

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：14303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02885

研究課題名(和文)炎症反応と低酸素応答の情報伝達の分子メカニズムの解明とバイオプローブによる制御

研究課題名(英文)Molecular mechanisms of bioprobes targeting inflammatory reaction and hypoxic response

研究代表者

片岡 孝夫 (TAKAO, KATAOKA)

京都工芸繊維大学・応用生物学系・教授

研究者番号：20242307

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ostruthin誘導体、isopanduratin A、-conidendrin、cucurbitacin Bが炎症性サイトカインTNF- α で誘導される転写因子NF- κ Bのシグナル伝達経路を阻害する作用メカニズムを明らかにした。細胞接着因子ICAM-1の発現や糖鎖修飾に対する-boswellic acidを含むウルサン型五環性トリテルペノイド、及びIFN- γ の発現に対するkujigamberol類縁体の生物活性の評価を行った。Allantopyrone Aがプロテアソーム活性を低下させることによって低酸素誘導因子HIF-1 α を安定化することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、炎症性サイトカインによるシグナル伝達や遺伝子発現を制御する小分子化合物、及び低酸素応答のシグナル伝達を制御する小分子化合物の作用メカニズムを明らかにした点、並びにバイオプローブによる制御の可能性を示した点に学術的意義がある。さらに、炎症反応や低酸素応答における小分子化合物の作用メカニズムは、炎症性疾患や虚血性疾患等に対する予防薬や治療薬のリード化合物の創製への貢献が期待される点に社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, the mechanisms by which ostruthin derivatives, isopanduratin A, -conidendrin, and cucurbitacin B inhibited the tumor necrosis factor- α -induced nuclear factor κ B signaling pathway were elucidated. The biological activities of ursane-type pentacyclic triterpenoids (including -boswellic acid) on the expression and glycosylation of intercellular adhesion molecule-1 and the biological activities of kujigamberol derivatives on interferon- γ expression were evaluated. Allantopyrone A was shown to stabilize hypoxia-inducible factor 1 α by decreasing proteasome activity.

研究分野：細胞生物学

キーワード：炎症性サイトカイン 低酸素応答 バイオプローブ TNF- α NF- κ B HIF-1 α IFN- γ ICAM-1

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症反応では、マクロファージ等から産生される tumor necrosis factor (TNF-) や interleukin-1 (IL-1) 等の炎症性サイトカインが炎症部位近傍の血管内皮細胞に作用し、細胞接着因子の発現を誘導する。これらの細胞接着因子は、血管中を循環している白血球を炎症部位へと移動させる役割を担っている。炎症反応の慢性化は、関節リウマチ等の炎症性疾患、がん、糖尿病などの疾患の原因になることから、炎症反応の分子メカニズムを解明し、予防法や治療法を確立することは重要な課題である。

低酸素応答は、高地などの外部環境や虚血性疾患などの低酸素条件下で誘導され、環境適応や恒常性維持において必須である。免疫細胞が浸潤しているがん微小環境においては、酸素濃度が低下し低酸素誘導因子 hypoxia-inducible factor (HIF) が誘導される。このように、炎症反応と低酸素応答は密接な関係がある。低酸素応答の分子メカニズムの解明は、虚血性心疾患やがんの予防法や治療法の確立に貢献することが期待される。

2. 研究の目的

本研究では、炎症反応と低酸素応答の情報伝達や遺伝子発現に作用する小分子化合物(パイオプローブ)を同定し、その作用メカニズムを解明することを目的とした。さらに、作用メカニズムの解明を手がかりとして、情報伝達や遺伝子発現の複雑な制御機構の分子メカニズムを解明することを目指した。本研究では、炎症反応の遺伝子発現を阻害する小分子化合物の作用メカニズムの解明と化合物探索、interferon- γ (IFN- γ) 産生のシグナル伝達を阻害する小分子化合物の作用メカニズムの解明、低酸素誘導因子のシグナル伝達に対する小分子化合物の作用メカニズムの解明、転写因子 nuclear factor κ B (NF- κ B) シグナル伝達を阻害するフラボノイド類の作用メカニズムの解明と化合物探索、タンパク質輸送と糖鎖修飾に作用する五環性トリテルペノイド類の解明を試みた。

3. 研究の方法

ヒト肺がん腫 A549 細胞 (JCRB0076)、ヒト繊維肉腫 HT-1080 細胞 (JCRB9113)、マウスリンパ腫 BW5147 細胞 (JCRB9002) は、国立研究法人医薬基盤・健康栄養研究所 JCRB 細胞バンクから分与された。マウスリンパ腫 EL4 細胞 (RCB1641)、ゴールデンハムスター腎由来 BHK-21 細胞 (RCB1423)、チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞 (RCB0285)、正常ラット腎由来 NRK 細胞 (RCB0043)、マウス筋芽 C2C12 細胞 (RCB0285) は、理化学研究所バイオリソース研究センター細胞材料開発室から分与された。培養細胞株を非動物化した牛胎児血清と抗生物質を添加した RPMI 1640 培地、もしくは DMEM 培地で継代培養し、実験に用いた。

A549 細胞と HT-1080 細胞を炎症性サイトカインで刺激し、NF- κ B シグナル伝達経路と遺伝子発現を活性化し、Cell ELISA、フローサイトメトリー、リアルタイム PCR、ウェスタンブロッティング、ルシフェラーゼレポーターアッセイ、クロマチン免疫沈降法等を用いて解析した。BW5147 細胞、及び EL4 細胞のトランスフェクタントをホルボールエステルとカルシウムイオノフォアで刺激し、サイトカインの産生を誘導し、リアルタイム PCR、クロマチン免疫沈降法等を用いて解析した。BHK-21 細胞、CHO-K1 細胞、NRK 細胞、A549 細胞、C2C12 細胞におけるリソソーム膜タンパク質の局在を蛍光タンパク質との融合タンパク質、免疫染色法、共焦点レーザー顕微鏡観察等を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) NF- κ B シグナル伝達経路に対する ostruthin 誘導体の作用メカニズム

Ostruthin(6-geranyl-7-hydroxycoumarin) (図1)は植物 *Paramignya trimera* から単離された成分の一つである。本研究では、ostruthin と alkyltriphenylphosphonium (TPP) で修飾した4種類の ostruthin 誘導体(OS5、OS6、OS7、OS8)(図2)の生物活性を評価した。Ostruthin は A549 細胞に対して細胞毒性を示したが、ostruthin 誘導体はいずれも細胞毒性を示さない濃度で、TNF- α で誘導される細胞表面 intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の発現、及び ICAM-1 プロモーター可動性ルシフェラーゼ活性を抑制した。HT-1080 細胞においも、OS8 は TNF- α で誘導される細胞表面 ICAM-1 の発現と NF- κ B 応答性ルシフェラーゼ活性を阻害した。OS8 は TNF- α で誘導される ICAM-1 mRNA の発現、NF- κ B 応答性ルシフェラーゼ活性、及び ICAM-1 プロモーターへの NF- κ B サブユニット RelA の結合を阻害したが、RelA の核移行を阻害しなかった。さらに OS8 は、TNF- α で誘導される RelA (Ser536) の

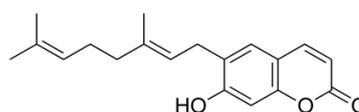


図1 Ostruthinの構造



図2 Ostruthin誘導体の構造

OS5 n = 4
OS6 n = 5
OS7 n = 6
OS8 n = 8

リン酸と I B のリン酸化 (Ser32/36), mitogen-activated protein(MAP) kinase/ extracellular signal-regulated kinase(ERK) (Thr202/Tyr204) のリン酸化を阻害した。以上の結果から、ostruthin TPP 誘導体は、ostruthin 自身の細胞毒性を減弱させることによって、TNF- で活性化される NF- B シグナル伝達経路に対して選択的な阻害活性を示すことを明らかにした。

(2) NF- B シグナル伝達経路に対する isopanduratin A の作用メカニズム

Isopanduratin A (図 3) は、cyclohexene chalcones を有するフラボノイド類の一つである。これまでに、isopanduratin A が TNF- で誘導される NF- B シグナル伝達経路を阻害することを明らかにした。本研究では、isopanduratin A が IL-1 によって誘導される NF- B シグナル伝達経路を阻害しなかったが、細胞表面の TNF レセプター-1 を減少させ、培地中の可溶性 TNF レセプター-1 を亢進することを見出した。TNF- -converting enzyme (TACE) 阻害剤 TAPI-2 は、isopanduratin A で処理した細胞における細胞表面 TNF レセプターの減少、可溶性 TNF レセプターの増加、TNF- による NF- B 活性化の阻害をいずれも抑制した。さらに、isopanduratin A によって誘導される可溶性 TNF レセプター-1 の増加は、MAP kinase/ERK kinase 阻害剤 U0126 で抑制されたが、p38 MAP キナーゼ阻害剤 SB203580 で阻害されなかった。Isopanduratin A は ERK のリン酸化を誘導したが、p38 MAP キナーゼのリン酸化を大きく誘導しなかった。Isopanduratin A は、eukaryotic initiation factor 2 (eIF2) のリン酸化を誘導した。以上の結果から、isopanduratin A は ERK と TACE の活性化に依存した TNF レセプター-1 のエクストドメインシェディング、及び eIF2 のリン酸化に依存した TNF レセプター-1 の翻訳阻害を誘導していることを明らかにした。

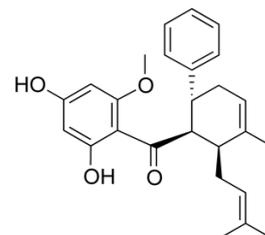


図3 Isopanduratin Aの構造

(3) NF- B シグナル伝達経路に対する -conidrin の作用メカニズム

-Conidrin (図 4) は、植物 *Taxus wallichiana* から単離されたリグナンの一つである。本研究では、-conidrin が A549 細胞において TNF- で誘導される細胞表面 ICAM-1 の発現や ICAM-1 タンパク質の発現を阻害することを見出した。-Conidrin は TNF- で誘導される ICAM-1、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)、E-selectin、cyclooxygenase-2 の mRNA 発現も阻害した。-Conidrin は、RelA の細胞質から核への移行を阻害しなかったが、RelA の ICAM-1 プロモーターへの結合を阻害した。以上の結果から、-conidrin は ICAM-1 プロモーターへの RelA の結合を阻害することによって、ICAM-1 プロモーターからの転写を阻害していることを明らかにした。

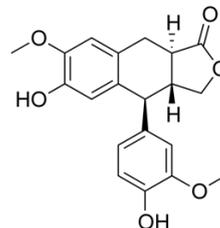


図4 α-Conidrinの構造

(4) NF- B シグナル伝達経路に対する cucurbitacin B の作用メカニズム

Cucurbitacin B (図 5) は、cucurbitane skeleton (9 -methyl-19-norlanosta-5-ene) で特徴づけられる cucurbitacin 類縁体の一つである。本研究では、cucurbitacin B が A549 細胞において TNF- や IL-1 で誘導される ICAM-1 の発現を抑制することを見出した。Cucurbitacin B は TNF- で誘導される RelA の核移行、及び I B のリン酸化を阻害した。Cucurbitacin B は、アダプタータンパク質 (TRADD、RIPK1、TRAF2) の発現量に影響しなかったが、TNF レセプター-1 の発現量を選択的に低下させた。Glutathione、N-acetyl-L-cysteine、L-cysteine は TNF- で誘導される ICAM-1 の発現に対する cucurbitacin B の阻害作用を減弱させたことから、分子内の、-不飽和カルボニル基が cucurbitacin B の阻害活性に重要であることが示唆された。一方、cucurbitacin B は細胞質画分に回収される可溶性アクチン量を減少させた。以上の結果から、cucurbitacin B は TNF- 依存性の NF- B シグナル伝達経路において TNF レセプター-1 の発現量を下方制御していることを明らかにした。

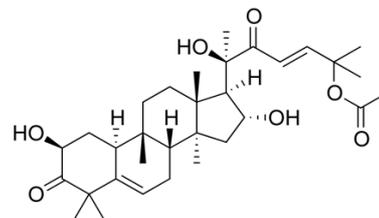


図5 Cucurbitacin Bの構造

(5) ICAM-1 の細胞内輸送や糖鎖修飾に対するウルサン型五環性トリテルペノイドの活性評価

ウルサン型五環性トリテルペノイドである ursolic acid、corosolic acid、asiatic acid は、ICAM-1 の細胞内輸送や糖鎖修飾に作用する。本研究では、ursolic acid、corosolic acid、asiatic acid に加えて、4 種類のウルサン型五環性トリテルペノイドである -boswellic acid (図 6)、uvaol、madecassic acid、3-O-acetyl-11-keto- -boswellic acid の生物活性を評価した。その結果、ウルサン型五環性トリテルペノイドにおいて、細胞表面 ICAM-1 の発現、ICAM-1 の糖鎖

修飾、 β -グルコシダーゼ活性に対する阻害活性は、ヒドロキシ基の数、及びカルボキシル基の有無や位置によって影響されることを見出した。さらに、 β -boswellic acid は、ursolic acid や asiatic acid とは異なる ICAM-1 の糖鎖修飾、及び小胞体マーカー calnexin の細胞内局在を示した。以上の結果から、 β -boswellic acid は、その他のウルサン型五環性トリテルペノイドとは異なる様式で ICAM-1 の糖鎖修飾に作用していることを明らかにした。

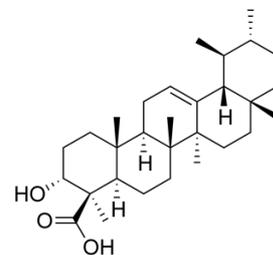


図6 β -Boswellic acidの構造

(6) 低酸素誘導因子の発現亢進に対する allantopyrone A の作用メカニズム

Allantopyrone A (図7) は、植物内生糸状菌 *Allantophomopsis lycopodina* KS-97 が産生する小分子化合物である。これまでに、allantopyrone A が A549 細胞において TNF- α によって誘導される NF- κ B シグナル伝達経路を阻害することや、TNF レセプター-1 複合体コンポーネントに作用することを明らかにした。本研究では、allantopyrone A が HT-1080 細胞において HIF-1

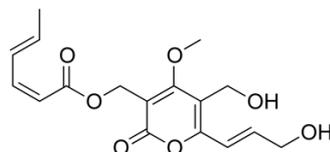


図7 Allantopyrone Aの構造

タンパク質の発現を亢進することを見出した。Allantopyrone A は、HIF-1 mRNA の発現、HIF-1 のプロリンヒドロキシ化を阻害しなかった。一方、allantopyrone A はグローバルなユビキチン化を促進し、キモトリプシン様及びトリプシン様のプロテアソーム活性を低下させることを見出した。一方、プロテアソーム阻害剤 MG-132 とは異なり、allantopyrone A はプロテアソームの酵素活性を直接的に阻害しないことが示唆された。

(7) マウスリンパ腫 BW5147 細胞の IFN- γ 発現における NF- κ B の役割

T-box 転写因子 Eomesodermin (Eomes) は IFN- γ の発現を制御している。本研究では、Eomes を安定的に発現させたマウスリンパ腫 BW5147 細胞を用いて、NF- κ B サブユニット RelA の IFN- γ の転写調節における役割を解析した。BW5147 細胞 Eomes トランスフェクタントをホルボールエステルとカルシウムイオノフォアで刺激すると、Eomes は RelA と nuclear factor of activated T cells c2 (NFATc2) の IFN- γ プロモーターと conserved noncoding sequences (CNS) への結合を促進した。一方、NF- κ B/STAT3 阻害剤 TPCA-1 及び I κ B キナーゼ阻害剤 IKK-16 は IFN- γ 発現を低下させた。さらに、TPCA-1 は、CNS-22 と CNS+30 への RelA の結合、及び CNS+30 への Eomes と NFATc2 の結合を低下させた。これらの結果から、ホルボールエステルとカルシウムイオノフォアの刺激にตอบสนองして、Eomes が IFN- γ プロモーターや CNS への RelA と NFATc2 の結合を促進すること明らかにした。

(8) マウスリンパ腫 EL4 細胞とプライマリーT細胞の IFN- γ 発現における NF- κ B の役割

本研究では、Eomes を安定的に発現させたマウスリンパ腫 EL4 細胞とプライマリーT細胞を用いて、ホルボールエステルとカルシウムイオノフォアで誘導される IFN- γ 発現における NF- κ B の作用を解析した。EL4 細胞 Eomes トランスフェクタントでは、Eomes は IFN- γ 発現と IFN- γ プロモーターへの RelA と NFATc2 の結合を促進した。TPCA-1 と IKK-16 は IFN- γ 発現を低下させなかったが、interleukin-2 (IL-2) 発現を強力に阻害した。このとき、TPCA-1 は IFN- γ プロモーターへの RelA の結合を阻害したが、NFATc2 の結合を阻害しなかった。抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体で活性化したエフェクターCD4⁺及びCD8⁺T細胞では、TPCA-1 と IKK-16 は IL-2 産生を強力に阻害したが、IFN- γ 産生を阻害しなかった。以上の結果から、Eomes を発現させた EL4 細胞やプライマリーエフェクターT細胞においては、ホルボールエステルとカルシウムイオノフォアで誘導される IFN- γ 発現には NF- κ B が必要ではないことが明らかになった。

(9) IFN- γ 発現に対する kujigamberol 類縁体の活性評価

Kujigamberol (図8) は、岩手県久慈市産琥珀から単離された抗アレルギー活性を有する小分子化合物である。これまでに、kujigamberol 及びその類縁体が炎症サイトカインで誘導される細胞接着因子の発現と糖鎖修飾に作用することを明らかにした。本研究では、kujigamberol、及び4種類の構造類縁体 (kujigamberol B, kujiol A (図9), kujigamberoic acid A, spiro lactone dinortriterpenoid) のサイトカイン産生に対する影響を検討した。BW5147 細胞 Eomes トランスフェクタントをホルボールエステルとカルシウムイオノフォアで刺激して IFN- γ と IL-2 を誘導した。Kujigamberol と4種類の構造類縁体は IFN- γ と IL-2 の発現をいずれも阻害したが、それらの中で、kujigamberol と kujiol A の阻害活性が強いことを見出した。

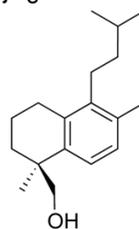


図8 Kujigamberolの構造

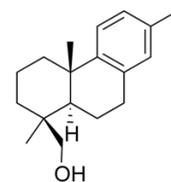


図9 Kujiol Aの構造

(10) リソソーム膜タンパク質の培養細胞における局在

Lysosomal-associated membrane protein 1 (LAMP1) はリソソームや後期エンドソームに局

在している。本研究では、5種類の哺乳動物の培養細胞を用いて lysosomal membrane proteins の細胞内局在を解析した。正常ラット腎由来 NRK 細胞、ヒト肺がん腫 A549 細胞、マウス筋芽 C2C12 細胞と異なり、ゴールデンハムスター腎由来 BHK-21 細胞とチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞では、rat LAMP1-EGFP は特定の細胞質部分に集積し、LysoTracker® Red DND-99 とほとんど共局在しなかった。BHK-21 細胞と CHO-K1 細胞では、内在性 LAMP1 は核周辺領域に集積していた。さらに、BHK-21 細胞では、rat LAMP-DsRed-Monomer は human *trans*-Golgi network protein 2-EGFP と共局在した。以上の結果から、BHK-21 細胞では、LAMP1 はリソソームでなく、*trans*-Golgi network に局在していることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nghia Trong Vo, Eiichi Kusagawa, Kaori Nakano, Chihiro Moriwaki, Yasunobu Miyake, Sayaka Haruyama, Sayuri Fukuhara, Nhan Trung Nguyen, Phu Hoang Dang, Mai Thanh Thi Nguyen, Takao Kataoka	4. 巻 1
2. 論文標題 Biological evaluation of alkyl triphenylphosphonium ostruthin derivatives as potential anti-inflammatory agents targeting the nuclear factor κ B signaling pathway in human lung adenocarcinoma A549 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioChem	6. 最初と最後の頁 107-121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biochem1020010	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 Chihiro Moriwaki, Riho Tanigaki, Yasunobu Miyake, Nghia Trong Vo, Mai Thanh Thi Nguyen, Nhan Trung Nguyen, Truong Nhat Van Do, Hai Xuan Nguyen, Takao Kataoka	4. 巻 1
2. 論文標題 Isopanduratin A inhibits tumor necrosis factor (TNF)- α -induced nuclear factor κ B signaling pathway by promoting extracellular signal-regulated kinase-dependent ectodomain shedding of TNF receptor 1 in human lung adenocarcinoma A549 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioChem	6. 最初と最後の頁 174-189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biochem1030014	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 Yumiko Takaka, Ayaka Nakao, Yasunobu Miyake, Yukina Higashi, Riho Tanigaki, Takao Kataoka	4. 巻 22
2. 論文標題 Small molecule inhibitors targeting nuclear factor κ B activation markedly reduce expression of interleukin-2, but not interferon- γ , induced by phorbol esters and calcium ionophores	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13098
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms222313098	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 Misuzu Harada, Nghia Trong Vo, Ayaka Nakao, Riho Tanigaki, Natsuki Fukuoka, Ai Nishida, Takao Kataoka	4. 巻 225
2. 論文標題 Eomesodermin promotes interaction of RelA and NFATc2 with the Ifng promoter and multiple conserved noncoding sequences across the Ifng locus in mouse lymphoma BW5147 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunology Letters	6. 最初と最後の頁 33-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.imlet.2020.06.008	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 Nghia Trong Vo, Saki Sasaki, Yasunobu Miyake, Nhan Trung Nguyen, Phu Hoang Dang, Mai Thanh Thi Nguyen, Takao Kataoka	4. 巻 890
2. 論文標題 -Conidindrin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 induced by tumor necrosis factor- in human lung adenocarcinoma A549 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 173651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2020.173651	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 上杉 祥太、木村 賢一	4. 巻 92
2. 論文標題 微生物二次代謝産物から見いだした共有結合性化合物の多様な化学生物学的特徴	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 556-562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920556	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 Hisanori Matsubara, Reiji Tanaka, Tatsuya Tateishi, Hideki Yoshida, Masamitsu Yamaguchi, Takao Kataoka	4. 巻 381
2. 論文標題 The human Bcl-2 family member Bcl-rambo and voltage-dependent anion channels manifest a genetic interaction in Drosophila and cooperatively promote the activation of effector caspases in human cultured cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 223-234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2019.05.015	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 Kosuke Baba, Sara Kuwada, Ayaka Nakao, Xuebing Li, Naoaki Okuda, Ai Nishida, Satoshi Mitsuda, Natsuki Fukuoka, Hideaki Kakeya, Takao Kataoka	4. 巻 153
2. 論文標題 Different localization of lysosomal-associated membrane protein 1 (LAMP1) in mammalian cultured cell lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 199-213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-019-01842-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 Ken-ichi Kimura	4. 巻 72
2. 論文標題 Studies of novel bioprobes isolated from rare natural sources using mutant yeasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 579-589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-019-0189-5	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 Honoka Takahashi, Nozomu Shimoda, Hiroyuki Koshino, Ken-ichi Kimura	4. 巻 83
2. 論文標題 Kujigamberoic acid A, a carboxylic acid derivative of kujigamberol, has potent inhibitory activity against the degranulation of RBL-2H3 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1193-1196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1597616	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 Honoka Takahashi, Hiroyuki Koshino, Miku Maruyama, Hisao Shinden, Ken-ichi Kimura	4. 巻 83
2. 論文標題 A novel Ca ²⁺ -signal transduction inhibitor, kujigamberol C, isolated from kuji amber	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1630-1634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1611410	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14件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 草川 鋭一、中野 香織、三宅 靖延、片岡 孝夫
2. 発表標題 Cucurbitacin BはTNF- α で誘導されるNF- κ Bシグナル伝達経路を阻害する
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度（令和4年度）大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口 梨夏子、谷垣 里穂、YARANGSEE Waraluk、東 幸奈、木村 賢一、片岡 孝夫
2. 発表標題 Kujigamberolとその構造類縁体はIFN- γ とIL-2の発現を阻害する
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度（令和4年度）大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥田 千遥、上田 悠斗、武田 賢治、塩野 義人、木村 賢一、片岡 孝夫
2. 発表標題 Allantopyrone Aはヒト繊維肉腫HT-1080細胞においてプロテアソーム活性を阻害することによってHF-1 タンパク質を安定化する
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度（令和4年度）大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuka Miura, Yui Kudo, Hiroyuki Koshino, Takao Kataoka, Motoko Ohnishi, Ken-ichi Kimura
2. 発表標題 The relationship between PPM1A activation activity and the inhibition activity of degranulation in RBL-2H3 cells
3. 学会等名 Pacifichem 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片岡 孝夫
2. 発表標題 炎症性サイトカインの細胞応答を制御する天然物の作用メカニズム
3. 学会等名 日本農芸化学会東北支部第155回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村 賢一
2. 発表標題 ケミカルバイオロジーによる震災復興と地方創生への挑戦!!
3. 学会等名 日本農芸化学会東北支部第155回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 裕美子、中尾 彩香、三宅 靖延、谷垣 里穂、東 幸奈、片岡 孝夫
2. 発表標題 転写因子Eomesoderminで促進されるIFN- γ 発現におけるNF- κ B経路の役割
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度（令和3年度）大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野 香織、佐々木 咲季、片岡 孝夫
2. 発表標題 ICAM-1の糖鎖修飾と細胞内輸送に対するウルサン型五環性トリテルペノイドの作用機序の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度（令和3年度）大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森脇 千紘、谷垣 里穂、三宅 靖延、VO Trong Nghia、NGUYEN Thi Thanh Mai、NGUYEN Trung Nhan、DO Van Nhat Truong、NGUYEN Xuan Hai、片岡 孝夫
2. 発表標題 Isopanduratin AはTNFレセプター1のエクトドメインシェディングを誘導することによってTNF- α 誘導性のNF- κ Bシグナル伝達経路を阻害する
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度（令和3年度）大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木瑞季、井上奈々、Menor-Salvan CESAR、越野広雪、木村賢一
2. 発表標題 ドイツ産琥珀と久慈産琥珀の生物活性物質の構造と活性の比較研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度（令和3年度）大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦 悠花、松尾 洋孝、中島 琢自、片岡 孝夫、大西 素子、木村 賢一
2. 発表標題 琥珀と微生物由来の生物活性物質のPPM1A活性化作用とRBL-2H3細胞での脱顆粒抑制活性との関連性
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 馬場 康輔、佐々木 咲季、片岡 孝夫
2. 発表標題 小胞体の形態やストレス応答に対する五環性トリテルペノイド類の作用機序の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度（令和2年度）大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中尾 彩香、原田 美鈴、東 幸奈、谷垣 里穂、片岡 孝夫
2. 発表標題 T-boxファミリー転写因子EomesoderminによるIFN- 遺伝子の発現調節機構の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度（令和2年度）大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三浦 悠花、野呂 葵、 越野 広雪、片岡 孝夫、大西 素子、木村 賢一
2. 発表標題 久慈産琥珀に含まれるPPM1A活性化物質の構造とその機能
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	木村 賢一 (KEN-ICHI KIMURA) (30344625)	岩手大学・農学部・教授 (11201)	

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