

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25年 5月31日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22510235

研究課題名（和文）新規作用機序に基づくラメラリン系抗HIV剤の創製

研究課題名（英文）Development of Lamellarin Type Anti-HIV Compounds with a New Mechanism of Action

研究代表者

福田 勉（FUKUDA TSUTOMU）

長崎大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：80295097

研究成果の概要（和文）：海洋天然物ラメラリン α 20-サルフェートは、HIV-1 インテグラーゼを IC₅₀ 値 22 μ M で選択的に阻害するとともに、実際の標的細胞に対する HIV-1 ウィルス感染を IC₅₀ 値 8 μ M で抑制することが知られている。一方で HeLa 細胞に対する MTT アッセイから、ラメラリン α 20-サルフェートの LD₅₀ 値は 274 μ M と低毒性であることも報告されている。このようなラメラリン α 20-サルフェートの特徴から新たな抗 HIV 剤のリードとして期待されるにも関わらず、これまでに構造活性相関研究はほとんどなされてこなかった。そこで本研究では、研究代表者らが開発した合成戦略を用いてラメラリンサルフェート類縁体の効率的な合成を行った。また構造活性相関研究から、ラメラリン五環性骨格並びにスルホ基が抗 HIV-1 活性に必要であることを見出した。さらに共焦点レーザー走査型顕微鏡による分析と細胞膜-細胞膜融合実験から、ラメラリンサルフェート類の抗 HIV-1 活性は、以前に提唱されていたインテグレーションの段階というよりウィルスの侵入段階の阻害によるものであることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Marine natural product lamellarin α 20-sulfate has been known to inhibit integrase with an IC₅₀ of 22 μ M and growth of the HIV-1 virus in cell culture with an IC₅₀ of 8 μ M. The MTT assay of lamellarin α 20-sulfate toward HeLa cells displayed the least toxicity of 274 μ M. Despite the promising feature of lamellarin α 20-sulfate as a new lead anti-HIV-1 agent, the structure-activity relationships of lamellarin sulfates have scarcely been investigated. In this research, we have prepared sulfated lamellarin analogues using a synthetic strategy developed in our laboratories. The structure-activity relationship study revealed that the pentacyclic lamellarin core and the sulfate group are essential for anti-HIV-1 activity. Confocal laser microscopic analyses and cell-cell fusion experiments suggested that the anti-HIV-1 activity of lamellarin sulfates are caused by inhibition of the virus entry step rather than the previously indicated integration step.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：複合新領域

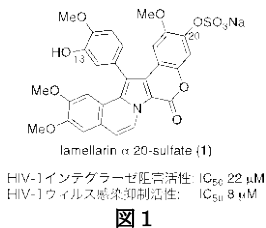
科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：ラメラリンサルフェート、抗HIV剤、構造活性相関、侵入阻害

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

ラメラリンとは、特異な多環性骨格を持つ天然物であり、骨格上の置換基が異なる約40種の天然物がこれまでに単離されている [Heterocycles



2011, 83, 491]。1999年、Faulknerらは、アラビア海産ホヤからラメラリンの一種であるラメラリンα 20-サルフェート (1) を単離した [J. Med. Chem. 1999, 42, 1901] (図1)。構造的な特徴として、20位にスルホ基を有していることがあげられる。一方で1は、IC₅₀値22 μMにてHIV-1インテグラーゼ阻害活性を示すとともに、実際のHIV-1ウイルスに対してもIC₅₀値8 μMで感染抑制活性を示し、なおかつ低毒性 (HeLa細胞に対する細胞毒性LD₅₀値274 μM) であることが報告された [Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3285]。従って1は、HIV-1インテグラーゼ阻害剤のリードとして期待された。しかしながら、これまでのところラメラリン類の抗HIV-1活性における構造活性相関研究はほとんどなされていなかった。

一方、研究代表者らは、研究分担者の久保嘉直博士との共同研究にて、1のHIV-1感染抑制評価を実施した。その結果、1のIC₅₀値が約17 μMと先のFaulknerらの結果と同等レベルの感染抑制効果を示した。また、1を100 μMの濃度で使用しても評価に使用した細胞の死滅は確認されなかったことから、低毒性であることが確認された。また予備的ながら1のHIV-1侵入阻害活性評価についても実施したところ、有意にHIV-1の侵入阻害活性を示した。

以上の結果から1には、従来報告されていたインテグラーゼ阻害活性のほか、侵入阻害活性を有しており、複合的な効果によりHIV-1の標的細胞への感染を効果的に抑制している可能性が示唆された。

2. 研究の目的

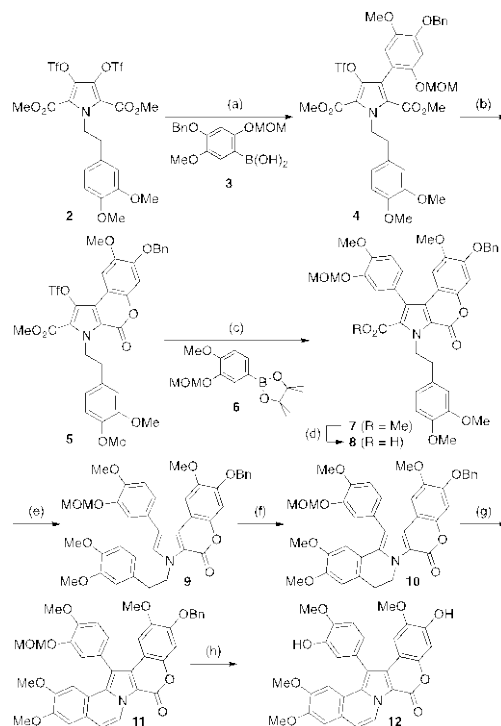
上述した通りラメラリンα 20-サルフェート (1) は、抗HIV剤のリード化合物として有効だと考えられる。そこで本研究では、ラメラリンサルフェート類の効率的合成法を確立するとともに、それら類縁体の生理活性評価実施し構造活性相関研究を行い、最終的に新規作用機序に基づくラメラリン系抗HIV剤の創製を目指すことにした。

3. 研究の方法

ラメラリン類の合成は、研究代表者らが独自に開発した合成法 [Tetrahedron 2006, 62, 594; Heterocycles 2010, 80, 841; Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, 7541] を用いて行った。生理活性評価は、共同研究者である長崎大学大学院医歯薬学総合研究科の久保嘉直博士が実施した。

4. 研究成果

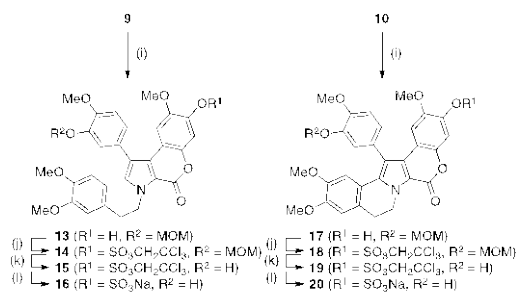
(1) ラメラリンサルフェート類の効率的合成
ラメラリンサルフェート類縁体合成のため、まずスキーム1示すルートにてラメラリンα (12) の合成を行った。はじめにビストリフラート2とアリアルボロン酸3との鈴木-宮浦クロスカップリングによりモノアリアル化されたピロール4を77%の収率で得た。ピロール4から5への変換は、メトキシメチル (MOM) 基の脱保護とそれに引き続く酸触媒存在下でのラクトン環形成により行った。トリフラート5に対して再び鈴木-宮浦クロスカップリングを適用することで3,4位が異なるアリアル基で置換されたピロール7



スキーム1. ラメラリンα (12) の合成. Reagents and conditions: (a) 3, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, water, THF, reflux, 3 h (77%); (b) (1) concd HCl, MeOH, reflux, 3 h, (2) p-TsOH, CH₂Cl₂, reflux, 3.5 h (96%); (c) 6, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, water, THF, reflux, 3 h (94%); (d) (1) 40% aqueous KOH, EtOH, reflux, 2 h, (2) PPTS, CH₂Cl₂, reflux, 8 h (73%); (e) Cu₂O, quinoline, 220 °C, 10 min (99%); (f) PIFA, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, -40 °C, 1.5 h (54%); (g) DDQ, CH₂Cl₂, reflux, 30 h (87%); (h) BCl₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 0.5 h then 0 °C, 3 h (98%).

が94%の収率で得られた。カルボン酸 **8** は、**7** のアルカリ条件下での加水分解および *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム (PPTS) 触媒存在下での再ラクトン環形成により得た。今度は酸化銅(I)の存在下、熱キノリン中で **8** の脱炭酸を行ったところ、反応はほぼ定量的に進行し、**9** が得られた。引き続き[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (PIFA) を使用した **9** の分子内酸化的ピアリアルカップリングでラメラリンの基本骨格を持つ **10** へと誘導した。次に **10** を 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) で処理することで、5,6 位が不飽和化された **11** が87%の収率で得られた。最後に三塩化ホウ素を使用した **11** のベンジル基および MOM 基の同時除去により、目的とするラメラリン α (**12**) へと到達した。

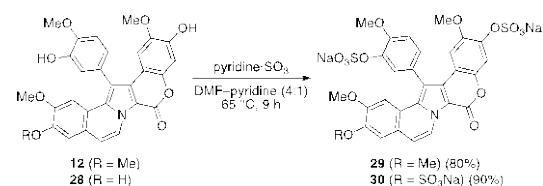
化合物 **9**, **10** および **11** の位置選択的なスルホ基導入については、ベンジル基もしくは MOM 基の選択的除去とそれに引き続くスルホ基導入により達成された (スキーム2)。例えば、サルフェート **16** は化合物 **9** から次の4ステップで合成された。まずパラジウム炭素触媒の存在下、水素雰囲気下で **9** のベンジル基除去を行い、フェノール **13** をほぼ定量的に得た。次にフェノール **13** を 2,2,2-トリクロロエチル (TCE) クロロサルフェートで処理することで **14** へと変換できた。その後、酸性条件下で **14** を処理したところ、フェノール **15** が94%の収率で得られた。フェノール **15** に対してギ酸アンモニウム存在下、亜鉛粉末による TCE 基の除去、IRC-50 (Na⁺ form) に



スキーム2. ラメラリン α サルフェート **16**, **20**, **1**, **27** の合成。Reagents and conditions: (i) H₂, 10% Pd-C, EtOAc (**13**: 99%, **17**: 98%, **21**: 91%); (j) CCl₃CH₂OSO₂Cl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, (**14**: 90%, **18**: 99%, **22**: 99%, **25**: 98%); (k) concd HCl, MeOH-CH₂Cl₂ (1:2) (**15**: 94%, **19**: 92%, **23**: 98%, **24**: 97%); (l) (1) Zn powder, HCO₂NH₄, THF-MeOH (1:1), (2) Amberlite IRC-50 (Na⁺ form), (3) Sephadex LH-20 (**16**: 90%, **20**: 71%, **1**: 99%, **27**: 55%); (m) BCl₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 0.5 h then 0 °C, 1 h (98%).

よるイオン交換、セファデックス LH-20 による精製を順次行うことで最終的に目的とするサルフェート **16** が90%の収率で得られた。またラメラリン U 20-サルフェート (**20**)、ラメラリン α 20-サルフェート (**1**) およびラメラリン α 13-サルフェート (**27**) についても、サルフェート **16** と同様の手法で合成できた。

なおラメラリン α 13,20-ジサルフェート (**29**) およびラメラリン N 8,13,20-トリサルフェート (**30**) は対応するラメラリン α (**12**) およびラメラリン N (**28**) をピリジン-三酸化硫黄錯体で処理することにより得ることが出来た (スキーム3)。



スキーム3. ラメラリン α サルフェート **29**, **30** の合成。

(2) ラメラリンサルフェート類の抗 HIV 活性評価

先に合成したラメラリン類 **12**, **16**, **20**, **1**, **27**, **29**, **30** の抗 HIV-1 活性について、HeLa/CD4 細胞の HIV-1 ベクターの1回感染評価により実施した (表1)。スルホ化されていないラメラリン α (**12**) 並びに開環類縁体 **16** は、100 μ M の濃度でも抗 HIV-1 活性を示さなかった (entries 1 and 2)。一方でラメラリン U 20-サルフェート (**20**)、ラメラリン α 20-サルフェート (**1**)、ラメラリン α 13-サルフェート (**27**)、ラメラリン α 13,20-ジサルフェート (**29**) およびラメラリン N 8,13,20-トリサルフェート (**30**) は、10 μ M のオーダーで抗 HIV-1 活性を示した (entries 3-7)。なおこれらの化合物 100 μ M で標的細胞を処理すると、感染細胞は検出されなかった。これらの結果は、ラメラリン五環性骨格およびスルホ基の両者が抗 HIV-1 活性に必要であることを示している。一方で、5, 6 位の結合が単結合であるか二重結合であるかということ (entries 3 and 4)、スルホ基の位置 (entries 4 and 5)、スルホ基の数 (entries 4, 5, 6, and 7) といった構造的な要素は抗 HIV-1 活性にさほど重要でないことも明らかとなった。

表1. ラメラリン類の抗 HIV-1 活性および細胞毒性

Entry	Compound	IC ₅₀ (μ M)	
		Anti-HIV-1 activity	Cytotoxicity
1	12	> 100	-
2	16	> 100	-
3	20	15.3	> 100
4	1	13.0	> 100
5	27	14.4	> 100
6	29	15.1	> 100
7	30	20.7	> 100

また、スルホ化されていないラメラリン類は強力な細胞毒性を示すことが知られている [Heterocycles 2011, 83, 491]。そこで抗 HIV-1 活性を示したラメラリンサルフェート **20, 1, 27, 29, 30** に対して WST-1 を使用した細胞毒性評価を実施した。これらの化合物 100 μM で HeLa/CD4 細胞を 24 時間培養した後、測定を行ったが、少なくともこれらの条件で不都合となるような細胞毒性は見出されなかった (表 1)。

親水性のスルホ基を持つラメラリンサルフェート **20, 1, 27, 29, 30** が細胞毒性を示さなかったことから、HeLa/CD4 細胞にこれらの化合物が吸収されないことが示唆された。ラメラリン類は紫外蛍光を示すので、共焦点レーザー走査型顕微鏡によるラメラリン α (**12**) およびラメラリンサルフェート **20, 1, 27, 29, 30** の細胞への吸収状態の分析を行った (図 2)。まずラメラリン類 100 μM で HeLa/CD4 細胞を 24 時間処理し、洗浄および 4% パラホルムアルデヒドで固定化後、共焦点レーザー走査型顕微鏡により観察した。ラメラリン α (**12**) で処理した細胞では、ラメラリン骨格に対応する蛍光シグナルが観測された (写真 A)。一方、ラメラリンサルフェート **20, 1, 27, 29, 30** で処理した細胞では、蛍光は観測されなかった (写真 B-F)。また比較のため、メタノールによる細胞膜の透過処理後の細胞での類似の実験も行った。その結果、ラメラリン α (**12**) とラメラリンサルフェート **20, 1, 27, 29, 30** の両者とも蛍光を示した (写真 G-L)。これらの結果は、明らかに親水

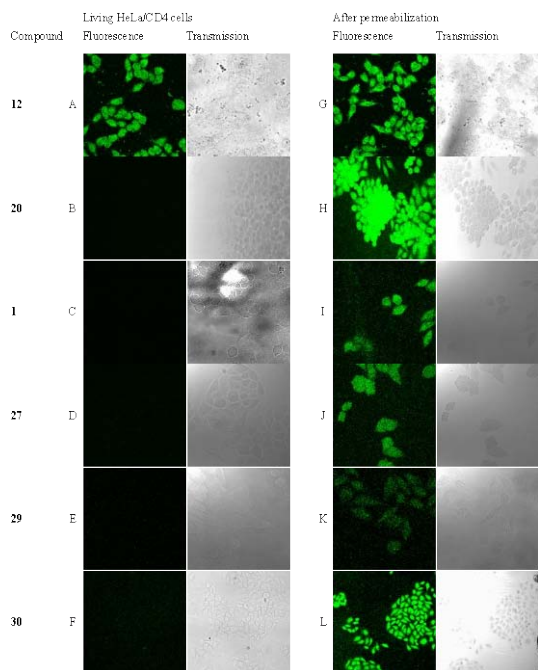
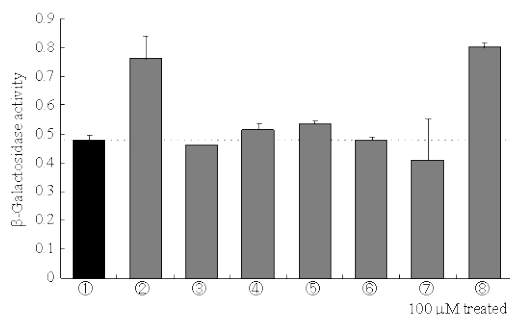


図 2. 共焦点レーザー走査型顕微鏡によるラメラリン α (**12**) およびラメラリンサルフェート **1, 20, 27, 29, 30** の細胞への吸収状態の分析。写真 A-F は、生存している HeLa/CD4 細胞、写真 G-L は、メタノールによる細胞膜の透過処理後の結果をそれぞれ示している。

性のラメラリンサルフェート **20, 1, 27, 29, 30** が疎水性の細胞膜を透過できないということを示唆している。

ここまでの結果から、ラメラリンサルフェート **20, 1, 27, 29, 30** は、インテグレーションの段階というよりむしろウィルスの侵入段階で HIV-1 感染を阻害していることが予想された。HIV-1 は、標的細胞に対する侵入をウイルス膜と細胞の形質膜との融合により成し遂げている。この HIV-1 と標的細胞との膜融合プロセスは、HIV-1 のエンベロープ糖タンパク質 (Env) が標的細胞膜上の受容体に結合することで開始される。また HIV-1 の Env を発現した細胞は、Env 蛋白質の膜融合活性により、感受性細胞と融合可能である。従って Env 蛋白質による細胞膜-細胞膜融合は、ウイルスと標的細胞間の膜融合を反映するものと考えた。そこで MAGIC 5 標的細胞と HIV-1 Env を発現した 293T 効果細胞との共培養系を用いた HIV-1 Env を介した細胞膜-細胞膜融合における、ラメラリンサルフェート類の影響を検証した。阻害の度合いについては、細胞溶解物の β -ガラクトシダーゼの活性を測定することにより評価した。ラメラリンサルフェート類の影響は、図 3 の棒グラフで要約した。バー 1 は、Env を発現していない (細胞膜-細胞膜融合能力のない) 効果細胞を使用したネガティブコントロールを示している。バー 2 は、阻害剤が欠如した状態での Env を発現した効果細胞を使用したポジティブコントロールを表している。100 μM のラメラリンサルフェート類 **20, 1, 27, 29, 30** で処理した共培養系の β -ガラクトシダーゼ活性は、ネガティブコントロールのそれと同等にまで低下した (バー 3-7)。対照的に、同濃度の開環類縁体 **16** で処理した系では、 β -ガラクトシダーゼ活性は、ポジティブ



① DMSO treated	Effector cells without Env
② DMSO treated	Effector cells with Env
③ Lamellarin α 20-sulfate (1)	
④ Lamellarin α 13-sulfate (27)	
⑤ Lamellarin α 13,20-di-sulfate (29)	
⑥ Lamellarin U 20-sulfate (20)	
⑦ Lamellarin N 8,13,20-trisulfate (30)	
⑧ Ring-opened analogue 16	

図 3. HIV-1 Env を介した細胞膜-細胞膜融合におけるラメラリンサルフェート類の影響。

コントロールのそれと同等にまで上昇した(バー 8)。これらの結果は明らかに濃度 100 μM において、ラメラリンサルフェート類 **20**, **1**, **27**, **29**, **30** が細胞膜-細胞膜融合を阻害するのに対し、開環類縁体 **16** は阻害しないことを示している。HIV-1 感染および HIV-1 Env を介した細胞膜-細胞膜融合の抑制効果がよい相関を示していることから、抗 HIV 活性におけるラメラリン類の作用機序はインテグラーゼ阻害というより侵入阻害であることが示唆された。

(3) 結論

研究代表者らが開発した方法論を基盤とした効率的なラメラリンサルフェート類の合成法を確立した。また合成したラメラリンサルフェート類の一連の抗 HIV-1 活性評価により、ラメラリン α 20-サルフェート (**1**) だけでなく、ラメラリンサルフェート類縁体 **20**, **27**, **29**, **30** も同様の抗 HIV-1 活性効果を示すことが判明した。また抗 HIV-1 活性におけるラメラリンサルフェート類縁体の作用機序が、従来提唱されていたインテグラーゼ阻害というよりむしろ侵入阻害であることを明らかにすることが出来た。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① K. Takamura, H. Matsuo, A. Tanaka, J. Tanaka, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, Total synthesis of the marine natural products lukianols A and B, *Tetrahedron*, Vol. 69, pp. 2782–2788 (2013). 査読有
DOI: 10.1016/j.tet.2013.01.077
- ② T. Fukuda, M. Iwao, Optional synthesis of 2- or 5-substituted 3-bromopyrroles via bromine–lithium exchange of *N*-benzenesulfonyl-2,4-dibromopyrrole, *Heterocycles*, Vol. 86, pp. 1261–1273 (2012). 査読有
DOI: 10.3987/COM-12-S(N)81
- ③ T. Fukuda, K. Fukushima, S. Sanai, M. Iwao, Synthesis of non-steroidal estrogen receptor antagonists R1128 A, B, C, and D via an oxazoline-promoted iterative *ortho*-lithiation strategy, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, Vol. 85, pp. 133–135 (2012). 査読有
DOI: 10.1246/bcsj.20110243
- ④ H. Kamiyama, Y. Kubo, H. Sato, N. Yamamoto, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, Synthesis, structure–activity relationships, and mechanism of action of anti-HIV-1 lamellarin α 20-sulfate analogues, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 19, pp. 7541–7550 (2011). 査読有
DOI: 10.1016/j.bmc.2011.10.030
- ⑤ T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, Synthesis and biological activity of lamellarin alkaloids: an overview, *Heterocycles*, Vol. 83, 491–529 (2011). 査読有
DOI: 10.3987/REV-10-686
- ⑥ T. Fukuda, E. Sudo, T. Ohta, M. Iwao, Directed lithiation of *N*-benzenesulfonyl-3-bromopyrrole. Electrophile-controlled regioselective functionalization via dynamic equilibrium between C-2 and C-5 lithio species, *Organic Letters*, Vol. 12, pp. 2734–2737 (2010). 査読有
DOI: 10.1021/ol100810c
- ⑦ T. Fukuda, T. Ohta, S. Saeki, M. Iwao, Divergent synthesis of lamellarin α 13-sulfate, 20-sulfate, and 13,20-disulfate, *Heterocycles*, Vol. 80, pp. 841–846 (2010). 査読有
DOI: COM-09-S(S)100

[学会発表] (計 24 件)

- ① 吉田賢佑, 糸山諒介, 山平昌志, 田中淳二, Nadège Loaec, Olivier Lozach, Emilie Durieu, Laurent Meijer, 福田 勉, 石橋郁人, 岩尾正倫, ラメラリンの軸不斉を利用したプロテインキナーゼ阻害選択性の制御, 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 東京, 2P-58 (2012 年 11 月 28 日–30 日).
- ② 夏井裕子, 南條佑介, 藤本雅弘, 岡崎史泰, 藤 秀人, 福田 勉, 石橋郁人, 岩尾正倫, 新規 BBPI 骨格を持つ高活性トポイソメラーゼ I 阻害剤, 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 東京, 2P-59 (2012 年 11 月 28 日–30 日).
- ③ 吉田賢佑, 糸山諒介, 福田 勉, 石橋郁人, 岩尾正倫, Laurent Meijer, 光学活性 16-メチルラメラリン N の絶対配置の決定とプロテインキナーゼ阻害活性評価, 日本化学会第 92 春季年会, 横浜, 1PA-071 (2012 年 3 月 25 日–28 日).
- ④ 福田 勉, 小牟禮稔, 岩尾正倫, 菌頭反応を利用したピラノ [3,4-*b*]ピロール-7(1*H*)-オン骨格構築法の開発, 日本化学会第 92 春季年会, 横浜, 1J3-57 (2012 年 3 月 25 日–28 日).
- ⑤ 小松原理志, 福田 勉, 岩尾正倫, 多置換ピロール誘導体の位置選択的合成法の開発, 日本化学会第 92 春季年会, 横浜, 2J3-31 (2012 年 3 月 25 日–28 日).
- ⑥ 高村 香, 松尾悠未, 田中文菜, 福田 勉, 岩尾正倫, 海洋天然物ルキアノール A, B の全合成と生物活性評価, 日本化学会第 92 春季年会, 横浜, 3J3-16 (2012

- 年 3 月 25 日-28 日).
- ⑦ Yusuke Nanjo, Masahiro Fujimoto, Tsutomu Fukuda, Fumito Ishibashi, Masatomo Iwao, Design, Synthesis, and Evaluation of Benzo[g][1]benzopyrano-[4,3-*b*]indol-6(13*H*)-one (BBPI) Ring System as a New Scaffold of Antitumor Agents, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium Frontier of Medicinal Science (AIMECS11), Tokyo, 1P-220 (2011 年 11 月 29 日-12 月 2 日).
- ⑧ 高村 香, 松尾悠未, 福田 勉, 岩尾正倫, 海洋天然物ルキアノール A, B の全合成, 第 4 1 回複素環化学討論会, 熊本, 1P-006 (2011 年 10 月 20 日-22 日).
- ⑨ 小松原理志, 福田 勉, 岩尾正倫, 多様性を指向したラメラリン骨格構築法の開発, 第 4 1 回複素環化学討論会, 熊本, 1P-019 (2011 年 10 月 20 日-22 日).
- ⑩ 糸山諒介, 吉田賢佑, 福田 勉, 石橋郁人, 岩尾正倫, Laurent Meijer, ラメラリン N 誘導体の軸性キラリティーとプロテインキナーゼ阻害活性, 第 4 1 回複素環化学討論会, 熊本, 3O-19 (2011 年 10 月 20 日-22 日).
- ⑪ Haruka Kamiyama, Yoshinao Kubo, Hironori Sato, Naoki Yamamoto, Tsutomu Fukuda, Masatomo Iwao, Structure-Activity Relationship of Anti-HIV-1 Compound, Lamellarin Sulfates, International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, VI-PO35-20 (2011 年 9 月 11 日-16 日).
- ⑫ Tsutomu Fukuda, Masatomo Iwao, Optional Synthesis of 2- or 5-Substituted 3-Bromopyrroles via Bromine-Lithium Exchange of *N*-Benzenesulfonyl-2,4-dibromopyrrole, 23rd International Congress on Heterocyclic Chemistry (ICHC 2011), Glasgow (Scotland), P-10 (2011 年 7 月 31 日-8 月 4 日).
- ⑬ 福田 勉, 岩尾正倫, *N*-ベンゼンスルホニル-4-ブロモ-2-リチオピロールの任意の 2 位および 5 位選択的求電子置換反応, 日本化学会第 9 1 春季年会, 横浜, 2B3-34 (2011 年 3 月 26 日-3 月 29 日).
- ⑭ 南條佑介, 太田 剛, 福田 勉, 石橋郁人, 岩尾正倫, 抗がん性海洋天然物ラメラリン D 類縁体の合成と構造活性相関, 第 2 9 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 京都, 2P-30 (2010 年 11 月 17 日-19 日).
- ⑮ 糸山諒介, 福田 勉, 岩尾正倫, 光学活性ラメラリン N 誘導体の合成, 第 4 0 回複素環化学討論会, 仙台, 1P-023 (2010 年 10 月 14 日-16 日).

その他 9 件

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 抗癌活性物質

発明者: 岩尾正倫, 石橋郁人, 福田 勉, 長谷川寛夫

権利者: 国立大学法人 長崎大学

種類、番号: PCT/JP2012/50872

出願年月日: 2012 年 1 月 17 日

国内外の別: 国際

○取得状況 (計 1 件)

名称: ラメラリンサルフェート及び関連化合物の製造方法

発明者: 岩尾正倫, 石橋郁人, 福田 勉, 山口智裕

権利者: 国立大学法人 長崎大学

種類、番号: 特許第 4982842 号

取得年月日: 2012 年 7 月 25 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ

<http://www.cms.nagasaki-u.ac.jp/lab/tennen/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

福田 勉 (FUKUDA TSUTOMU)

長崎大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 80295097

(2)研究分担者

久保 義直 (KUBO YOSHINAO)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・

准教授

研究者番号: 30273527