

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 28 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590025

研究課題名（和文） DNA結合性高機能インドールアルカロイドおよびキノロン類の合成とその抗腫瘍活性

研究課題名（英文） Synthesis of Highly-Functional DNA Binding Indole Alkaloids and Quinolones and Their Antitumor Activity

研究代表者

小中原 猛雄 (KONAKAHARA TAKEO)

東京理科大学・理工学部工業化学科・教授

研究者番号：80084333

研究成果の概要（和文）：一連のβ-カルボリン誘導体を合成してその抗腫瘍活性をHeLa S-3細胞で調べ、実用レベルの高い活性を示す誘導体の開発にはじめて成功した。この化合物はα-チューブリンに作用して、アポトーシスを誘導する新型の抗腫瘍剤である。また、鈴木-宮浦カップリング反応を用いる簡便で高効率なエリプチシンの新規合成法の開発に成功し、さらに、新規抗腫瘍剤の骨格として期待されるピリジン、ピリミジン、ピロールおよびキノロン環の新規構築法の開発にも成功した。

研究成果の概要（英文）：We have succeeded to develop a series of new β-carboline derivatives, which shows practically-potent antitumor activity for HeLa S-3 cell line. This compound is a new type of an antitumor agent to induce apoptosis via interaction with α-tubulin. In addition, we have succeeded to develop a new and effective synthetic method for the synthesis of ellipticine using Suzuki-Miyaura coupling reaction, and to develop new methods for construction of pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyridone, and quinolone rings, which are expected as frameworks for a new type of antitumor agents.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

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：抗腫瘍剤、β-カルボリン、エリプチシン、ピリジン、ピリミジン、アポトーシス、ヘテロ環、フルオラス

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 背景：エリプチシンやβ-カルボリンはインドールアルカロイドの一種であり、インターカレータとしてDNAと強い相互作用をもつほか、トポイソメラーゼ I（およびII）またはCDKを阻害し、抗腫瘍活性を示す。したがって、これらの化合物は酵素およびDNAを認識する優れた分子素子とし

て機能する可能性が大きく、多くの研究例があり、新しい抗がん剤として期待されている。

(2) 動機：これまでに我々が開発した、有機低分子化合物のDNAとの相互作用力を評価する方法と複素環化合物の合成技術を適用すると、抗腫瘍剤や「抗がん剤」として適用可能なenzyme-targeting機能とDNA-

targetting機能をあわせもつ分子の創製が可能と考えられる。

## 2. 研究の目的

### (1) インドールアルカロイド系 DNA 結合分子の開発およびその結合能と構造の関係

酵素結合性と DNA 結合性をあわせもつインドールアルカロイドを基本骨格とし、その誘導体に DNA 修飾能を付与した新しい DNA-targetting 分子 (高機能性ドラッグ) を開発する。これは  $\beta$ -カルボリン、エリプチシンで代表されるインドールアルカロイド骨格に種々の置換基を導入して、構造活性相関を検討することにより達成される。ここでは、まずこれらの化合物を簡便に合成する液相法を開発し、さらにこの方法を固相法およびフルオラス法に拡張して、その自動合成への可能性を探索する。一連の研究の中で、置換基の導入位置、種類および大きさが酵素や DNA への結合性、強いては抗腫瘍活性、抗がん活性に与える影響を明らかにする。

### (2) ピリドン、キノリジノン、ナフチリジン系新規 DNA 結合分子の開発とその結合能

ピリドン誘導体のうち、特にペルフルオロアルキル置換キノリジノン誘導体や 1,6-ナフチリジン誘導体にも、抗腫瘍活性や DNA 結合性があることが最近明らかにされた。したがって、これらの骨格やその類縁体であるピリジン、ピリミジン、ピロール骨格も DNA 分子認識素子として可能性が大きい。そこで、これらの骨格を組み込んだ DNA-targetting 分子の開発を行い、その DNA 結合様式・結合能を明らかにするとともにその抗腫瘍活性を評価する。

## 3. 研究の方法

研究代表者 (小中原) は研究全体を総括する。各化合物の合成を小中原と研究分担者 (坂井、中池、Kiran) が分担し、アッセイを小中原および池田が分担する。

### (1) 合成計画 (小中原・坂井・Kiran・中池)

① 新規インドールアルカロイド誘導体の液相合成法の開発 (小中原・Kiran・中池担当)

先に申請者が報告した方法 (*Heterocycles*, 1998, 48(12), 2477-2480) に従い合成した  $\beta$ -カルボリン-3-カルボン酸エステルを鍵化合物として、種々の  $\beta$ -カルボリン誘導体を合成する。分子長軸方向、または分子短軸方向にそれぞれテザー置換基をもつ  $\beta$ -カルボリン誘導体の各置換基が及ぼす抗腫瘍活性、DNA 結合性、メチル化反応におけるグループおよび配列選択性への影響を調べる。同様に、インドールを出発原料にして、エリプチシン類縁体 (5-カルボン酸エステル) を合成し、 $\beta$ -カルボリン誘導体と同様に置換基効果を明らかにする。また、

鈴木-宮浦カップリング反応を用いるエリプチシンの新規合成法を開発を併せて行う。さらに、グルコーストランスポーターによるがん細胞特異性を付与するために、 $\beta$ -カルボリン、エリプチシンの配糖体を合成し、その抗腫瘍活性を明らかにする。

② ピリドンおよびキノロン骨格を有する新規 DNA 結合分子合成法の開発 (小中原・坂井・中池)

申請者らの開発した、各種複素環化合物のビルディングブロック (*Org. Lett.*, 2005, 7, 4705-4708; *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 1261-1265) を鍵化合物とし、ピリジン、ピリミジンおよびキノリン骨格の新規構築法を開発する。これらの化合物はインドールアルカロイド誘導体と同様に抗腫瘍活性をもつこれまででない新規ドラッグのシーズとして期待される。

③ 固相およびフルオラス合成法によるインドールアルカロイド誘導体合成法の開発 (小中原・Kiran・中池)

上記(i)の合成法では、ステップ数が長く、有機溶媒に不溶のピリジニウム塩を用いるため、取扱が困難である。そこで、ここでは液相法で開発したこれらの化合物の合成法を固相法およびフルオラス法に拡張する。

### (2) DNA-ドラッグ複合体の構造解析と機能の評価 (小中原・池田)

DNA 一軸配向膜を用いる偏光分光法を用いて、ドラッグの DNA 結合様式を、水晶発振子マイクロバランス (QCM) 法を用いて DNA 結合定数を測定する。抗腫瘍活性の評価は Sarcoma 180、HeLa S3、L1210 等の細胞を用いて MTT 法で行い、さらにアフィニティ/MALDI/TOF 法により作用タンパクの同定を行うとともに、作用機構を分子生物学的に明らかにする。

### (3) DNA 結合性高機能アルキル化剤 (DNA-targeting Alkylation Molecule) による DNA のメチル化 (小中原・池田)

上記合成計画で合成した DNA-targetting アルキル化剤を用いて、種々の配列を持つ DNA のメチル化を行い、その反応のグループ選択性、linker 部の長さがこの選択性に与える影響を調べ、最適のメチル化能を持つドラッグを創製する。

## 4. 研究成果

### (1) インドールアルカロイド系 DNA 結合分子の開発とその抗腫瘍活性および作用機構

これまでに我々が開発した方法に従って、50 種類以上の 6-, 8-, または 6, 8-置換 3-アミノ- $\beta$ -カルボリン誘導体を 7~8 段階の反応で合成し、その構造活性相関を調べた。その結果、8-メチルアミノ-3-(3-フェノキシ

ベンジル)アミノ-β-カルボリンが、3-(3-フェノキシベンジル)アミノ-β-カルボリンと同様に優れた抗腫瘍活性を示すことが明らかになった(IC<sub>50</sub> 0.032 μM; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 3506-3515)。また、これらの化合物はヒト子宮頸がん細胞 HeLa S3 において G2/M 期停止を介してアポトーシスを誘導することが蛍光顕微鏡観察によるクロマチンの断片化、DNA ラダーの観察、FACS 解析結果から推定された(*Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*(2), 636 - 646)。また、β-カルボリンがアポトーシスを誘導する機構を分子生物学的に検討した結果、α-チューブリンに作用していることがアフィニティクロマトグラフィー、TOF-MS、m-RNA の発現量の観察結果より推定された(*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *46*(2), 636 - 646)。α-チューブリンに作用する薬剤の報告例はこれまでになく、新しいタイプの抗腫瘍剤の開発につながると期待される。そこで、アポトーシス経路の解明とこの化合物によるα-チューブリンの認識部位の確定を行った。その結果、この化合物は、M 期細胞周期停止、DNA 損傷誘起、アポトーシス抑制因子 Survivin の発現抑制、アポトーシス実行因子 caspase-3 の活性化を経由してアポトーシスを引き起こしていることが示唆された。また、α6-tubulin のプロモーターデレクションアッセイを行い、この化合物がα6-tubulin の転写を抑制していることが示唆された。

一方、がん細胞に特異的に発現するとされるグルコーストランスポーターによるがん細胞特異性をβ-カルボリンおよびエリプチシン分子に付与する目的で、グルコースの導入を試み、その前駆体の合成に成功した。また、フルオラスタグをもつβ-カルボリン誘導体をフルオラスレジンに担持させて行うフルオラス固相合成法を新しく開発し、この方法によるβ-カルボリン誘導体の合成が従来の液相合成法に勝ることを明らかにした。さらに、インドールアルカロイドのより簡便で低コストで達成できる新規合成法の開発を試み、鈴木-宮浦カップリング反応に続くダブルアリレーション反応によりエリプチシンを高収率で合成することに成功した(*Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 2335-2338)、β-カルボリンではその前駆体の合成に成功した。

#### (2)ピリジン、ピリミジン、およびキノロン骨格を有する新規DNA結合分子合成法の開発

新しい抗腫瘍剤としての用途が期待されるピリドンおよびキノロン骨格の新規構築法を種々検討し、その結果、ピリジン環の新規構築法を4種類、ピリミジン環の構築法を4種類、ピロール骨格構築法を2種類新たに開発することができ、これらを応用してピリドンおよびキノロン誘導体を合成すること

に成功した(*Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5738-5743; *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2161-2164)。また、ピロール(*Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 4237-4244)、ピリミジン(*Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 9385-9394)、およびピリジン(*Synlett*, **2011**, 2029-2034)骨格の新規構築法の開発をおこない、これらの化合物の一部についてその抗腫瘍活性を明らかにし、これらの化合物の SAR に一定の方向性を見いだすことができた。

#### (3)DNA のメチル化実験

β-カルボリンやエリプチシンにリンカーを介してニトロソメチルユリアを共有結合で接合した場合、各成分の混合物に比べマイナーグループ選択性が大幅に向上することが明らかになった。

#### 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 33 件)

1. Structure-activity relationship in the antitumor activity of 6-, 8- or 6,8-substituted 3-benzylamino-β-carboline derivatives, Reiko Ikeda, Takanori Kimura, Tatsuya Tsutsumi, Syunsuke Tamura, Norio Sakai, Takeo Konakahara, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 3506-3515. 査読あり
2. Copper-Catalyzed [5+1] Annulation of 2-Ethynylanilines with *N,O*-Acetal Leading to Construction of Quinoline Derivatives, Norio Sakai, Kosuke Tamura, Kazuyori Shimamura, Reiko Ikeda, Takeo Konakahara, *Organic Letters*, **2012**, *14*, 836-839. 査読あり
3. Synthesis of Tri- or Tetra-Substituted Pyrimidine Derivatives via the [5+1] Annulation of Enamides with either *N,N*-dimethylformamide Dialkyl Acetals or Orthoesters and its Application to a Ring Transformation of Pyrimidines to Pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-one Derivative, Toshiaki Sasada, Youichi Aoki, Reiko Ikeda, Norio Sakai, and Takeo Konakahara\*, *Chemistry - A European Journal*, **2011**, 9385-9394. 査読あり
4. An Oxidant-Free Single-Step Synthesis of Tetra- or Di-Substituted Symmetrical Pyridine Derivatives by a Hf(OTf)<sub>4</sub>-Catalyzed Annulation, Toshiaki Sasada, Fuminori Kobayashi, Masato Moriuchi, Norio Sakai and Takeo Konakahara, *Synlett*, **2011**, 2029-2034. 査読あり
5. 3-(3-Phenoxybenzyl)amino-β-carboline

- : A novel antitumor drug targetting  $\alpha$ -tubulin, Reiko Ikeda, Masaki Kurosawa, Takazumi Okabayashi, Ayako Takee, Masamichi Yoshiwara, Tadashi Kumakura, Norio Sakai, Osamu Funatsu, Akinori Morita, Masahiko Ikekita, Yumi Nakaike, Takeo Konakahara, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 4784-4787. 査読あり
6. 3-Benzylamino- $\beta$ -carboline derivatives induce apoptosis through G<sub>2</sub>/M arrest in human carcinoma cells HeLa S-3, Reiko Ikeda, Toshie Iwaki, Tomoko Iida, Takazumi Okabayashi, Eishiro Nishi, Masaki Kurosawa, Norio Sakai, Takeo Konakahara, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, *46*(2), 636 - 646. 査読あり
  7. Approach to Trisubstituted 3-Amino-pyrrole Derivatives via Yb(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed [4+1] Annulation of 2-Azadiene with Me<sub>3</sub>SiCN; Toshiaki Sasada, Takuya Sawada, Reiko Ikeda, Norio Sakai, and Takeo Konakahara\*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 4237 - 4244. 査読あり
  8. Hf(OTf)<sub>4</sub>-Catalyzed Regioselective *N*-Aminomethylation of Indoles and Related NH-Containing Heterocycles; Norio Sakai, Kazuyori Shimamura, Reiko Ikeda, Takeo Konakahara, *JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY*, 2010, **75**, 3923 - 3926. 査読あり
  9. An expedient synthesis of ellipticine via Suzuki-Miyaura coupling; Takeo Konakahara, Y. B. Kiran, Yuri Okuno, Reiko Ikeda, Norio Sakai; *TETRAHEDRON LETTERS*, 2010, **51**(17), 2335 - 2338. 査読あり
  10. Single-Step Conversion of Electron-Deficient Aldehydes into the Corresponding Esters in Aqueous Alcohols in the Presence of Iodine and Sodium Nitrite; Y.B. Kiran, Reiko Ikeda, Norio Sakai, Takeo Konakahara; *SYNTHESIS*, **2010**(2), 276 - 282. 査読あり
  11. SYNTHESIS AND SOME REACTIONS OF 11-AZACYCLOHEPT[a]AZULEN-3(3H)-ONES AND EVALUATION OF THEIR CYTOTOXIC ACTIVITY AGAINST HELA S3 CELLS; Tomoyuki Ariyoshi, Kengo Yoshinaga, Kazuya Koizumi, Hiroyuki Fujii, Reiko Ikeda, Takeo Konakahara, Noritaka Abe; *HETEROCYCLES*, 2010, **80**(1), 427 - 437. 査読あり
  12. Construct 4,5-disubstituted pyrimidines in a single step, *NOTEWORTHY CHEMISTRY*, T. Sasada, F. Kobayashi, N. Sakai, T. Konakahara, **2009**, Web edition. 査読あり
  13. An Unprecedented Approach to the Single-Step Synthesis of 3,4-Fused Pyrimidin-2-one and Pyrimidin-2-thione Derivatives by a [3+2+1] Annulation; Toshiaki Sasada, Masato Moriuchi, Norio Sakai, and Takeo Konakahara\*; *EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY*; **2009**, 5738 - 5743. 査読あり
  14. An Unprecedented Approach to 4,5-Disubstituted Pyrimidine Derivatives by ZnCl<sub>2</sub>-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction; Toshiaki Sasada, Fuminori Kobayashi, Norio Sakai, Takeo Konakahara\*; *Org. Lett.*, 2009, **11**(10), 2161-2164. 査読あり
  15. Synthesis of Novel Silyl Enol Ethers from Chlorodimethyl(naphthylphenylmethyl)silanes Having a Chiral Center and a Ketone, and Their Chirality Transfer Effects in Crossed-Aldol Reactions; Kenichi Miyakawa, Takeo Konakahara, Norio Sakai, Kozo Kozawa, Takahiro Gunji, Yukinori Nagao; *J. Chem. Res.* **2009**, 46-51. 査読あり
- [学会発表] (計 90 件)
1. エナミンを基軸とする1*H*-ピロール-2(3*H*)-オン誘導体合成; 小中原猛雄・金森泰介・加藤拓保・池田玲子・坂井教郎; 日本化学会第92春季年会; 横浜・慶応大学、2012年3月25日~3月28日
  2. *N*-ビニルアミノニトリルを経由する多成分連結反応による4-アザインドール類の合成; 小中原猛雄・清水雄太・柳橋健司・佐々田敏明・池田玲子・坂井教郎; 日本化学会第92春季年会; 横浜・慶応大学、2012年3月25日~3月28日
  3. 1-置換 $\beta$ -カルボリン誘導体の合成とその抗腫瘍活性; 小中原猛雄・日高麻衣・荻原崇史・武江彩子・池田玲子・坂井教郎; 日本化学会第92春季年会; 横浜・慶応大学、2012年3月25日~3月28日
  4.  $\beta$ -カルボリン誘導体の抗腫瘍活性発現における認識部位の同定; 金子可奈、池田玲子、木村貴則、坂井教郎、小中原猛雄; 第34回日本分子生物学会年会; パシフィコ横浜、2011年12月13日~12月16日
  5. 新規抗腫瘍剤 $\beta$ -カルボリン誘導体の作用機構の解析; 吉原正道、池田玲子、木村貴則、坂井教郎、小中原猛雄; 第34回日本分子生物学会年会; パシフィコ横浜、2011年12月13日~12月16日

6. エナミンを基軸とするピリジン、ピリミジン誘導体の選択的合成とその抗腫瘍活性；小中原猛雄、大曲祥太、小林史典、入野野太郎、池田玲子、坂井教郎；第62回有機合成化学協会関東支部(新潟)シンポジウム；新潟大学工学部、2011年11月26日～11月27日
7. 新規抗腫瘍剤β-カルボリン誘導体の新規固相合成法の開発とフルオラス固相合成法への応用；小中原猛雄、赤羽拓也、池田玲子、坂井教郎；第62回有機合成化学協会関東支部(新潟)シンポジウム；新潟大学工学部、2011年11月26日～11月27日
8. カップリング反応を用いるβ-カルボリン類縁体の新規合成法の開発；小中原猛雄・築場康佑・中池由美・池田玲子・坂井教郎；第41回複素環化学討論会；熊本市市民会館、2011年10月20日～10月22日
9. 9位にグルコピラノシル基を有するβ-カルボリン配糖体の合成とその抗腫瘍活性；小中原猛雄・田村俊祐・古谷征宗・池田玲子・坂井教郎；第41回複素環化学討論会；熊本市市民会館、2011年10月20日～10月22日
10. ピリドピリミジン誘導体の合成とその抗腫瘍活性の評価；小中原猛雄・染矢稔宗・池田玲子・坂井教郎；第41回複素環化学討論会；熊本市市民会館、2011年10月20日～10月22日
11. 2位に種々のテザーをもつエリプチシン誘導体の合成；小中原猛雄・竹田翔一・森良太・池田玲子・坂井教郎；第41回複素環化学討論会；熊本市市民会館、2011年10月20日～10月22日
12. エナミンと1,2-ジケトンによるピナコール転位を経るピロリノン誘導体の合成；小中原猛雄・加藤拓保・金森泰介・池田玲子・坂井教郎；第41回複素環化学討論会；熊本市市民会館、2011年10月20日～10月22日
13. 3-(3-Phenoxybenzyl)amino-β-carboline: a novel antitumor drug targeting α-tubulin; 池田玲子、黒澤正樹、岡林賞純、武江彩子、吉原正道、坂井教郎、船津修、森田明典、池北雅彦、小中原猛雄；第5回バイオ関連化学シンポジウム；つくば市、つくば国際会議場、2011年9月12日～9月14日
14. 3位に官能化ベンジルアミノ基を有するβ-カルボリン誘導体の合成；小中原猛雄、瀧澤正樹、中池由美、池田玲子、坂井教郎；第61回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(千葉大シンポジウム)；千葉大学、2011年5月22日
15. 9位に糖骨格をもつβ-カルボリン誘導体の合成；小中原猛雄、田村俊祐、池田玲子、中池由美、坂井教郎；第61回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(千葉大シンポジウム)、千葉大学、2011年5月22日
16. β-カルボリン誘導体及び7-アミノ-1,6-ナフチリジン誘導体の抗腫瘍活性評価；池田玲子、○増島博、中池由美、坂井教郎、小中原猛雄；日本化学会第91春季年会、横浜・神奈川大学、2011年3月26日～29日
17. 4位置換エリプチシン誘導体の合成；小中原猛雄、○田中孝幸、中池由美、池田玲子、坂井教郎；日本化学会第91春季年会、横浜・神奈川大学、2011年3月26日～29日
18. 四成分連結反応を用いたN-ビニルアミノニトリルの効率的合成とその1,4-ジヒドロピリジン骨格構築への応用；小中原猛雄、柳橋健司、佐々田敏明、池田玲子、中池由美、坂井教郎；第60回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポ)、新潟市・新潟薬科大学、2010年12月4日～12月5日
19. ヒト子宮頸癌細胞におけるβ-carboline誘導性アポトーシス経路の解明；池田玲子、吉原正道、加藤祐一、中池由美、坂井教郎、小中原猛雄；第40回複素環化学討論会、仙台市・仙台市民会館、2010年10月14日～10月16日
20. 4位置換エリプチシン誘導体の新規合成法の開発；小中原猛雄、田中孝幸、中池由美、池田玲子、坂井教郎；第40回複素環化学討論会、仙台市・仙台市民会館、2010年10月14日～10月16日
21. エナミンを基軸とする1H-ピロロール-2-オン誘導体の合成；小中原猛雄、加藤拓保、佐々田敏明、池田玲子、中池由美、坂井教郎；第40回複素環化学討論会、仙台市・仙台市民会館、2010年10月14日～10月16日
22. β-カルボリン誘導体のフルオラス固相合成法の開発と従来型液相固相合成法との比較；小中原猛雄、赤羽拓也、鈴木啓子、熊谷宗典、中池由美、池田玲子、坂井教郎；第40回複素環化学討論会、仙台市・仙台市民会館、2010年10月14日～10月16日
23. 6-または8-置換型3-ベンジルアミノ-β-カルボリン誘導体の合成とその抗腫瘍活性における発現機構の解明；小中原猛雄、吉原正道、堤達也、木村貴則、池田玲子、坂井教郎；第59回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、東京農工大学、2010年5月22日
24. 含窒素複素環化合物の骨格構築法の開発とその生理活性；第11回機能性分子シン

- ポジウム；小中原猛雄、筑波大学、2010年4月23日（招待講演）
25. 11 位置換エリブチシン誘導体の新規合成法の開発；小中原猛雄、永井健太郎、池田玲子、坂井教郎；日本化学会第 90 春季年会、大阪、近畿大学、2010 年 3 月 26 日
  26. Antitumor activities and cell death pathway of  $\beta$ -carboline derivatives；Reiko Ikeda, Hiroshi Masujima, Takanori Kimura, Masaki Takizawa, Norio Sakai, Takeo Konakahara；The 32nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 神奈川県横浜市 パシフィコ横浜、2009 年 12 月 9 日～12 月 12 日
  27. Structure activity relationship of  $\beta$ -carboline derivatives on antitumor activity；Tatsuya Tsutsumi, Takanori Kimura, Reiko Ikeda, Norio Sakai, Takeo Konakahara；The 32nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 神奈川県横浜市 パシフィコ横浜、2009 年 12 月 9 日～12 月 12 日
  28.  $\beta$ -カルボリン誘導体の新規固相合成法の開発とフルオラス合成への応用；小中原猛雄、鈴木啓子、熊谷宗訓、池田玲子、坂井教郎；第 58 回有機合成化学協会関東支部長岡シンポジウム、長岡技術科学大学、2009 年 11 月 28 日
  29. 新規高分子フルオラス反応場の開発とその反応への応用；小中原猛雄・吉川聡・栃本剛宏・池田玲子・坂井教郎；第 2 回フルオラス科学研究会シンポジウム、金沢市 IT ビジネスプラザ武蔵、2009 年 11 月 27 日
  30. 3-(3-フェノキシベンジル)アミノ- $\beta$ -カルボリン： $\alpha$ -チューブリンを標的とした新規抗癌剤；池田玲子、黒澤正樹、岡林賞純、坂井教郎、船津 修、池北雅彦、小中原猛雄；第 39 回複素環化学討論会、柏市さわやかちば県民プラザ、2009 年 10 月 15 日
  31. DNA 標的型  $\beta$ -カルボリン系アルキル化剤の固相合成法の開発とフルオラス合成への応用；小中原猛雄、鈴木啓子、熊谷宗訓、池田玲子、坂井教郎；第 39 回複素環化学討論会、柏市さわやかちば県民プラザ、2009 年 10 月 15 日
  32. エナミンとアセタールの反応を基軸としたピリジン及びピリミジン誘導体の選択的合成；小中原猛雄、佐々田敏明、小林史典、森内正人、池田玲子、坂井教郎；第 39 回複素環化学討論会、柏市さわやかちば県民プラザ、2009 年 10 月 15 日
  33. A short and efficient synthesis of

- ellipticine skeleton via Suzuki - Miyaura coupling；小中原猛雄・KIRAN Y. B.、奥野友里、池田玲子、坂井教郎；第 39 回複素環化学討論会、柏市さわやかちば県民プラザ、2009 年 10 月 15 日
34.  $\beta$ -カルボリン誘導体の抗腫瘍活性における構造活性相関；小中原猛雄、堤 達也、木村貴則、池田玲子、坂井教郎；第 39 回複素環化学討論会、柏市さわやかちば県民プラザ、2009 年 10 月 15 日
  35. 四成分連結反応を用いる *N*-ビニルアミノニトリル誘導体の合成とその 3-アミノピロール及び 1,4-ジヒドロピリジン誘導体の選択的合成への応用；小中原猛雄、柳橋健司、佐々田敏明、池田玲子、坂井教郎；第 39 回複素環化学討論会、柏市さわやかちば県民プラザ、2009 年 10 月 15 日
  36. Ellipticine 及び  $\gamma$ -Carboline 誘導体の新規固相合成法の開発；小中原猛雄、植野純平、鈴木啓子、坂井教郎；第 57 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、早稲田大学 2009 年 5 月 9, 10 日

〔図書〕（計 2 件）

1. 河合 武司、小中原 猛雄、林 雄二郎、山下 俊、渡邊 邦洋、オーム社、「基礎から理解！ 甲種危険物試験」、2009 年、265 ページ。
2. 小島周二、小中原猛雄、酒井秀樹、田所誠ら合計 28 名、朝倉書店、「研究のためのセーフティサイエンスガイドーこれだけは知っておこう」、2012 年、160 ページ。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小中原 猛雄 (KONAKAHARA TAKEO)  
東京理科大学・理工学部・教授  
研究者番号：21590025

(2) 研究分担者

坂井 教郎 (SAKAI NORIO)  
東京理科大学・理工学部・准教授  
研究者番号：00328569

池田 教郎 (SAKAI NORIO)  
東京理科大学・理工学部・准教授  
研究者番号：00328569

坂井 玲子 (IKEDA REIKO)  
東京理科大学・理工学部・助教  
研究者番号：60516441

中池 由美 (NAKAIKE YUMI)  
東京理科大学・理工学部・助教  
研究者番号：10579775

Y. B. Kiran (Y. B. KIRAN)  
東京理科大学・理工学部・PD  
研究者番号：50468708