

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870128

研究課題名(和文) ウィントシグナル伝達経路制御を目指した天然物ケミカルバイオロジー

研究課題名(英文) Natural Products Chemical Biology targeting Wnt signaling pathway modulation

研究代表者

當銘 一文 (Toume, Kazufumi)

富山大学・和漢医薬学総合研究所・准教授

研究者番号：80563981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、様々な生命現象、がん等の各種疾患において重要な役割を果たすWntシグナルに着目し、当研究室保有の植物、放線菌抽出物ライブラリーを用いたスクリーニングを行った。その結果、Wntシグナルを阻害、または活性化する生物活性天然物を見出すことに成功した。さらに得られた活性天然物について分子生物学的手法を用いてその作用機構について解析を行い、多様性に富んだ興味深い作用をもつことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on the Wnt signaling pathway. The Wnt signaling plays pivotal roles not only in various aspects of cell biology and adult tissue homeostasis, but also in various diseases, including cancer. During our screening study targeting Wnt signal, we examined a number of plant and actinomycetes extracts using a cell-based luciferase assay system. As a result, we have isolated and identified a number of bioactive natural compounds that inhibit or enhance Wnt signaling. Molecular-biology investigation of these active compounds revealed that they have various and interesting mode of action.

研究分野：天然物化学

キーワード：天然物化学 ケミカルバイオロジー Wntシグナル

1. 研究開始当初の背景

ウイント(Wnt)シグナルは、動物の発生過程における体軸形成や陥入運動など形作りの基盤となる重要なプロセスから、その後の種々の組織・器官形成に至るまで多彩な役割を演じている。また、がん、神経疾患、糖尿病などの種々の疾患や、骨形成、体内時計さらには再生医療においても重要な役割を果たしていることが知られている。したがって Wnt シグナルを制御する化合物は、各種生命現象を研究する上での分子ツールや有効な医薬品リード化合物となることが期待される。このような背景から我々は先行研究において Wnt シグナルを標的とした天然低分子化合物の探索研究を行い、Wnt シグナルを阻害する化合物を得ていた。

2. 研究の目的

本研究では、1)さらなる Wnt シグナルに作用する天然由来活性低分子の発見を目的として、当研究室にて構築した抽出物ライブラリーからの活性を指標とした成分の探索を行い、Wnt シグナルを阻害、または活性化する活性低分子を発見することを目的とした。また、2)先行研究において見出している Wnt 阻害作用を有する天然物および 1) で新たに見出した Wnt シグナルに作用する天然低分子について、シグナル制御機構、標的分子の解明(ケミカルバイオロジー)研究を行い、これらの化合物の創薬シード化合物、生命科学における分子ツールとしての可能性を検討し、創薬・生命科学へ貢献することを目的とした。

3. 研究の方法

高活性抽出物からの活性低分子の単離・精製:すでに得ている高活性抽出物からの Wnt シグナル制御作用を指標とした活性低分子の単離・精製。

単離した活性低分子の構造解析:NMR, MS などのスペクトル解析ならびに化学的手法を用い、精密な化学構造を決定する。

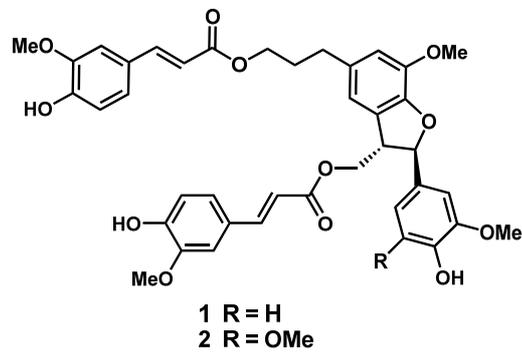
活性低分子の再評価:単離した低分子を用い、Wnt シグナル制御作用の濃度依存性や、Wnt シグナルの関連が知られている大腸がん細胞に対する細胞毒性を解析する。

活性低分子の Wnt シグナル制御機構の解明:β カテニンの発現への影響に応じて、Wnt シグナル関連因子の解析を行う。

4. 研究成果

スクリーニングにより選別した高活性抽出物について Wnt シグナルを指標とした成分探索を行った。

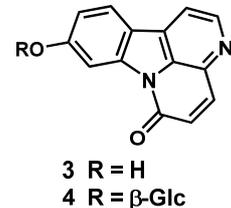
アオイ科植物 *Hibiscus ficulneus* 茎部からは4種のリグナン類を Wnt 阻害成分として単離した。このうち boehmenan (1) および boehmenan D (2) はそれぞれ IC₅₀ 値 1.0 μM, 1.9 μM で阻害作用を示した。このうち 1 の作用について検討を進めたところ、細胞質および核において β-catenin を減少させること、核において Wnt シグナルの標



的遺伝子である c-myc を減少させることが判明した。また、1 の β-catenin の減少には、プロテアソームにおける β-catenin の分解が関与することが示唆された。

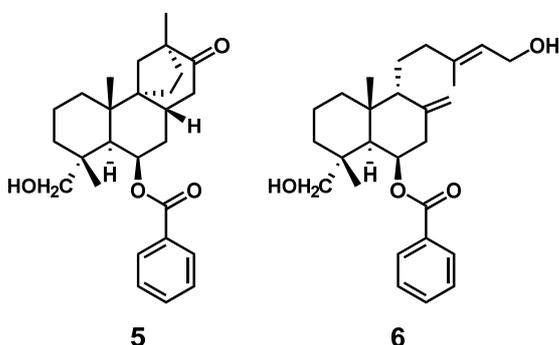
ニガキ科植物 *Eurycoma longifolia* 根部からは、β カルボリン型アルカロイドである 9-hydroxycanthin-6-one (3) およびその配糖体 canthin-6-one 9-O-β-glucopyranoside (4) を Wnt 阻害成分として単離した(IC₅₀ 値 3: 6.8, 4: 11.6 μM)。

3 の作用機序について解析した結果、細胞質、核の両方において β-catenin 量を減少させることが判明した。関連するタンパク



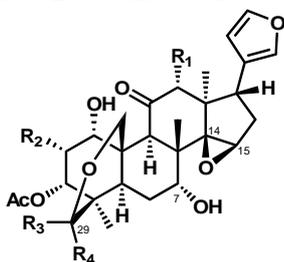
因子の解析および siRNA を用いたノックダウン実験などにより、3 は CK1α 非依存的な GSK3β の活性化を介した機序で β-catenin のリン酸化およびその分解を促進し Wnt シグナルを阻害していることが示唆された。一般的に β-catenin の分解には CK1α による β-catenin のリン酸化とそれに続く GSK3β によるリン酸化が必須とされている。しかし、3 による β-catenin の分解には CK1α は関与していない。このような機序で β-catenin を分解する機構や、このような作用をもつ化合物は報告されていないことから、3 の作用は興味深いものと考えられた。さらにゼブラフィッシュを用いた検討の結果、3 の投与により中脳後脳境界 (MHB: mid-hindbrain boundary) の形成不全、色素細胞の顕著な減少や、尾部の屈曲などの Wnt シグナル阻害と関連する表現型(フェノタイプ)の変化が認められた。Wnt シグナルの標的遺伝子である *zic2a* (中脳の発達に関与) および *mitf* (神経堤細胞から色素細胞への分化誘導を制御する) に対する影響を in situ hybridization を用いて調べたところ、これら標的遺伝子の発現の低下が確認できた。GSK3β 阻害剤である BIO を用いた検討から、in vivo においても 3 は GSK3β を介して Wnt シグナルを阻害していることが示唆された。

オオバコ科植物 *Scoparia dulcis* の地上部からは、ジテルペノイド scopadulciol (5), scopadiol (6) とともに、2 種のトリテルペンを得た。



このうち5はAGS細胞において細胞毒性を示し、p53およびプロテアソームを介したβ-cateninの分解とそれに続くβ-cateninの核内での減少によりWntシグナルを阻害することが判明した。一方、本化合物はAGS細胞においてカスパーゼを介してTRAIL耐性克服作用を示し、さらにTRAILとの併用によりβ-cateninの分解を促進することが判明した。

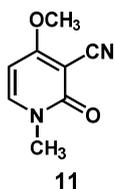
Azadirachta excelsa (センダン科)果実から得たりモノイド四種(7-10)はIC₅₀値121-300 nMという低濃度で、TCF/β-catenin転写活性を阻害した。これら化合物は14,15位にエポキシ環があり、この部分構造が活性に寄与していると考えられた。



- 7: R₁=OAc, R₂=H,
R₃=H, R₄=OH or R₃=OH, R₄=H
8: R₁=R₂=OAc
R₃=OCOCH(CH₃)₂, R₄=H
9: R₁=OAc R₂=H
R₃=OCOCH(CH₃)₂, R₄=H
10: R₁=H R₂=OAc
R₃=OCOCH(CH₃)CH₂CH₃, R₄=H

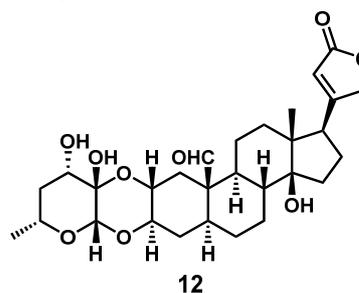
このうち trichillin H (8) は、Wnt 依存性大腸がん細胞である HCT116 および胃がん細胞 AGS に対して選択的な細胞毒性を示したが、Wnt 非依存性細胞 RKO 細胞と正常細胞 HEK293 に対しては毒性を示さなかった。8 はβ-catenin のタンパクレベルを減少させなかったが、Wnt シグナルの標的タンパクである *c-myc* を減少させた。

Ricinus communis (トウダイグサ科) 茎部について Wnt シグナルの活性化を指標として分画を進めたところ、ricinin (11) を単離した。その作用について解析を進めたところ、本化合物はCK1αの酵素活性を阻害することによりβ-cateninのリン酸化および分解を抑制し、



Wnt シグナルを活性化すると示唆された。また、本化合物はゼブラフィッシュにおいてもβ-cateninを増加させることが判明した。

先行研究において *Calotropis gigantea* 滲出液から見出した calotropin (12) は、β-catenin のリン酸化に関わる CK1α を増加させることによりβ-cateninの分解を促進する機序でWntシグナルを阻害すると推定していたが、siRNAを用いたノックダウン実験により、本化合物によるβ-catenin分解促進にはCK1αが関与していることが確認でき、さらにCK1αのmRNA発現が上昇することも明らかにした。さらに本化合物がアポトーシスを誘導することを見出し、その作用にもCK1αが関わることを明らかにした。



5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 17 件) **すべて査読有**

- Karmakar, U. K.; Ishikawa, N.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Sesquiterpenes with TRAIL-resistance overcoming activity from *Xanthium strumarium*" *Bioorg. Med. Chem.* in press DOI:10.1016/j.bmc.2015.05.044
- Shono, T.; Ishikawa, N.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Boehmenan, a lignan, isolated from *Hibiscus ficulneus* showed Wnt signal inhibitory activity" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2735-2738 DOI:10.1016/j.bmcl.2015.05.037
- Ohishi, K.; Toume, K.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Mizoguchi, T.; Itoh, M.; Ishibashi, M. "9-Hydroxycanthin-6-one, a β-carboline alkaloid from *Eurycoma longifolia*, is the first Wnt signal inhibitor through activation of GSK3β without depending on CK1α" *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1139-1146 DOI:10.1021/acs.jnatprod.5b00153
- Fuentes, R. G.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Scopadulciol, isolated from *Scoparia dulcis*, induces β-catenin degradation and overcomes TRAIL resistance in AGS human gastric adenocarcinoma cells" *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 864-872 DOI:10.1021/np500933v
- Fuentes, R. G.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Limonoids with Wnt signal inhibitory

- activity isolated from the fruits of *Azadirachta excelsa*." *Phytochem. Lett.* **2015**, *11*, 280-285
DOI:10.1016/j.phytol.2015.01.015
6. Toume, K.; Habu, T.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M., "Prenylated Flavonoids and Resveratrol Derivatives Isolated from *Artocarpus communis* with the Ability to Overcome TRAIL Resistance." *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 103-110 DOI:10.1021/np500734t
 7. Tahmina, H.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Isolation of alkalimides with death receptor-enhancing activities from *Piper chaba*" *Heterocycles* **2015**, *90*, 1317-1322
DOI:10.3987/COM-14-S(K)68
 8. 當銘一文, "メラニン生成にかかわるウイントシグナルを調節する天然物の探索", *フレグランスジャーナル*, **2014**, *42*, 61-70
 9. 當銘一文, 石橋正己, "ウイントシグナル調節を目指した生物活性天然物の探索", *化学と生物*, **2014**, *52*, 731-741
 10. Tsukahara, K.; Toume, K.; Ito, H.; Ishikawa, N.; Ishibashi, M., "Isolation of β -indomycinone guided by cytotoxicity tests from *Streptomyces* sp. IFM11607 and revision of its double bond geometry." *Nat. Prod. Commun.* **2014**, *9*, 1327-1328
 11. Ohishi, K.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Mizoguchi, T.; Itoh, M.; Ishibashi, M., "Ricinine: A pyridone alkaloid from *Ricinus communis* that activates the Wnt signaling pathway through casein kinase 1 α ." *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4597-4601 DOI:10.1016/j.bmc.2014.07.027
 12. Toume, K.; Tsukahara, K.; Ito, H.; Arai, M. A.; Ishibashi, M., "Chromomycins A2 and A3 from marine actinomycete with TRAIL resistance-overcoming and Wnt signal inhibitory activities." *Mar. Drugs* **2014**, *9*, 1327-1328 DOI:10.3390/md12063466
 13. Park, H. Y.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M., Calotropin: A Cardenolide from *Calotropis gigantea* that Inhibits Wnt Signaling by Increasing Casein Kinase 1 α in Colon Cancer Cells. *ChemBioChem* **2014**, *6*, 872-878 DOI: 10.1002/cbic.201300786
 14. Fuentes, R. G.; Toume, K.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Constituents from the rhizomes of *Curcuma comosa* and their Wnt signal inhibitory activity" *Heterocycles* **2014**, *88*, 1501-1509 DOI:10.3987/COM-13-S(S)49
 15. Park, H. Y.; Toume, K.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. " β -sitosterol and flavonoids isolated from *Bauhinia malabarica* found in a screening program for Wnt signal inhibitory activity" *J. Nat. Med.* **2014**, *68*, 242-245 DOI: 10.1007/s11418-013-0762-3
 16. Toume, K.; Kamiya, K.; Arai, M. A.; Mori, N.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M., Xylogranin B: A Potent Wnt Signal Inhibitory Limonoid from *Xylocarpus granatum*. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6106-6109
DOI:10.1016/ol402995
 17. Minakawa, T.; Toume, K.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Prenylflavonoids isolated from *Artocarpus champeden* with TRAIL-resistance overcoming activity" *Phytochemistry* **2013**, *96*, 299-304
DOI:10.1016/j.phytochem.2013.08015
- (学会発表) (計 35 件)
1. (招待講演) K. Toume, "Screening study of bioactive natural products that affect on Wnt signaling", 北京大学医学部薬学院特別講演, 2015年4月14日, 北京
 2. 益西卓瑪, 石川直樹, 當銘一文, 塚原健太郎, 石橋正己, "放線菌由来新規ベンゾフラン-ナフトレン化合物エルメノール A および B", 日本薬学会第 135 年会 2015 年 3 月 26-28 日 神戸
 3. 大石健介, 當銘一文, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "*Tabernaemontana divaricata* からの Wnt シグナルを阻害する天然物の探索", 日本薬学会第 135 年会 2015 年 3 月 26-28 日, 神戸
 4. U. K. Karmakar, 石川直樹, 當銘一文, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 荒井緑, 石橋正己, "*Xanthium strumarium* からの TRAIL 耐性克服作用をもつセスキテルペンラクトン", 日本薬学会第 135 年会 2015 年 3 月 26-28 日, 神戸
 5. 庄野巧, 石川直樹, 當銘一文, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "*Hibiscus ficulneus* からの Wnt シグナル阻害作用をもつ天然物の探索", 日本薬学会第 135 年会 2015 年 3 月 26-28 日, 神戸
 6. 劉雪菲丹, 石川直樹, 當銘一文, 塚原健太郎, 石橋正己, "TRAIL 耐性克服作用をもつ放線菌由来芳香族化合物", 日本薬学会第 135 年会 2015 年 3 月 26-28 日, 神戸
 7. (招待講演) K. Toume, "Search for bioactive natural products that affect on WNT signaling pathway", 2014 Joint Symposium of the Natural Products Research Institute at Seoul National University and the Institute of Natural

- Medicine at University of Toyama, December 10, 2014, Seoul, Korea
8. R. G. Fuentes, K. Toume, M. A. Arai, S. K. Sadhu, F. Ahmed, and M. Ishibashi, "Scopadulciol, isolated from *Scoparia dulcis*, overcomes TRAIL resistance in AGS human gastric adenocarcinoma cells", The Annual Meeting of the Philippine Society for Biochemistry and Molecular Biology, December 4-5, 2014, Cebu City, Philippine
 9. 大石健介, 當銘一文, 荒井緑, 溝口貴正, 伊藤素行, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "Eurycoma longifolia 等からの Wnt シグナルを阻害する天然物の探索", 第 20 回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集 69-71, 2014 年 11 月 5 日, 東京
 10. M. Ishibashi, M. A. Arai, and K. Toume, "New heterocyclic natural products isolated in screening studies on disease and development pathways", The 3rd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, Abstract p. 22, October 29, 2014, Osaka
 11. 當銘一文, 朴賢英, 神谷謙太郎, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "Calotropis gigantea および Xylocarpus granatum からの Wnt シグナル阻害成分の探索", 第 56 回天然有機化合物討論会講演要旨集 187-192, 2014 年 10 月 17 日, 高知
 12. 土生理, 當銘一文, 荒井緑, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "Artocarpus communis 由来の TRAIL 耐性克服作用をもつプレニルフラボン成分", 第 58 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集 307-309 (2014) 和歌山
 13. R. G. Fuentes, K. Toume, 荒井緑, 小谷野喬, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "Limonoids from *Azadirachta excelsa* inhibit Wnt/ β -catenin signal", 日本生薬学会第 61 年会講演要旨集 114, 2014 年 9 月 13-14 日, 福岡
 14. T. Habu, K. Toume, M. A. Arai, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. Ishibashi, "Isolation of sesquiterpene lactones with TRAIL-resistance overcoming activity from *Saussurea hypoleuca*", 日本生薬学会第 61 年会講演要旨集 202, 2014 年 9 月 13-14 日, 福岡
 15. U. K. Karmakar, K. Toume, M. A. Arai, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. Ishibashi, "Sesquiterpene lactones from *Xanthium strumarium* by bioassay guided isolation for TRAIL resistance overcoming activity", 日本生薬学会第 61 年会講演要旨集 203, 2014 年 9 月 13-14 日, 福岡
 16. 庄野巧, 當銘一文, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "Hibiscus ficulneus からの Wnt シグナル阻害作用を持つ天然物の探索", 日本生薬学会第 61 年会講演要旨集 181, 2014 年 9 月 13-14 日, 福岡
 17. Xuefeidan Liu, K. Toume, K. Tsukahara, M. Ishibashi "Aromatic natural products from actinomycetes with TRAIL-resistance overcoming activity", The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium, September 13, 2014, Fukuoka
 18. Yixizhuoma, K. Toume, K. Tsukahara, M. Ishibashi "Elmenol A and B, new benzofuran-naphthalenes from *Streptomyces* sp. IFM11490", The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium, September 13, 2014, Fukuoka
 19. M. S. Abdelfattah, K. Toume, M. A. Arai, and M. Ishibashi "New aromatic heterocycles with TRAIL resistance overcoming activity isolated from actinomycetes collected in Chiba area", American Society of Pharmacognosy 2014 Annual Meeting, August 2-6, 2014, Oxford, Mississippi, U.S.A.
 20. H. Y. Park, K. Toume, M. A. Arai, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. Ishibashi "Calotropin, a cardenolide from *Calotropis gigantea*, with Wnt signal inhibition activity through increase of casein kinase 1 α ", American Society of Pharmacognosy 2014 Annual Meeting, August 2-6, 2014, Oxford, Mississippi, U.S.A.
 21. (招待講演) 當銘一文, "メラニン生成に関わる Wnt シグナルを制御する天然物の探索", 第 159 回フレグランスジャーナルセミナー, 2014 年 6 月 20 日, 東京
 22. (招待講演) 當銘一文, "Wnt シグナルに作用する生物活性天然物の探索", 第 5 回ケミカルバイオロジー若手研究者ワークショップ, 2014 年 5 月 29 日, 名古屋
 23. R. G. Fuentes, 當銘一文, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "Screening of Wnt Signal Inhibitors from *Scoparia dulcis*", 日本生薬学会第 61 年会 (2014) 熊本
 24. 朴賢英, 當銘一文, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "Calotropis gigantea 由来カルデノリド calotropin の Wnt

- ントシグナル阻害作用", 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 28-30 日, 熊本
25. 大石健介, 當銘一文, 荒井 緑, 溝口貴正, 伊藤素行, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "Ricin *communis* などからの Wnt シグナルに作用する天然物の探索", 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 28-30 日, 熊本
26. 土生理, 當銘一文, 荒井 緑, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "Artocarpus *communis* 由来プレニルフラボノイドの TRAIL 耐性克服作用", 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 28-30 日, 熊本
27. H. Ito, K. Tsukahara, Y. Tamai, K. Toume, M. A. Arai, M. Ishibashi, "Antibiotics found in a screening program for Wnt signal inhibitor" International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other bioactive compounds Abstract, 84, September 25, 2013, 山梨
28. R. G. Fuentes, K. Toume, M. A. Arai, T. Koyano, T. Kowithayakorn, M. Ishibashi, "Curcuma *comosa* and Scoparia *dulcis*: Potencial source of active compounds with Wnt signal inhibitory activity" International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other bioactive compounds Abstract, 108, September 25, 2013, 山梨
29. 當銘一文, 塚原健太郎, 石橋正己, "放線菌由来新規 5 員環スピロケタール化合物エルモニン", 日本生薬学会第 60 年会講演要旨集 68, 2013 年 9 月 7-8 日, 北海道
30. T. Hoque, 當銘一文, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "Isolation of a series of alkamides from Piper chaba with death-receptor enhancing activity", 日本生薬学会第 60 年会講演要旨集 158, 2013 年 9 月 7-8 日, 北海道
31. U. K. Kumar, K. Toume, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. A. Arai, M. Ishibashi, "Bioassay guided isolation of anticancer compounds with TRAIL-resistance overcoming activity from *Datura stramonium*", 日本生薬学会第 60 年会講演要旨集 159, 2013 年 9 月 7-8 日, 北海道
32. R. G. Fuentes, 當銘一文, 荒井緑, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "Activity-guided isolation and identification of Wnt signal inhibitors from Scoparia *dulcis*", 日本生薬学会第 60 年会講演要旨集 249, 2013 年 9 月 7-8 日, 北海道
33. 石橋正己, 荒井緑, 當銘一文, "Wnt シグナル阻害作用をもつ新規リモノイド化合物キシログラニン B", 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～」第 4 回公開シンポジウム, 2013 年 5 月 28 日, 筑波

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.inm.u-toyama.ac.jp/pharmacognosy/index-j.html>

<http://www.p.chiba-u.jp/lab/kassei/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

當銘 一文 (TOUME KAZUFUMI)

富山大学・和漢医薬学総合研究所・准教授

研究者番号: 80563981