

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390001

研究課題名（和文）海洋生物由来の機能性天然分子の開発と創薬への利用

研究課題名（英文）Research and development of bioactive marine natural products

研究代表者

小林 淳一 (KOBAYASHI JUN' ICHI)

北海道大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：90221241

研究成果の概要（和文）：

沖縄で採取した海洋生物より、抗マラリアおよび抗トリパノソーマ活性を示すマンザミンアルカロイド、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示すピリジニウムアルカロイド、チロシンキナーゼ阻害活性を示すテルペノイドキノン、殺細胞活性を示すピリジンアルカロイド、 β -カルボリンアルカロイド、ブロモチロシンアルカロイド、マクロライドおよびセスキテルペン、抗菌活性を示すブロモピロールアルカロイド、ブロモチロシンアルカロイドおよびトリテルペンを単離し構造を明らかにした。また、以前に当研究室で渦鞭毛藻より単離した殺細胞活性を示すマクロライドの絶対立体配置を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Investigation of extracts of an Okinawan marine organisms (sponge, tunicate, and dinoflagellate etc.) resulted in the isolation of new manzamine alkaloids exhibiting antimalarial and antitrypanosomal activities, new pyridinium alkaloids exhibiting acetylcholine esterase inhibitory activity, and new terpenoid quinones exhibiting tyrosine kinase inhibitory activity. In addition, many new compounds that show cytotoxic activity (pyridine alkaloids, beta-carboline alkaloids, bromotyrosine alkaloids, a macrolide, and sesquiterpenoids) and anti-microbial activity (bromopyrrole alkaloids, bromotyrosine alkaloids, triterpenoids) were isolated from the marine organisms. The absolute stereochemistries of known cytotoxic macrolides, previously isolated from dinoflagellate by our group, were also elucidated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2009年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2010年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：機能性天然分子、海洋天然物、分子標的、天然物ライブラリー、海洋生物

1. 研究開始当初の背景

(1) わが国をはじめ欧米諸国では高齢化社会を迎えつつあり、癌や骨粗しょう症、アル

ツハイマー病や認知症などに対して有効な薬剤の開発が早急に求められている。一方、癌などの分子標的に特異的に作用する薬剤

(分子標的治療薬)の開発は、従来の化学療法との併用による作用増強(相乗、相加作用)、特異的な作用機序による毒性の軽減、患者のQOLの改善などが期待され、世界中で活発に研究が展開されているが、実用化に至っている分子標的治療薬は例が少ない。

(2)近年、重症急性呼吸器症候群(SARS)や鳥インフルエンザ等の新興感染症が、アジア地域を発端として相次いで発生し、アジア地域の人々の生活や経済に対して深刻な影響を与えている他、エイズ、マラリア、結核、B型およびC型肝炎ウイルスなどの感染者数は依然として多く、耐性ウイルスの出現も問題となっている。また、エボラ、デング、西ナイル等のウイルスは依然として脅威であり、地球温暖化とともにこれら感染症に対する社会不安が増大している。

2. 研究の目的

(1)研究代表者らが、海洋生物より単離している新規骨格をもつ天然物ライブラリー(>1,000新規化合物)に加えて、同時に単離された関連化合物ライブラリー(2,000~3,000化合物)について、癌、骨粗しょう症、アルツハイマー病の分子標的(PTK、V-ATPアーゼ、AchEなど)や、HIVや肝炎ウイルス等の感染症の原因微生物に対する活性を評価する。

(2)活性の認められた天然物質について構造活性相関の検討や、分子標的タンパク質とのドッキングスタディ等を通じてより優れた化合物の分子設計を行い、上記疾患の治療に有効な新たな機能性天然分子を開発する。

(3)新たに採取した生物資源についても同様のスクリーニングを行い、新たな天然物ライブラリーの開拓を並行して行う。

3. 研究の方法

(1)新しい天然物ライブラリーの開拓

①天然物ライブラリーを拡張するために、海洋生物(海綿、ホヤ類、海洋由来真菌、渦鞭毛藻など)の採取を行う。

②採取した微生物(渦鞭毛藻、真菌類など)については、藻体や菌株の分離、培養を行う。

③採取および培養により得られた生物の抽出物について、上記の分子標的に対する阻害活性を指標にスクリーニングを行い、活性の認められた抽出物についてはHPLC等を用いて活性成分を分離する。

④得られた活性成分について、NMR、MS等を中心とした分光学的手法により構造解析並びに立体化学の解析を行う。また、結晶化に成功した場合にはX線結晶構造解析を行う

⑤活性成分の立体化学解析において必要な場合には分解反応を行い、分解生成物の光学活性体を合成し、天然物と比較することにより絶対立体配置を特定する。

⑥構造が確定した活性成分について、PTK、V-ATPアーゼ、AchEなどの機能性タンパク質に対する詳細な活性評価を行う。

(2)保有している天然物ライブラリーの活用
①研究代表者らが保存している新規骨格をもつ天然物ライブラリー(>1,000化合物)に加えて、同時に単離された関連化合物ライブラリー(2,000~3,000化合物)について、PTK、V-ATPアーゼ、AchEなどの機能性タンパク質に対する阻害活性を指標にスクリーニングを行う。

②上記天然物ライブラリーについて、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)を用いた血管新生阻害作用、およびマウス混合リンパ球を用いた免疫抑制作用についてもスクリーニングを行い、活性が認められた化合物については、分子標的の系統的な検索を行い、分子標的を特定する。

③活性が認められた天然物質について種々の誘導体を調製し、構造活性相関を検討する。
④顕著な活性が認められた誘導体あるいは天然物質(以下、天然リガンドと略称)について、上記の分子標的に対するin vitroでの詳細な活性評価を行う。

⑤天然リガンドについて、蛍光ラベルおよびフォトアフィニティーラベル体等の標識化合物を調製し、標的タンパク質との結合部位の特定を行う。

⑥天然リガンドが分子標的タンパク質と共有結合することが予想される場合は、トリプシンなどの酵素加水分解により得られたペプチドセグメントについてTOFMS/MS等を測定することにより、天然リガンドとの結合に関与するアミノ酸残基を含むペプチドセグメントを特定する。

⑦出芽酵母等を用いて、特定されたペプチドセグメントに含まれるアミノ酸の点変異株を調製し、天然リガンドの作用を調べることにより、分子標的タンパク質上の結合アミノ酸の位置を特定する。

⑧分子標的タンパク質と天然リガンドとの結合体(複合体)の結晶を作製し、X線結晶解析、あるいは播磨理研との共同研究によりSPring8による複合体の3次元構造解析を行う。

⑨癌研究所の協力を得て、得られた天然リガンドのうちPTK等を分子標的とする化合物について、各種ヒト腫瘍パネルに対するin vitro、in vivoでの活性評価を行う。

⑩理研、筑波大との共同研究で、得られた天然リガンドのうちV-ATPアーゼを分子標的とする化合物について、in vitro、in vivoでの活性評価を行う。

⑪千葉大学真菌医学研究センターの協力を得て、得られた天然リガンドのうち、抗菌活性を示した化合物について、作用機構の解明を行うとともに、in vivoでの活性評価を行

う。

⑫国立感染症研究所の協力を得て、得られた天然リガンドのうち HIV や肝炎ウイルスに対して活性を示した化合物について、作用機構の解明を行うとともに、in vivo での活性評価を行う。

⑬当大学の遺伝子病制御研究所の協力を得て、得られた天然リガンドのうち、免疫抑制作用を示した化合物について、作用機構の解明を行うとともに、in vivo での活性評価を行う。

⑭得られた天然リガンドについて、分子プローブとして利用するためにビオチン化、蛍光ラベル、アフィニティーラベル等標識化合物を合成し、これらを用いて標的タンパク質の結合部位を特定する。

4. 研究成果

本研究では、研究代表者が保持している、特異な構造を有する海洋生物由来の天然物ライブラリーに加え、新たに海洋生物（海綿、ホヤ、海洋由来真菌、渦鞭毛藻など）より新規な骨格を有する天然物を見出し、これらの海洋天然物を用いて癌、骨粗しょう症、アルツハイマー病、HIV や肝炎ウイルス等の感染症の治療に有効な新たな機能性天然分子の開発と創薬への利用を目的に研究を行った結果、以下の成果を得た。

(1) *Amphimedon* 属の海綿より、抗マラリアおよび抗トリパノソーマ活性を示す新規マンザミンアルカロイドの zamamidine A-C、殺細胞活性を示す新規ピリジナルカロイドの nakinadine B-F および pyrinodemin E を単離した。

(2) *Agelas* 属の海綿より抗菌活性を示す新規プロモピロールアルカロイドのナゲラミド K-P、ムカナジン E-F、ベンゾセプトリン C を単離した。

(3) Spongiidae 科の海綿よりチロシンキナーゼ阻害活性を示す新規テルペノイドキノンのナキジキノン G-R を単離した。

(4) Verongida 目の海綿より抗菌活性を示す新規プロモチロシンアルカロイドのチロケラジン B を単離した。

(5) *Plakortis* 属の海綿よりアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示す新規ピリジニウムアルカロイドのプラティシジン A-C を単離した。

(6) *Amphidinium* 属の渦鞭毛藻より殺細胞活性を示す新規マクロライドの amphidinolide C3 を単離した。

(7) *Eudistoma* 属のホヤより殺細胞活性を示す新規 β -カルボリンアルカロイドの Eudistomidins G および J を単離した。

(8) *Pseudoceratina* 属の海綿より殺細胞活性を示す新規プロモチロシンアルカロイドの ceratinadins A および B を単離した。

(9) *Hyrtios* 属の海綿より抗菌活性を示す新規アルカロイドの hyrtioseragine A および B を単離した。

(10) *Halichondria* 属の海綿より殺細胞活性を示す新規セスキテルペンの halichonadin G および I を単離した。

(11) *Suberites* 属の海綿より抗菌活性を示す新規アルカロイドの nakijinamine C-E を単離した。

(12) *Rhabdastrella* 属の海綿より抗菌活性を示す新規トリテルペンの stelliferin L および N を単離した。

(13) 以前に当研究室で *Amphidinium* 属の渦鞭毛藻より単離した殺細胞活性を示すマクロライドの amphidinolide Q および amphidinolactone A の絶対立体配置を、分光学的手法および合成化学的手法により明らかにした。

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 28 件)

1. Kura, K.; Kubota, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Pyrinodemins E and F, new 3-alkylpyridine alkaloids from sponge *Amphimedon* sp." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 267-270, DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.11.020. (査読有)

2. Takahashi, Y.; Inuma, Y.; Kubota, T.; Tsuda, M.; Sekiguchi, M.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Hyrtioseragamines A and B, new alkaloids from the sponge *Hyrtios* species" *Org. Lett.* **2011**, *13*, 628-631, DOI: 10.1021/ol102867x. (査読有)

3. Suto, S.; Tanaka, N.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Halichonadins G-J, new sesquiterpenoids from a sponge *Halichondria* sp." *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3470-3473, DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.04.105. (査読有)

4. Takahashi, Y.; Kubota, T.; Shibazaki, A.; Gono, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Nakijinamines C-E, new heteroaromatic alkaloids from the sponge *Suberites* species" *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3016-3019, DOI: 10.1021/ol2008473. (査読有)

5. Tanaka, N.; Momose, R.; Shibazaki, A.; Gono, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Stelliferins J-N, isomalabaricane-type triterpenoids from Okinawan marine sponge *Rhabdastrella* cf. *globostellata*" *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6689-6696, DOI: 10.1016/j.tet.2011.04.095. (査読有)

6. Suzuki, T.; Kubota, T.; Kobayashi, J. "Eudistomidins H-K, new b-carboline alkaloids from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus*" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*,

- 4220-4223, DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.05.072. (査読有)
7. Kubota, T.; Ishiguro, Y.; Yamamoto, S.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Platisidines A-C, N-methyl pyridinium alkaloids from an Okinawan marine sponge of *Plakortis* species" *Heterocycles* **2010**, *80*, 1407-1412, DOI: 10.3987/COM-09-S(S)131. (査読有)
8. Takahashi, Y.; Ushio, M.; Kubota, T.; Yamamoto, S.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Nakijiquinones J-R, sesquiterpenoid quinones from Okinawan marine sponges" *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 467-471, DOI: 10.1021/np900470e. (査読有)
9. Kubota, T.; Suzuki, A.; Yamada, M.; Baba, S.; Kobayashi, J. "Amphidinolide C3, a new cytotoxic 25-membered macrolide from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp." *Heterocycles* **2010**, *82*, 333-338, DOI: 10.3987/COM-10-S(E)3. (査読有)
10. Ishiguro, Y.; Kubota, T.; Fromont, J.; Shiro, M.; Kobayashi, J. "Untenolide A, a new polyketide from an Okinawan marine sponge *Plakortis* sp." *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4023-4026, DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.05.085. (査読有)
11. Takahashi, Y.; Ishiyama, H.; Kubota, T.; Kobayashi, J. "Eudistomidin G, a new b-carboline alkaloid from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus* and structure revision of eudistomidin B" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4100-4103, DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.05.071. (査読有)
12. Kon, Y.; Kubota, T.; Shibazaki, A.; Gono, T.; Kobayashi, J. "Ceratinadins A-C, new bromotyrosine alkaloids from an Okinawan marine sponge *Pseudoceratina* sp." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4569-4572, DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.06.015. (査読有)
13. Takahashi, Y.; Kubota, T.; Kobayashi, J. "Nakijiquinones E and F, new dimeric sesquiterpenoid quinones from marine sponge" *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2185-2188, DOI: 10.1016/j.bmc.2008.10.080. (査読有)
14. Takahashi, Y.; Kubota, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Zamamidines A & B, new manzamine alkaloids from sponge *Amphimedon* species" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 21-24, DOI: 10.1021/ol802251q. (査読有)
15. Hangyou, M.; Ishiyama, H.; Takahashi, Y.; Kubota, T.; Kobayashi, J. "Total synthesis of amphidinolactone A and its absolute configuration" *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1475-1477, DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.01.065. (査読有)
16. Yamada, M.; Takahashi, Y.; Kubota, T.; Fromont, J.; Ishiyama, A.; Otoguro, K.; Yamada, H.; Omura, S.; Kobayashi, J. "Zamamidine C, 3,4-dihydro-6-hydroxy-10,11-epoxymanzamine A, and 3,4-dihydromanzamine J N-oxide, new manzamine alkaloids from sponge *Amphimedon* sp." *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2313-2317, DOI: 10.1016/j.tet.2009.01.032. (査読有)
17. Mukai, H.; Kubota, T.; Aoyama, K.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Tyrokeradines A and B, new bromotyrosine alkaloids with an imidazolyl-quinolinone moiety from a Verongid sponge" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1337-1339, DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.01.056. (査読有)
18. Yasuda, T.; Araki, A.; Kubota, T.; Ito, J.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Bromopyrrole alkaloids from marine sponges of the genus *Agelas*" *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 488-491, DOI: 10.1021/np800645q. (査読有)
19. Fürstner, A.; Flüge, S.; Larionov, O.; Takahashi, Y.; Kubota, T.; Kobayashi, J. "Total synthesis and biological evaluation of amphidinolide V and analogues" *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4011-4029, DOI: 10.1002/chem.200802068. (査読有)
20. Araki, A.; Kubota, T.; Aoyama, K.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Nagelamides Q and R, novel dimeric bromopyrrole alkaloids from sponges *Agelas* sp." *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1785-1788, DOI: 10.1021/ol900328c. (査読有)
21. Ishiguro, Y.; Kubota, T.; Ishiuchi, K.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Plakoridine C, a novel piperidine alkaloid from an Okinawan marine sponge *Plakortis* sp." *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3202-3204, DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.01.135. (査読有)
22. Ishiyama, H.; Nakajima, H.; Nakata, H.; Kobayashi, J. "Synthesis of hybrid analogues of caffeine and eudistomin D and its affinity for adenosine receptors" *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4280-4284, DOI: 10.1016/j.bmc.2009.05.036. (査読有)
23. Hangyou, M.; Ishiyama, H.; Takahashi, Y.; Kobayashi, J. "Total synthesis of amphidinolide Q" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5046-5049, DOI: 10.1021/ol902026f. (査読有)
24. Kubota, T.; Araki, A.; Yasuda, T.; Tsuda, M.; Fromont, J.; Aoyama, K.; Mikami, Y.; Wälchli, M. R.; Kobayashi, J. "Benzosceptrin C, a new dimeric bromopyrrole alkaloid from sponge *Agelas* sp." *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7268-7270, DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.10.017. (査読有)
25. Kubota, T.; Kon, Y.; Kobayashi, J. "Xestosaprol C, a new pentacyclic hydroquinone sulfate from a marine sponge *Xestospongia sapra*" *Heterocycles* **2008**, *76*, 1571-1575, DOI: 10.3987/COM-08-S(N)122. (査読有)

26. Takahashi, Y.; Kubota, T.; Fukushi, E.; Kawabata, J.; Kobayashi, J. "Absolute stereochemistry of amphidinolide Q" *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3709-3711, DOI: 10.1021/ol8013123. (査読有)
27. Takahashi, Y.; Kubota, T.; Ito, J.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. "Nakijiquinones G-I, new sesquiterpenoid quinones from marine sponge" *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7561-7564, DOI: 10.1016/j.bmc.2008.07.028. (査読有)
28. Kubota, T.; Araki, A.; Ito, J.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Nagelamides M and N, new bromopyrrole alkaloids from sponge *Agelas* species" *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10810-10813, DOI: 10.1016/j.tet.2008.09.039. (査読有)

[学会発表] (計 23 件)

- 久保田高明 (小林淳一), 沖縄産ホヤ *Eudistoma glaucus*由来の新規 β -カルボリンアルカロイドEudistomidin H-Kの構造, 日本薬学会第132年会, 2012年3月30日, 北海道大学 (札幌市)
- 須藤翔平 (小林淳一), 沖縄産*Halichondria*属海綿より単離した新規セスキテルペノイドの構造, 日本薬学会北海道支部第137回例会, 2011年12月3日, 北海道大学学術交流会館 (札幌市)
- 久保田高明 (小林淳一), 特異な構造を有する天然物の探索ならびに生合成研究, 若手研究者のための有機化学札幌セミナー2011(招待講演), 2011年11月28日, 北海道大学大学院農学研究院 (札幌市)
- 百瀬嶺 (小林淳一), 沖縄産*Jaspis*属海綿由来の新規トリテルペノイドstelliferin H-Lの構造, 日本生薬学会北海道支部第35回例会, 2011年5月21日, 札幌コンベンションセンター (北海道)
- 久保田高明 (小林淳一), 沖縄産*Plakortis*属海綿由来の新規ポリケタイドUntenolide Aの構造, 日本薬学会第131年会, 2011年3月31日, ツインメッセ静岡 (静岡県)
- 田中直伸 (小林淳一), 沖縄産海綿*Jaspis stellifera*より単離した新規テルペノイドの構造, 日本薬学会第131年会, 2011年3月28日, ツインメッセ静岡 (静岡県)
- 石山玄明 (小林淳一), Total Synthesis of Amphidinolide Q, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010年12月18日, Hilton Hawaiian Village (USA)
- 石山玄明 (小林淳一), 渦鞭毛藻由来の12員環マクロリド・Amphidinolide Qの全合成, 第52回天然有機化合物討論会, 2010年9月29日, グランシップ 静岡県コンベンションアーツセンター (静岡県)
- 久保田高明 (小林淳一), 沖縄産海綿由来の新規プロモチロシナルカロイド

- Ceratinadin A-Cの構造, 日本生薬学会第57回年会, 2010年9月26日, パークウエストン ホテル&ウエディング (徳島県)
- 萩行正博 (小林淳一), 渦鞭毛藻由来マクロリド・Amphidinolactone Aの全合成と立体化学の解明, 日本薬学会第129年会, 2009年3月26日-28日, 国立京都国際会館 (京都府)
 - 久保田高明 (小林淳一), 沖縄産海綿由来の新規プロモチロシナルカロイドTyrokeradine AおよびBの構造, 日本薬学会第129年会, 2009年3月26-28日, 国立京都国際会館 (京都府)
 - 荒木敦 (小林淳一), 沖縄産*Agelas*属海綿より単離した新規プロモピロールアルカロイドの構造, 第17回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2008年11月13日-14日, 九州大学医学部 百年講堂 (福岡市)
 - 久保田高明 (小林淳一), Structures and activities of new terpenoid quinones from Okinawan sponges, 第67回日本癌学会学術総会, 2008年10月28日-30日, 名古屋国際会議場 (愛知県)
 - 荒木敦 (小林淳一), 沖縄産海綿由来の新規プロモピロールアルカロイドの構造, 第50回天然有機化合物討論会, 2008年9月30日, 福岡国際会議場 (福岡県)
 - 高橋洋平 (小林淳一), 沖縄産海綿より単離したnakijiquinone/metachromin類の構造と生物活性, 第50回天然有機化合物討論会, 2008年9月30日, 福岡国際会議場 (福岡県)
 - 小林淳一, Chemistry and biology of bioactive natural products from marine and other sources, 7th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF, 2008年8月3-8日, Athens convention bureau (Greece)
 - 久保田高明 (小林淳一), 沖縄産海綿より単離した新規テルペノイドキノン類の構造と活性, 第12回日本がん分子標的治療研究会総会, 2008年6月26日-27日, 学術総合センター (東京都)
 - 小林淳一, Bioactive metabolites from dinoflagellate *Amphidinium* sp., Natural Products Discovery and Production II: Celebrating the Successes of Traditional and Novel Culture Sources. Engineering Conference International, 2008年6月22-26日, Whistler (Canada)
 - 小林淳一, Chemistry and biology of Okinawan marine natural products, IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, 2008年6月13-18日, Delta Prince Edward Hotel (Canada)
 - 小林淳一, アデノシン受容体に特異的に作用する機能性分子の探索, 日本ケミカルバイオロジー研究会第3回年会, 2008年5月19-20日, 学術総合センター (東京都)
 - 萩行正博 (小林淳一), Amphidinolactone

A の立体化学解明を目指した合成研究, 日本生薬学会北海道支部第32回例会, 2008年5月10日, 札幌コンベンションセンター (北海道)

22. 今祐司 (小林淳一), 海綿 *Xestospongia* sp. 由来の Xestoquinone 関連化合物の構造, 日本生薬学会北海道支部第32回例会, 2008年5月10日, 札幌コンベンションセンター (北海道)

23. 石黒悠一郎 (小林淳一), 海綿 *Plakortis* sp. の Manzamenone 関連化合物の構造, 日本生薬学会北海道支部第32回例会, 2008年5月10日, 札幌コンベンションセンター (北海道)

〔図書〕 (計 1 件)

1. Kobayashi, J.; Kubota, T. "Bioactive metabolites from marine dinoflagellates" In *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology*; Mander, L., Lui, H.-W., Eds.; Elsevier Science: Oxford, **2010**, Vol. 2, 263-325.

〔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 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/tennen/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 淳一 (KOBAYASHI JUN' ICHI)
北海道大学・大学院薬学研究院・教授
研究者番号 : 90221241

(2) 研究分担者

久保田 高明 (KUBOTA TAKAAKI)
北海道大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号 : 60399954

石山 玄明 (ISHIYAMA HARUAKI)
北海道大学・大学院薬学研究院・助教
研究者番号 : 70333622

(3) 連携研究者
なし