

平成 29 年 5 月 1 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293022

研究課題名(和文) がんの進展と再発を制御する細胞内シグナルを標的とした天然物の探索と機能解明

研究課題名(英文) Search and functional analysis of natural products targeting intracellular signals that control the development and recurrence of cancer

研究代表者

石橋 正己 (Ishibashi, Masami)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：90212927

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、がんの進展と再発を制御する細胞内シグナルに作用する天然物のスクリーニングを行い、有用な低分子化合物を見出すことを目的としており、とくに、がん細胞の治療抵抗性の要因となる自己複製能と多分化能の獲得に必須な数種の細胞内シグナルを対象としたスクリーニングを行った。その結果、Wntシグナルやヘッジホッグシグナル阻害作用をもつ天然物や、TRAIL耐性克服作用をもつ天然物など数多くの有用な活性成分を単離した。得られた活性成分について、がんの進展に関わる各種タンパク質の発現への影響、アポトーシス誘導作用や細胞生存率への影響などを明らかとした。また顕著な活性化合物に関する標的分子の解明を行った。

研究成果の概要(英文)：This study aims to find useful low-molecular compounds by screening natural products having effects on intracellular signals that control the development and recurrence of cancer. In particular, screening studies were carried out targeting several intracellular signals that have essential roles of treatment-resistance of cancer cells and acquiring pluripotency of stem cells. As a result, we have isolated many useful active compounds that have inhibitory effects on Wnt and Hedgehog signal pathways, and also obtained natural products having TRAIL resistance overcoming activity. Using several active compounds thus isolated, we investigated their effects on the expression of various proteins and mRNA involved in cancer progression, the influence of inducing apoptosis or cell viability. We have also elucidated the target molecules with respect to the remarkable active compound, fuligocandin B, which has TRAIL-overcoming activity obtained from a myxomycete species.

研究分野：天然物化学

キーワード：生理活性 シグナル伝達 有機化学 薬学 生体分子

1. 研究開始当初の背景

がんはごく少数の自己複製能と多分化能をもつ細胞(がん幹細胞)を頂点とする階層(ヒエラルキー)からなる不均一な細胞集団であり、この不均一性(heterogeneity)が治療抵抗性や再発の重要な要因となると認識されてきている。すなわち、少数のがん幹細胞は細胞周期の静止期にあるため、活発な細胞分裂を行うがん細胞を対象とした従来の抗がん剤や放射線治療には耐性を示し、生き残ることからがんの浸潤や再発を招く大きな要因となる。このようながんの進展と再発の制御に必須な細胞内シグナルとして、ウイント(Wnt)、ヘッジホッグ(Hh)、およびノッチ(Notch)シグナル等が知られている。これらのシグナルは、正常な幹細胞の自己複製、胚の発生、分化、成人組織再生などにおいて重要な役割を担う一方で、がんの不均一性や治療抵抗性の解明と攻略に深く関わっており、今まさに創薬標的としての開発がさかんに進められている。また一方、最近ではがん細胞の自己複製能や多分化能の獲得においてエピジェネティック制御の重要性が明らかとなりつつある。エピジェネティック制御とは遺伝子配列情報を変更することなくDNAやクロマチン修飾等を通じて後天的に遺伝子発現が制御される現象の総称であり、この制御機構に関わる分子は上述の細胞内シグナル伝達経路と密接に関わっていることが明らかとなってきている。これらシグナル制御機構に関わる医学・生物学的研究は世界的にきわめて熾烈な競争の中にあり、またこれらに作用する低分子化合物に関する研究も盛んである。しかしながらこれら細胞内シグナルに作用する有効な低分子化合物に関する研究はまだ十分ではなく、各々のシグナルに対する有効な低分子化合物の発見・開発は強く望まれている状況であった。

2. 研究の目的

本研究は、がんの進展と再発を制御する細胞内シグナルに作用する天然物のスクリーニングを行い、有用な低分子化合物を見出すことを目的としており、とくに、がん細胞の治療抵抗性の要因となる自己複製能と多分化能の獲得に必須な数種の細胞内シグナルを対象としたスクリーニングを行う。

これらシグナルを制御する低分子化合物を新たに開発できれば、がんの進展と再発を制御する細胞システムに関わる基礎研究およびそれと密接に関連する創薬・生命科学研究に大きく貢献できることが期待される。とくに本研究では当研究室で独自に構築した天然物ライブラリーならびに天然物基盤合成化合物ライブラリーをスクリーニングに活用することを特徴とする。また、当研究室では、細胞スクリーニング、天然物探索、構造解析、有機合成、活性分子機構解明等に関する実験を遂行する準備が整っており、これら一連の包括的天然物化学の展開に基づき、

新たな高活性低分子資源の創出を目指す。

3. 研究の方法

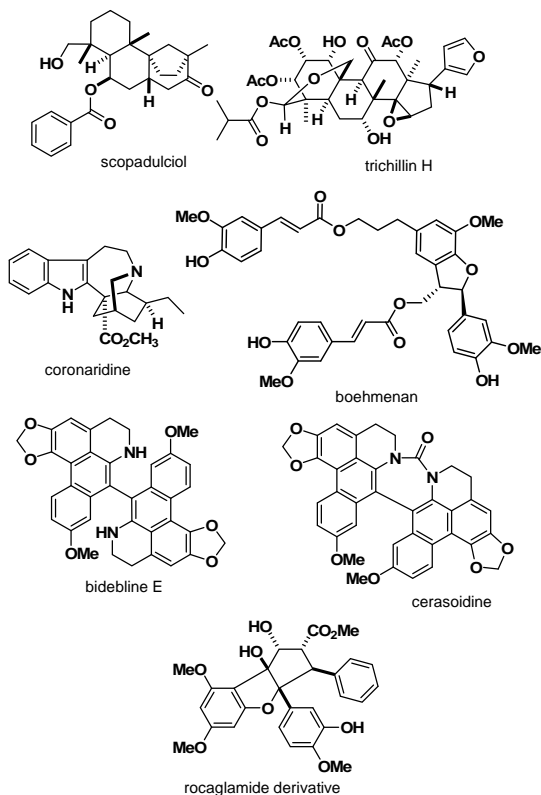
- (1) 標的シグナルに関するスクリーニング：がんでは異常更新している Wnt, Hh シグナル、およびがん細胞をアポトーシスに導く TRAIL シグナルに関して、当研究室で導入済みの細胞アッセイ法を用いて、タイ、バングラデシュ産植物、および放線菌抽出エキス等、当研究室保有の天然物ライブラリー等を対象としたスクリーニングを行う。
- (2) 活性成分の分離・精製：(1)でヒットした抽出物について、上記アッセイを指標として、活性成分の分離・精製を行い、活性成分を単離し、機器分析等に基づき、その化学構造を解明する。
- (3) 活性化化合物の作用発現分子機構の解析：(2)で得られた興味深い活性成分について、種々の生化学的手法によるシグナル制御分子機構、および細胞応答現象(アポトーシス、分化等)の解析を行う。すなわち、各シグナル経路における標的遺伝子の mRNA やタンパク質発現への影響を明らかにするとともに、染色した細胞を顕微鏡観察することにより核内および細胞質での発現量への影響を調べる。またゲルシフトアッセイ法によりタンパク質と DNA との結合を阻害するか否かを明らかにする。これらの結果に基づき活性成分の作用点を解析する。
- (4) 高活性低分子化合物の創出：(3)で得られた情報に基づき、活性構造相関解析、有機合成による最適化を行うことにより、さらに有効な活性を示す低分子化合物の設計・創製を行う。

4. 研究成果

本研究は、がんの進展と再発を制御する細胞内シグナルに作用する天然物のスクリーニングを行い、有用な低分子化合物を見出すことを目的としており、とくに、がん細胞の治療抵抗性の要因となる自己複製能と多分化能の獲得に必須な細胞内シグナルとして知られるウイント(Wnt)、ヘッジホッグ(Hh)シグナル、および癌細胞選択的なアポトーシス誘導因子トレイル(TRAIL)を対象としたスクリーニングを行った。

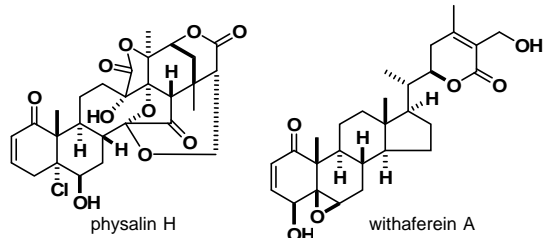
- 1) ウイント(Wnt)シグナル阻害作用をもつ天然物：オオバコ科植物から単離した scopadulciol はヒト胃がん細胞 AGS において核内の β -catenin を減少させたが、プロテアソーム阻害剤 MG132 を併用すると β -catenin の減少は認められなくなった。これにより scopadulciol はプロテアソーム依存性の β -catenin の分解を促進することが示唆された。Trichillin H は細胞質および核における β -catenin を減少させなかったが、Wnt シグナルの標的タンパク質である c-myc の発現を抑制した。従って、trichillin H は Wnt シグナル経路の中でも β -catenin より下流に作用するものと考

えられた。キョウチクトウ科 *Tabernaemontana divaricata* の葉部から iboga 型アルカロイド coronaridine を単離した。本化合物は β -catenin の mRNA レベルでの発現を低下させることにより Wnt シグナルを阻害することが明らかとなった。またアオイ科 *Hibiscus ficulneus* の茎部より単離したリグナンエステル boehmenan は、プロテアソームを介した β -catenin の分解促進により Wnt シグナルを阻害することがわかった。パンレイシ科 *Polyalthia cerasoides* のビスアポルフィン型アルカロイド bideblin E は大腸がん細胞 SW480 において核内 β -catenin を減少させることにより Wnt シグナルを阻害することが示唆された。また同植物から同時に軸不斉をもつアポルフィン型アルカロイド二量体 cerasoidine を単離し、X線結晶解析によりその構造を決定した。一方、センダン科 *Amoora cuculata* より以前単離したロカグラミド誘導体についての全合成研究を行い、天然物とともにヘテロ環を含む一連の誘導体の合成を行った。これらの化合物の中には顕著な Wnt シグナル阻害作用を示すものが含まれていることが明らかとなった。

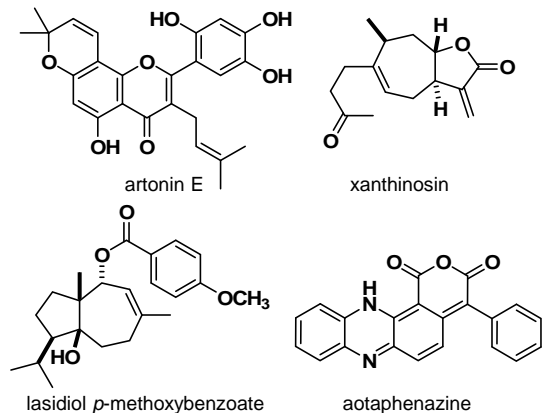


2) ヘッジホッグ (Hh) シグナル阻害作用をもつ天然物：ナス科植物から Hh シグナル阻害作用をもつ高度に酸化されたステロイド誘導体 physalin H を単離した。本化合物は顕著な GLI1 転写阻害活性を示し、Hh シグナルの標的タンパク質である Ptch や Bcl2 の発現を減少させ、GLI1 タンパク質と GLI1 結合領域を有する DNA との複合体形成を阻害した。ナス科植物 *Withania somnifera* から

Hh シグナル阻害作用をもつステロイド誘導体 withaferein A 及びその誘導体 5 種を単離した。主成分の withaferein A は顕著な GLI1 転写阻害活性を示し、Hh シグナルの標的タンパク質である Ptch や Bcl2 の発現を減少させ、GLI1 タンパク質と GLI1 結合領域を有する DNA との複合体形成を阻害した。



3) TRAIL 耐性克服作用をもつ天然物：クワ科植物より TRAIL 耐性克服作用をもつ天然物として、数種のプレニル化フラボンを単離した。そのうちの一つの artonin E は ROS (活性酸素種) を発生を引き金としてデス受容体 DR5 の発現上昇を介して、カスパーゼを活性化させ、アポトーシスを誘導することが示唆された。キク科 *Xanthium strumarium* の葉部から TRAIL 耐性克服作用をもつ 5 種のセスキテルペンを単離した。このうちの 2 種の化合物 xanthinosin および lasidiol *p*-methoxybenzoate はいずれも AGS 細胞において、アポトーシス誘導タンパク質として知られる DR4, DR5, p53, CHOP, Bax などを増加させ、抗アポトーシスタンパク質である Bcl2 を減少させた。これより、これらの化合物はデスレセプター経路、ミトコンドリア経路の両方を介してアポトーシスを誘導することが示唆された。ショウガ科 *Boesenbergia pandurata* の根茎から TRAIL 耐性克服作用をもつ 8 種の新規ジテルペンを単離した。同時に単離した主成分ピマラン型ジテルペンは AGS 細胞において、アポトーシス誘導タンパク質として知られる DR4, DR5, p53, CHOP, Bax を増加させ、抗アポトーシスタンパク質である Bcl2, c-FLIP, GSK-3 を減少させた。これより、これらの化合物はデスレセプター経路を介してアポトーシスを誘導することが示唆された。



茨城県土壌由来の放線菌 *Streptomyces* sp.

IFM11694から新規フェナジン型天然物 aotaphenazineを単離した。本化合物もAGS細胞において、アポトーシス誘導タンパク質DR4, DR5, およびp53を増加させ、抗アポトーシスタンパク質Bcl2を減少させた。

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30件)

- 1) Arai, M. A.; Tanaka, M.; Tanouchi, K.; Ishikawa, N.; Ahmed, F.; Sadhu, S. K.; Ishibashi, M. "Hes1 binding compounds isolated by Target Protein Oriented Natural Products Isolation (TPO-NAPI)" *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 538-543 (査読有)
- 2) Hara, S.; Ishikawa, N.; Hara, Y.; Nehira, T.; Sakai, K.; Gono, T.; Ishibashi, M. "Nabscessins A and B, new aminocyclitol derivatives from *Nocardia abscessus* IFM 10029^T" *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 565-568(査読有)
- 3) Arai, M. A.; Taguchi, S.; Komatsuzaki, K.; Uchiyama, K.; Masuda, A.; Sampei, M.; Satoh, M.; Kado, S.; Ishibashi, M. "VCP is a target of 5'-I Fuligocandin B and enhances TRAIL-resistance in cancer cells" *ChemistryOpen* **2016**, *5*, 574-579 (査読有)
- 4) Karmakar, U. K.; Ishikawa, N.; Arai, M. A.; Ahmed, F.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Boesenberols, pimarane diterpenes with TRAIL resistance-overcoming activity from *Boesenbergia pandurata*" *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2075-2082 (査読有)
- 5) Shono, T.; Ishikawa, N.; Toume, K.; Arai, M. A.; Masu, H.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Cerasoidine, a bis-aporphine alkaloid isolated from *Polyalthia cerasoides* during screening for Wnt signal inhibitors" *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2083-2088 (査読有)
- 6) Arai, M. A.; Kofuji, Y.; Tanaka, Y.; Yanase, N.; Yamaku, K.; Fuentes, R. G.; Karmakar, U. K.; Ishibashi, M. "Synthesis of rocaglamide derivatives and evaluation of their Wnt signal inhibitory activities" *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3061-3068 (査読有)
- 7) Abdelfattah, M. S.; Ishikawa, N.; Karmakar, U. K.; Yamaku, K.; Ishibashi, M. "New phenazine analogues from *Streptomyces* sp. IFM 11694 with Wnt signaling inhibitory and TRAIL resistance-overcoming activities" *J. Antibiot.* **2016**, *69*, 446-450(査読有)
- 8) Arai, M. A.; Ishikawa, N.; Tanaka, M.; Uemura, K.; Sugimitsu, N.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Hes1 dimer inhibitor isolated by target protein oriented natural products isolation (TPO-NAPI) of differentiation activators of neural stem cells" *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1514-1520 (査読有)
- 9) Abdelfattah, M. S.; Ishikawa, N.; Karmakar, U. K.; Ishibashi, M. "Sulfotanone, a new alkyl sulfonic acid derivative from *Streptomyces* sp. IFM 11694 with TRAIL resistance-overcoming activity" *J. Nat. Med.* **2016**, *70*, 266-270 (査読有)
- 10) Yixizhuoma; Tsukahara, K.; Toume, K.; Ishikawa, N.; Abdelfattah, M. S.; Ishibashi, M. "Novel cytotoxic isobenzofuran derivatives from *Streptomyces* sp. IFM 11490" *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6345-6347 (査読有)
- 11) Ohishi, K.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Coronaridine, an iboga type alkaloid from *Tabernaemontana divaricata*, inhibits Wnt signaling pathway by decreasing β -catenin mRNA expression" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3937-3940 (査読有)
- 12) Yoneyama, T.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Hedgehog inhibitors from *Withania somnifera*" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3541-3544 (査読有)
- 13) 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.* **2015**, *23*, 4746-4754 (査読有)
- 14) Arai, M. A.; Uchida, K.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Hedgehog inhibitors from *Artocarpus communis* and *Hyptis suaveolens*" *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4150-4154 (査読有)
- 15) Arai, M. A.; Akamine, R.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Hedgehog/GLI-mediated transcriptional activity inhibitors from *Crinum asiaticum*" *J. Nat. Med.* **2015**, *69*, 538-542 (査読有)
- 16) 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 (査読有)
- 17) Fuentes, R. G.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Phenolic compounds from the bark of *Oroxylum indicum* identified as Ngn2 promoter activators" *J. Nat. Med.* **2015**, *69*, 589-594 (査読有)
- 18) 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 GSK3 β without depending on CK1 α " *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 1139-1146 (査読有)
- 19) 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 tumor necrosis factor-related apoptosis ligand resistance in AGS human gastric adenocarcinoma cells" *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 864-872 (査読有)
- 20) 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 (査読有)
- 21) Arai, M. A.; Koryudzu, K.; Ishibashi, M. "Inubosin A, B, and C are new acridine alkaloids isolated from *Streptomyces* sp. IFM 11440 that show Ngn2 promoter activity" *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 311-314 (査読有)
- 22) 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 (査読有)
- 23) Arai, M. A.; Uemura, K.; Hamahiga, N.; Ishikawa, N.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Kaddar, T.; Carreau, M.; Ishibashi, M. "Naturally occurring FANCF-Hes1 complex inhibitors from *Wrightia religiosa*" *Med. Chem. Commun.* **2015**, 6, 455-460 (査読有)
- 24) Fuentes, R. G.; Arai, M. A.; Ishibashi, M. "Natural compounds with Wnt signal modulating activity" *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 1622-1628 (査読有)
- 25) 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 (査読有)
- 26) 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**, 15, 872-878 (査読有)
- 27) Arai, M. A.; Uchida, K.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Physalin H from *Solanum nigrum* as Hh signaling inhibitor blocks GLI1-DNA complex formation" *Beil. J. Org. Chem.* **2014**, 10, 134-140 (査読有)
- 28) 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 (査読有)
- 29) 石橋正己, "がん関連シグナル経路を標的とした植物由来天然物の探索", *化学と生物*, **2014**, 52, 541-548 (査読有)
- 30) 石橋正己, "疾患シグナルに作用する微生物由来天然物の探索", *化学工業*, **2014**, 65, 276-281 (査読有)
- 〔学会発表〕(計 18 件)
- 1) M. A. Arai, "Approach to neural stem cells and cancer cells based on natural products", The 4th Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences between Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University and College of Pharmacy, Seoul National University, February 10, 2017, Seoul (Korea)
- 2) M. Ishibashi, "Screening studies for natural products on disease and development pathways" Mahasarakham University Seminar; January 27, 2017, Mahasarakham (Thailand)
- 3) M. Ishibashi, "Search for bioactive constituents having effects on disease and development Pathways" The 2nd international conference on herbal and traditional medicine (HTM2017); January 26, 2017, Bangkok (Thailand)
- 4) M. A. Arai, "Target identification and mode of action of 5'-I fuligocandin B with TRAIL-resistance overcoming activity", Asian Chemical Biology Initiative 2017, January 20-24, 2017, Ho Chi Minh (Viet Nam)
- 5) 荒井緑, "天然物を基盤とした生物活性分子の探索と創製", 横浜市立大学 2016 年度教室セミナー, 2016 年 12 月 6 日, 横浜市立大学 (神奈川県横浜市)
- 6) 石橋正己, "疾患シグナルに作用する天然物スクリーニング研究から", 理研シンポジウム - 第 17 回分析・解析技術と化学の最先端, 2016 年 12 月 16 日, 理研 (埼玉県和光市)
- 7) 荒井緑, "神経再生とがんの制御をめざした天然物基盤分子の創成研究", 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集 17-20, 2016 年 10 月 27 日, 千葉大学 (千葉県千葉市)
- 8) 石橋正己, "疾患シグナルに作用する天然物スクリーニング研究", リグラーリア研究会, 2016 年 10 月 1 日, 立教大学 (東京都豊島区)
- 9) M. Ishibashi and M. A. Arai, "Screening studies for natural products on disease and development pathways", International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016); September 3,

- 2016, Tokushima Bunri University (Tokushima, Tokushima)
- 10) 石橋正己, "変形菌成分フリゴキャンジン B の標的解析", 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー」研究成果報告シンポジウム, 2016年7月1日, 慶應義塾大学(神奈川県横浜市)
 - 11) M. Ishibashi, "Natural products-based screening study on disease and development pathways", Pacificchem 2015; December 17, 2015, Royal Hawaiian Hotel (Honolulu, U.S.A.)
 - 12) 石橋正己, "シグナル伝達調節作用をもつテルペノイド成分の探索", 第59回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2015年9月5日, 近畿大学(大阪府東大阪市)
 - 13) 石橋正己, "ウイントシグナル阻害作用をもつ天然物のスクリーニング", 天然有機化合物の生合成研究—新潟ミニシンポジウム—, 2015年5月22日, 新潟大学(新潟県新潟市)
 - 14) 石橋正己, "疾患シグナルに作用する天然物スクリーニング研究", 日本農芸化学会2015年度大会シンポジウム, 2015年3月29日, 岡山大学(岡山県岡山市)
 - 15) M. Ishibashi, "Natural product screening studies on disease and development signaling pathways", The Society for Laboratory Automation and Screening 2015 annual conference; February 7-11, 2015, Walter E. Washington Convention Center (Washington, DC, U.S.A.)
 - 16) M. Ishibashi, "Natural products screening studies targeting Wnt, Hedgehog, and TRAIL signaling pathways", The 14th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama; October 27, 2014, Toyama International Conference Center (Toyama, Toyama)
 - 17) M. Ishibashi, "Natural products screening studies on Wnt and Hedgehog signaling pathways", The 28th International Symposium on the Chemistry of Natural Products and the 8th International Conference on Biodiversity (ISCNP-28 & ICOB-8); October 20-24, 2014, Parkyard Hotel (Shanghai, China)
 - 18) 石橋正己, "バングラデシュ天然薬物資源調査", 第4回天然物パワーシンポジウム～海外学術調査と天然物化学, 2014年7月19日, 東京大学弥生講堂(東京都文京区)

〔図書〕(計5件)

- 1) 石橋正己, "脂肪酸とポリケタイド" パートナー天然物化学, 改訂第3版, 海老塚豊・森田博史・阿部郁朗編, 南江堂, 2016, 42-66
- 2) 石橋正己, "膜脂質と脂肪酸誘導体", 大

- 学院講義有機化学II(第2版), 野依良治・中筋一弘・玉尾皓平・奈良坂紘一・柴崎正勝・橋本俊一・鈴木啓介・山本陽介・村田道雄編, 東京化学同人, 2015, 377-382
- 3) 野依良治, 奥山格, 柴崎正勝, 檜山為次郎(監訳), 石橋正己, 岩澤伸治, 大嶋孝志, 金井求, 木越英夫, 忍久保洋, 白川英二, 橋本俊一, 吉田潤一(共訳), "ウォーレン有機化学第2版(上)" 東京化学同人, 2015
 - 4) M. Ishibashi, "Bioactive heterocyclic natural products from actinomycetes having effects on cancer-related signaling pathways" *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Kinghorn, A. D.; Falk, H.; Kobayashi, J. (Eds.); Springer; Wien, 2014, 99, 147-198
 - 5) 石橋正己(翻訳), 有機スペクトル解析ワークブック, 東京化学同人, 2014

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称: ナブセシン A, ナブセシン B, 及びその製造方法
 発明者: 石橋正己, 原昇子, 原康雅, 石川直樹, 酒井香奈江, 五ノ井透
 権利者: 千葉大学
 種類: 特許
 番号: 特願 2016-120162
 出願年月日: 平成 28 年 6 月 16 日
 国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/kassei/index.html>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
 石橋 正己 (ISHIBASHI MASAMI)
 千葉大学・大学院薬学研究院・教授
 研究者番号: 90212927
 - (2) 研究分担者
 荒井 緑 (ARAI A. MIDORI)
 千葉大学・大学院薬学研究院・准教授
 研究者番号: 40373261
- 石川 直樹 (NAOKI ISHIKAWA)
 千葉大学・大学院薬学研究院・助教
 研究者番号: 20748826