

令和 3 年 4 月 27 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02582

研究課題名(和文) 幹細胞制御を目指した天然物基盤生死の天秤シグナルモジュレーターの創成

研究課題名(英文) Development of signal modulators based on natural products for regulation of stem cells

研究代表者

荒井 緑 (Arai, Midori)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授

研究者番号：40373261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：生体内には生命の維持に重要であるが、ひとたび変異等で異常亢進すると疾病の原因となる、生死の天秤とも呼べる重要なシグナル伝達が存在する。我々はこれらシグナルのモジュレーターを、独自のタンパク質および細胞アッセイを用いて活性天然物を亜熱帯植物および放線菌エキスライブラリーから探索した。また単離した化合物の全合成および誘導体合成と活性評価も行った。さらには微生物の休眠遺伝子活性化法として、微生物・動物細胞共培養法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまでに多くの医薬候補が得られていないNotchシグナル等の阻害剤を天然物資源より、独自のアッセイ方法を用いて見いだしており、再生医療や新規抗がん剤の種を提示しただけでなく、効率的な活性天然物の単離アッセイ方法を示しており、大きな学術的意義や社会的意義を有している。さらに休眠遺伝子活性化法として開発した病原微生物と動物細胞の共培養においては、病原微生物の「浸潤進化」というこれまでにない概念を打ち出した。

研究成果の概要(英文)：Although it is important for the maintenance of life in the living body, there is an important signal transduction that can be called a life-and-death balance, which causes illness once abnormally increased due to mutation. The search of bioactive natural products which can modulates these signal transductions have been conducted from subtropical plants and Actinomycetes extract library. The total synthesis of isolated compounds and derivatives. In addition, co-culture method of microorganism and animal cells was developed for activation method of cryptic genes.

研究分野：天然物化学

キーワード：天然物 阻害剤 Notch 進化 Hes1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体内には生体の再生や恒常性を保つ各種シグナル伝達 (Wnt, Hh, Notch-Hes 等) が存在するが, 変異等でひとたび異常亢進すると一転してがんや疾病に繋がる. このような生体の生か死かを司るような「生死の天秤」ともいえるシグナル伝達を制御する小分子や医薬の開発は, 大きく望まれているにも関わらず, まだ発展途上にある. とりわけ, 多くの医薬を産み出してきた天然物からそのような有効な医薬候補を見いだすための, 有効な手段の開発がやや立ち遅れていた. 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見出し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

本研究ではこのような「生死の天秤」を司るシグナル伝達を天然物基盤の小分子で制御することで, 再生医療に役立つ医薬や新規抗がん剤のリードを天然物から探索し, さらに高活性な誘導体を創成することを目的とする. 「生死の天秤」に関わるシグナル伝達 (Wnt, Hh, Notch-Hes 等) の鍵タンパク質に着目し, タンパク質レベル及び細胞レベルの新規アッセイ系を構築し, 放線菌およびタイ・バングラデシュの亜熱帯植物エキスライブラリーから生物活性天然物を得る. さらに得られた天然物の全合成を試み, 天然物基盤の合成誘導体を作成し, 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再生プロセスを加速する再生医薬リードおよび新規抗がん剤リードを創出することを目的とする.

3. 研究の方法

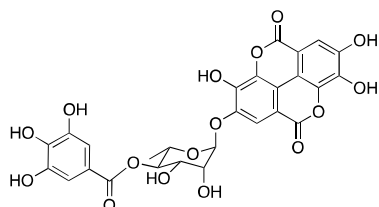
「生死の天秤」を司るシグナル伝達のうち, Notch-Hes シグナルに着目をした. 本シグナルの最下流にある basic helix-loop-helix (bHLH) 転写因子である hairy and enhancer split 1 (Hes1) および Hes1 の発現を制御する Notch シグナルの最下流の転写因子 Notch intracellular domain (NICD) のタンパク質担持ピーズを作成し, タンパク質に結合する天然物を探索した. タンパク質は glutathione S-transferase (GST) 融合タンパク質として大腸菌から発現させ, グルタチオン担持セファロースビーズにそれぞれを担持させた. また, Hes1 二量体形成により Hes1 は下流の神経再生に必要な遺伝子転写を抑制していることから, Hes1 二量体形成阻害剤を探索するため我々が以前に開発した Hes1 蛍光プレートを使用した. また我々が独自に開発した Notch シグナルを評価する細胞レポーターアッセイ系を用いて Notch シグナル阻害剤の探索を行った. さらに得られた天然物の全合成および誘導体の計算科学によるデザインと合成, 活性評価を行った.

4. 研究成果

(1) bHLH 転写因子 Hes1 担持ピーズ

Hes1 は神経幹細胞の分化を抑制する bHLH 型転写因子の一つであり, 二量体を形成してニューロン分化に必要な転写因子の転写を阻害している. 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 担持ピーズを作成し, 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, バングラデシュ産植物 *Terminalia chebula* からエラグ酸誘導体 1 種 4-O-(4"-O-galloyl-β-L-rhamnopyranosyl) ellagic acid を単離, 構造決定に成功した. エラグ酸誘導体は $IC_{50}=2.53 \mu M$ の Hes1 二量体形成を示し, 神経幹細胞のニューロン分化を $5 \mu M$ にてコントロールに比べて 125% も増加させた. また計算科学にて Hes1 とのドッキングシミュレーションを行ったところ, トリヒドロキシベンゾイル基のフェノール性ヒドロキシ基が Hes1 の親水性領域のグルタミン酸 76 に, また芳香族部位は Hes1 の疎水性部位と相互作用していた. Hes1 二量体形成阻害剤は我々が報告した数例しかなく, 今回の化合物は神経幹細胞分化活性化剤のリード候補となり得ると考えている.



エラグ酸誘導体

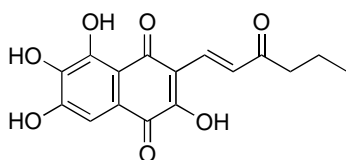
(2) bHLH 転写因子 Hes1 蛍光プレート

我々は以前に 96 穴プレート上に Hes1 二量体を形成させる Hes1 蛍光プレート法を開発してい

る。Hes1 タンパク質をプレートの底に担持し、別途調整した蛍光化 Hes1 を加えることで、Hes1 二量体形成を蛍光強度で測ることができる。この系を用いて、亜熱帯植物エキスライブラリーから Hes1 二量体形成阻害剤を探索したところ、バングラデシュ産植物 *Psidium guajava* から 8 種の Hes1 二量体形成阻害剤を見いだした。そのうち、gallic acid が $IC_{50}=10.3 \mu\text{M}$ の Hes1 二量体形成を示し、神経幹細胞のニューロン分化を促進した。

(3) bHLH 転写因子 Hes1 二量体形成阻害剤 lindbladione の全合成と誘導体合成

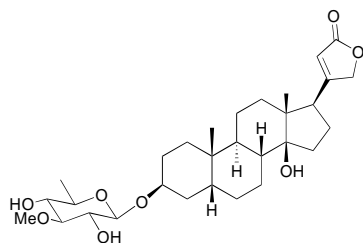
Lindbladione は変形菌 *Lindbladia tubulina* から当研究室で単離された天然物であり、Hes1 への結合活性、Hes1 二量体形成阻害活性が明らかとなっていた。今回、我々は lindbladione の全合成に成功した。トリメトキシフェニル酢酸をメチルエステルに導き、Friedel-Crafts アシル化によりケトエステルを得た。NaOMe 存在下、環化によりキノンを得た後、ヨウ素化しヨウ化ナフトキノンを得た。酢酸パラジウム触媒 (10 mol%) により Heck 反応を行い、lindbladione のメチルエーテル保護体を得た。ところが、様々な条件を試してもメチルエーテルの脱保護を行うことができず、メチルエーテル保護にて Friedel-Crafts アシル化を行った後、保護基を付け替えることとした。ケトエステルのメチルエーテル保護を BBr_3 で脱保護しベンジル基で保護し直して目的の化合物を得た。Claisen 縮合によりナフトキノンを得、*N*-ヨードスクシンイミドを用いてヨウ素化した。酢酸パラジウム触媒 (10 mol%) 存在下、1-hexene-3-one との Heck 反応が進行し、lindbladione のベンジルエーテル保護体を得た。低濃度条件下に注意深く BCl_3 を適下し、短時間で反応を止めることで目的の lindbladione を定量的に得ることに成功した。Hes1 との相互作用を検討するためにドッキングシミュレーションを行い、さらに、*in silico* スクリーニングを行うことで、さらに Hes1 に結合すると予測した側鎖にアミド基を有する誘導体を合成した。しかしながら、Hes1 二量体形成阻害作用は合成 lindbladione の方が強い結果となった ($IC_{50}=2.7 \mu\text{M}$)。合成した lindbladione の神経幹細胞分化活性化能を検討した。合成 lindbladione は $2.5 \mu\text{M}$ で 59%、 $10 \mu\text{M}$ で 112% もニューロンの数を増加させ、神経幹細胞 C17.2 の分化活性化能を示した。細胞が異なるが、この結果は天然物 lindbladione の活性 ($2.5 \mu\text{M}$ で 25%) よりも強い結果となった。



Lindbladione

(4) 細胞アッセイを用いた Notch シグナル阻害剤の探索

我々は以前にルシフェラーゼを用いた Notch シグナル阻害剤探索のための細胞アッセイ系を構築している。本アッセイ系を用いて、亜熱帯植物エキスライブラリーを探索し、タイ産植物 *Lansium domesticum* から honghelin を Notch シグナル阻害剤として見いだした。Honghelin は Notch シグナルが更新している白血病細胞 HPB-ALL に対し、 $IC_{50}=34 \text{ nM}$ の強い毒性を示し、一方で正常 T 細胞には $60 \mu\text{M}$ でも毒性を示さなかった。Honghelin は Notch シグナルの標的である Hes1 の発現を著しく阻害した。核内の三量体の構成成分の一つ MAML と、Notch 受容体 Notch1 (Full) を発現阻害しており、その 2 点で阻害作用を発揮していると考えられた。



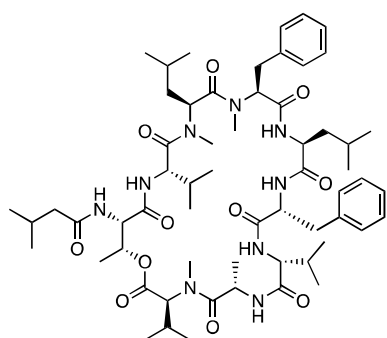
Honghelin

(5) 微生物 動物細胞共培養法の開発

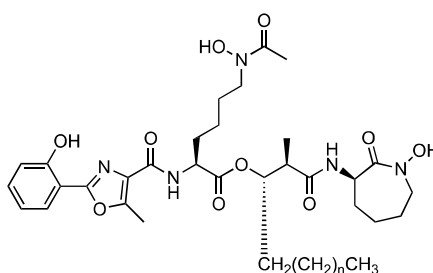
天然物はこれまでに有用な医薬を排出してきたが、最近では既知化合物が単離されてしまい、新規化合物が得られないという壁に当たっている。ところが放線菌や真菌には多くの休眠生合成遺伝子が存在することがわかってきた。そこで微生物に様々なストレスを与えて、休眠生合成遺伝子を活性化し、新規化合物を得ようとする試みがなされている。我々は、ある一つのストレスに気づいた。それは病原微生物が体内に侵入した際に免疫細胞から受ける異物排除のストレスである。そこで、感染状態を模倣すべく、病原放線菌 *Nocardia* 属とマウスマクロファージの

共培養を行ったところ、共培養時のみにあらわれる新規天然物を得ることに成功した。1種はパントテン酸の誘導体であり、もう1種は環状ペプチド nocarjamide であった。興味深いことに、nocarjamide はマウスマクロファージに対して弱いながら毒性を示し、また免疫を抑制する Wnt シグナルの活性化作用を有していた。このことは、病原菌が免疫細胞からの攻撃から逃れようと、免疫を抑制する化合物を出したとも考えられる。このような視点での天然物探索は世界で初めてである。また、病原微生物がそのような天然物を出せるようになったのは、一種の進化の結果とも捉えられ、我々はこれを「浸潤進化 (invasive evolution)」と名付けた。

また、Notch シグナルが免疫を活性化していることに着目し、病原微生物が Notch 阻害剤を常時出すような進化を遂げていないかという視点で、病原放線菌 *Nocardia* 属の培養エキスから Notch シグナル阻害剤を探索した。その結果、大変興味深いことに、*Nocardia farcinica* の病原体と古くから知られる nocobactin NA-a および b が Notch シグナル阻害剤として単離された。このことは、*Nocardia farcinica* が、病原因子の nocobactin NAs を Notch シグナル阻害剤として作用させ、ダブルで感染しやすくしていたとも考えられる、我々はこのような事象に大変興味を抱き、さらに研究を続けている。



Nocarjamide



Nocobactin NA-a (n=7)

Nocobactin NA-b (n=9)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kondo Masaru, Matsuyama Naoki, Aye Tin Z., Mattan Irshad, Sato Tomoyuki, Makita Yoshinori, Ishibashi Masami, Arai Midori A., Takizawa Shinobu, Sasai Hiroaki	4. 巻 363
2. 論文標題 Practical Stereoselective Synthesis of C3 Spirooxindole and C2 Spiropseudoindoxyl Pyrrolidines via Organocatalyzed Pictet Spengler Reaction/Oxidative Rearrangement Sequence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/adsc.202001472	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Arai Midori A., Ebihara Itsuki, Makita Yoshinori, Hara Yasumasa, Yaguchi Takashi, Ishibashi Masami	4. 巻 74
2. 論文標題 Isolation of nocobactin NAs as Notch signal inhibitors from <i>Nocardia farcinica</i> , a possibility of invasive evolution	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 255 ~ 259
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41429-020-00393-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hara Yasumasa, Totsugi Yuichi, Ichikawa Hiroshi, Harada Shinji, Fujii Kazuki, Ahmed Firoj, Sadhu Samir K., Arai Midori A., Ishibashi Masami	4. 巻 75
2. 論文標題 Acacienone, a terpenoid-like natural product having an unprecedented C20 framework isolated from <i>Acacia mangium</i> leaves	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 99 ~ 104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11418-020-01457-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Arai Midori A., Makita Yuna, Yamaguchi Yumi, Kawano Haruka, Suganami Akiko, Tamura Yutaka, Ishibashi Masami	4. 巻 10
2. 論文標題 Total synthesis of lindbladione, a Hes1 dimerization inhibitor and neural stem cell activator isolated from <i>Lindbladia tubulina</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21433
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-78524-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya Anna, Makita Yoshinori, Koyano Takashi, Kowithayakorn Thaworn, Ishibashi Masami, Arai Midori A.	4. 巻 74
2. 論文標題 Isolation and evaluation of cardenolides from <i>Lansium domesticum</i> as Notch inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 758 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-020-01432-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arai Midori A., Morita Kaori, Kawano Haruka, Makita Yuna, Hashimoto Manami, Suganami Akiko, Tamura Yutaka, Sadhu Samir K., Ahmed Firoj, Ishibashi Masami	4. 巻 10
2. 論文標題 Target protein-oriented isolation of Hes1 dimer inhibitors using protein based methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58451-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi Natsumi, Hara Yasumasa, A. Arai Midori, Hara Shoko, Gonoï Tohru, Yaguchi Takashi, Ishibashi Masami	4. 巻 101
2. 論文標題 Isolation of Inohanalactone, a γ -Butyrolactone, from <i>Nocardia inohanensis</i> IFM0092T	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 312 ~ 312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokoyama Yusuke, Arai Midori A., Hara Yasumasa, Ishibashi Masami	4. 巻 27
2. 論文標題 Identification of BMI1 promoter inhibitors from <i>Streptomyces</i> sp. IFM-11958	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 2998 ~ 3003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arai Midori A., Ochi Fumie, Makita Yoshinori, Chiba Tetsuhiro, Higashi Kyohei, Suganami Akiko, Tamura Yutaka, Toida Toshihiko, Iwama Atsushi, Sadhu Samir K., Ahmed Firoj, Ishibashi Masami	4. 巻 13
2. 論文標題 GLI1 Inhibitors Identified by Target Protein Oriented Natural Products Isolation (TPO-NAPI) with Hedgehog Inhibition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 2551 ~ 2559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.8b00492	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hara Yasumasa, Arai Midori A., Toume Kazufumi, Masu Hyuma, Sato Tomoyuki, Komatsu Katsuko, Yaguchi Takashi, Ishibashi Masami	4. 巻 20
2. 論文標題 Coculture of a Pathogenic Actinomycete and Animal Cells To Produce Nocarjamide, a Cyclic Nonapeptide with Wnt Signal-Activating Effect	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5831 ~ 5834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b02522	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arai Midori A., Masuda Ayaka, Suganami Akiko, Tamura Yutaka, Ishibashi Masami	4. 巻 66
2. 論文標題 Synthesis and Evaluation of Fuligocandin B Derivatives with Activity for Overcoming TRAIL Resistance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 810 ~ 817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c18-00308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arai Midori A., Akamine Ryuta, Hayashi Narumi, Koyano Takashi, Kowithayakorn Thaworn, Ishibashi Masami	4. 巻 81
2. 論文標題 The Notch Inhibitors Isolated from Nerium indicum	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 1235 ~ 1240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.7b01031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Arai Midori A., Akamine Ryuta, Tsuchiya Anna, Yoneyama Tatsuro, Koyano Takashi, Kowithayakorn Thaworn, Ishibashi Masami	4. 巻 8
2. 論文標題 The Notch inhibitor cowanin accelerates nicastrin degradation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23698-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sampei Mana, Arai Midori A., Ishibashi Masami	4. 巻 72
2. 論文標題 Total syntheses of schizandriside, saracoside and (±)-isolariciresinol with antioxidant activities	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 651 ~ 654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-018-1198-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 荒井緑
2. 発表標題 二つの新規探索法による生物活性天然物の開拓 : タンパク質ピース法と微生物 動物細胞共培養法
3. 学会等名 日本農芸化学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Hara, M. A. Arai, T. Yaguchi, M. Ishibashi
2. 発表標題 Search for new natural products from pathogenic actinomycetes of the genus Nocardia by co-culture with animal cells
3. 学会等名 2nd German-Japanese Symposium on Natural Product Biosynthesis (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 蒔田 吉功, 石橋 正己, 荒井 緑
2. 発表標題 Ascl1発現阻害作用を有するヘテロ環含有口カグラミド誘導体の創製
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原 るり, 原 康雅, 荒井 緑, 矢口貴志, 石橋 正己
2. 発表標題 病原真菌Aspergillus属と免疫細胞の共培養法を用いた新規天然物の探索
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤 駿, 加藤航, 井本 正哉, 荒井 緑
2. 発表標題 放線菌が生産する熱ショック代謝物のケミカルバイオロジー
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 氏江優希子, 齋藤駿, 矢口貴志, 荒井緑
2. 発表標題 病原真菌Aspergillus属と免疫細胞の共培養法を用いた休眠遺伝子活性化による新規天然物の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 船山佳世, 齋藤駿, 加藤航, 新藤一敏, 井本正哉, 荒井緑
2. 発表標題 耐熱性放線菌JA74株が生産する熱ショック代謝物(HSM)に関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蒔田吉功, 荒井緑, 石橋正己
2. 発表標題 ヘテロ環含有口カグラミド誘導体の合成とがん細胞への効果
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井一樹, 荒井緑, 原康雅, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己
2. 発表標題 Andrographis paniculataからの BMI1 プロモーター阻害作用を示す天然物の探索
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒井緑
2. 発表標題 天然物を基盤とする細胞運命制御
3. 学会等名 本薬学会第139年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. A. Arai
2. 発表標題 Ligand fishing for search of bioactive natural products
3. 学会等名 2nd SMARC Symposium: New Stream of Chemical Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. A. Arai
2. 発表標題 Search for Notch Signal Modulators for Cancer Suppression and Neural Regeneration
3. 学会等名 The Fourth A3 Roundtable Meeting on Asia Chemical Probe Research Hub (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. A. Arai, H. Kawano, T. Arai, M. Ishibashi
2. 発表標題 Synthesis and Evaluation of Chiral Spirooxindoles for Notch Signal Inhibitors
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Makita, M. A. Arai, M. Ishibashi
2. 発表標題 Synthesis and Evaluation of Heterocyclic Rocaglamide Derivatives with Wnt Signaling Inhibition
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒井緑
2. 発表標題 天然物を基盤とした生物活性分子の探索と創製～二つの魚釣り～
3. 学会等名 化学最前線2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Makita, M. A. Arai, M. Ishibash
2. 発表標題 Synthesis of rocaglamide derivatives with Wnt signal inhibition
3. 学会等名 The international Kyoto conference on new aspects of organic chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. A. Arai
2. 発表標題 Approach to cancer cells based on natural products
3. 学会等名 The 1st International Symposium on the Chemical Communication (ISCC2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 M. A. Arai and M. Ishibashi	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 4238
3. 書名 Comprehensive Natural Products Chemistry , Chemistry & Biology	

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学大学院薬学研究院 活性構造化学研究室ホームページ
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/kassei/index.html>
慶應義塾大学理工学部生命情報学科ケミカルバイオロジー研究室ホームページ
<https://keiochembio.com>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
バングラデシュ	Khulna University	University of Dhaka		