生物活性談話会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勝木 理子、田原 由莉歌、加藤 光、塚本 佐知子
2. 発表標題 ニトロベンゾイル基を有するセスキテルペンinsulicolides のプロテアソーム阻害活性について
3. 学会等名 日本生薬学会第66回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村 宗一郎、人羅 勇氣、加藤 光、Pattaravadee Srikoon、渡邊 高志、塚本 佐知子
2. 発表標題 天然資源由来の細胞内タンパク質蓄積誘導物質の探索
3. 学会等名 日本生薬学会第66回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本 佐知子
2. 発表標題 生命科学における天然物化学の役割
3. 学会等名 化学最前線2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小縣 宋佐、人羅 勇気、塚本 佐知子
2. 発表標題 ルシフェラーゼアッセイを用いた天然物由来ユビキチンプロテアソームシステム阻害剤の探索
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥井 万純、人羅 勇気、加藤 光、河原 哲平、塚本 佐知子
2. 発表標題 Didemnidae科ホヤから得られた新規セリノリピッドsiladenoserinols M-Qの構造と生物活性について
3. 学会等名 第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 勝木理子、田原由莉歌、加藤 光、橋元 誠、藤井 勲、塚本佐知子
2. 発表標題 ユビキチン活性化酵素の選択的阻害剤himeic acid AのpH依存的生成とhimeic acids B, Cへの非酵素的変換
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 光、武石 優哉、Ahmed H. El-Desoky、根平 達夫、塚本 佐知子
2. 発表標題 新規Halicyclamine類縁体の絶対立体配置とプロテアソーム阻害活性について
3. 学会等名 日本生薬学会第65回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚本 佐知子
2. 発表標題 非酵素的反応による天然物の構造多様性の拡張
3. 学会等名 日本薬学会第138年会シンポジウム「天然物パワー5：『生物現象を制御する天然分子』」（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 来住 健太、人羅 勇気、加藤 光、塚本 佐知子
2. 発表標題 計算化学を活用した新規3-アザピシクロ[3.3.1]ノネン骨格を有するセスキテルペンの構造決定
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前田 莉花、人羅 勇気、塚本 佐知子
2. 発表標題 海綿より得られた新規1,3-アルキルピリジニウムの化学構造と細胞周停止作用について
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武石 優哉、Ahamed H. El-Desoky、加藤 光、塚本 佐知子海
2. 発表標題 海綿由来アルカロイドhalicyclamine類縁体が示すプロテアソーム阻害活性
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 瀬治山 藍、人羅 勇気、加藤 光、塚本 佐知子
2. 発表標題 インドネシア産海綿由来新規セスキテルペンキノンの構造と生物活性
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田原 由莉歌、勝木 理子、加藤 光、塚本 佐知子
2. 発表標題 ユビキチン活性化酵素の選択的阻害剤himeic acid Aの生合成と培養液のpHの関係について
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 来住 健太、加藤 光、塚本 佐知子
2. 発表標題 新規3-アザピシクロ[3.3.1]ノネン骨格を有するセスキテルペンの構造
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田原 由莉歌, 勝木 理子, 加藤 光, 塚本 佐知子
2. 発表標題 ユビキチン活性化酵素の選択的阻害剤himeic acid Aの構造変化とpHの関係について
3. 学会等名 第7回食品薬学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤光、鳥井万純、人羅勇気、塚本佐知子
2. 発表標題 ECDスペクトルの加成性に基づいた新規骨格を有するセスキテルペンの構造解析
3. 学会等名 第59回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ahmed H. Afifi、賀儀山 一平、Ahmed H. El-Desoky、加藤 光、塚本 佐知子
2. 発表標題 Psammocinia属海綿から得られたフラノセスタテルペンの構造とUSP7阻害活性
3. 学会等名 日本生薬学会第64回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武石 優哉、Ahmed Hamed El-Desoky、加藤 光、塚本 佐知子
2. 発表標題 新規halicyclamine類縁体の構造とその類縁体が示すプロテアソーム阻害活性
3. 学会等名 日本生薬学会第64回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 来住健太、加藤光、塚本佐知子
2. 発表標題 海綿から得られた新規骨格を有するセスキテルペンの構造
3. 学会等名 日本生薬学会第64回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塚本 佐知子
2. 発表標題 海洋天然物化学の魅力
3. 学会等名 第54回数理医学研究会 数理医学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鳥井万純、人羅勇氣、加藤光
2. 発表標題 ECDスペクトルの加成性を活用した4種のセスキテルペンの構造解析
3. 学会等名 第12回化学生態学研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塚本佐知子、勝木理子、田原由莉歌、加藤光、橋本誠、藤井勲
2. 発表標題 Aspergillus japonicusが生成するhimeic acid Aの生合成に関する研究
3. 学会等名 第12回化学生態学研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塚本 佐知子
2. 発表標題 海洋資源からのモニトリ研究
3. 学会等名 第19回マリンバイオテクノロジー学会仙台大会 ミニシンポジウム「出口志向のススメ～基礎研究から実用化に向けて～」(招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 塚本 佐知子 (高山 廣光 編)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 560
3. 書名 アルカロイドの科学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>熊本大学大学院生命科学研究部天然薬物学分野  <a href="http://kumamoto-natmed.org/">http://kumamoto-natmed.org/</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	加藤 光  (Kato Hikaru)  (20547129)	熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・助教    (17401)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	人羅 勇気 (Hitora Yuki)  (00755308)	熊本大学・大学院生命科学研究部（薬）・助教    (17401)	