

平成 30 年 4 月 16 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2014～2017

課題番号：26305001

研究課題名(和文) バングラデシュ天然薬物資源調査

研究課題名(英文) Field study of medicinal natural resources in Bangladesh

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) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：平成26年度から29年にかけて、バングラデシュ・クルナ大学薬学部S. K. Sadhu教授らのグループとの共同研究により、熱帯植物を中心にバングラデシュ天然薬用資源の調査を行った。その結果、現地特有の植物種や現地で栽培された薬用植物を中心に数多くの植物種を収集した。得られた植物エキスに対して種々の疾患に関連する細胞シグナル経路(Wnt, hedgehog, TRAIL, Notch, BMI1等)を標的とした活性スクリーニング試験を行い、選別された植物エキスより数多くの新規生物活性天然物を単離した。得られた活性成分の中から興味深い化合物について、その分子レベルでの作用メカニズムに関する解析を行った。

研究成果の概要(英文)：In 2014-2017 (fiscal year), an international collaboration project on field-study of natural medicinal resources in Bangladesh was carried out between the representative of this research project (Masami Ishibashi) and the counterpart in Bangladesh headed by Professor Samir K. Kumar of Khulna University. As a result, a large number of plant samples, including field-characteristic tropical species as well as locally used medicinal herbs. Extracts of these materials were subjected to screening tests against disease-signals such as Wnt, hedgehog, TRAIL, Notch, and BMI1, and from active samples several new bioactive natural products were isolated. Mechanisms of the activities were further examined at molecular levels for selected compounds.

研究分野：天然物化学

キーワード：薬学 シグナル伝達 生理活性 有機化学 植物

### 1. 研究開始当初の背景

バングラデシュは暑熱な気候と肥沃な土壌に恵まれ、熱帯植物を中心として多様な天然薬用資源に富んでいる。しかしながら、天然薬物探索材料として対象とされているものは比較的少ない。そこで当研究室では、平成20年より新しい天然物資源の開拓・展開、拡充・強化をめざして「バングラデシュ天然薬物資源調査」を開始した。これは同年に科学研究費補助金・基盤研究B(海外学術調査)(20404004)が採択されたことに基づく。本科研費は幸いにも平成23年度に継続して2期目が採択され(23404007)、さらに平成26年度には3期目も採択され(26305001)、平成29年度まで継続した。本研究成果報告書は3期目(26305001、平成26年度から29年度まで)に関するものである。

### 2. 研究の目的

創薬研究において天然物からの先導化合物の探索研究は今後も一定の割合で貢献していくことが期待される。新しい天然物の発見のためには「未利用資源の開拓」がきわめて重要である。本研究では、創薬を目指した天然物の探索研究をさらに展開・強化するために、「バングラデシュ天然薬用資源調査」を行う。バングラデシュは暑熱な気候と肥沃な土壌に恵まれ、熱帯植物を中心として多様な天然薬用資源に富んでいる。しかしながら、天然薬物探索材料としては対象とされているものは未だ比較的少なく、その多くが未開発である。本研究では、バングラデシュ・国立クルナ大学薬学部・Samir K. Sadhu教授およびダッカ大学薬学部・Firoj Ahmed教授、および両教授が所属する研究チームとの密接な共同研究により、熱帯植物を中心にバングラデシュ天然薬用資源の調査、ならびにそれを活用してバングラデシュ天然薬用資源からの有用生物活性天然物の探索を行い、国際共同研究を基盤とする資源の有効利用を目指す。

### 3. 研究の方法

1) 薬用資源調査(未利用植物の現地調査): バングラデシュ国において、現地の薬用植物の専門家・クルナ大学薬学部S. K. Sadhu教授およびダッカ大学薬学部Firoj Ahmed教授の指導のもと、研究代表者・石橋とが中心となって系統的に現地産植物調査を行う。首都ダッカ市、Sadhu博士の拠点であるクルナ市、およびその他のバングラデシュのいくつかの地方都市の周辺を中心に、これまでに未採取・未利用の植物種を中心に調査・採取する。当初採取する薬用植物等は、予備的スクリーニングに最低限必要な量にとどめ、その予備的スケールでの植物等の抽出エキスを作製する。

2) コレクション構築と生物活性試験スクリーニング: 上記の調査に基づき、薬用資源植物の抽出エキスコレクションの構築および

さらなる拡充を行う。得られた抽出エキスに対して、がんを始めとする種々の疾患に関連する細胞シグナル経路(Wnt, hedgehog, TRAIL, Notch, BMI1等)を標的とした活性スクリーニング試験を行う。これらスクリーニングは主に千葉大学において中心に担当する。スクリーニングによって得られたデータは随時バングラデシュ側に情報開示し、良好な活性を示した植物種について、原材料植物の量的確保を図り、場合によっては現地での栽培に関しての検討も行う。

3) 生物活性物質の分離・精製・化学構造の決定: 2)で選別された植物種について、可能な範囲での量的確保を行った後、アルコール等の有機溶媒で抽出する。続いて、溶媒分画により数種の画分に分配し、各画分について生物活性試験を行う。良好な活性を示した植物エキスについて、活性成分の分離・精製を行う。得られた活性物質に対して、各種スペクトル解析や化学的手法に基づき、化学構造を解明する。

4) 作用機構解析: これまでに得られた興味深い活性成分について、その分子レベルでの作用メカニズムの解析に関する実験をさらに進展させ、活性化合物の作用点や標的分子を解明するための実験方法を検討し実施する。

### 4. 研究成果

(1) 薬用資源調査(バングラデシュにおける植物現地調査): 平成26年12月16日から12月23日、研究代表者・石橋は、バングラデシュ国を訪問し、クルナ(Khulna)大学薬学部S. K. Sadhu教授およびダッカ(Dhaka)大学薬学部Firoj Ahmed教授の指導のもと、バングラデシュ北部のシレット市周辺を中心に、熱帯薬用植物資源調査を行った。とくにこれらの地域特有の植物種や現地で栽培される薬用植物を中心に調査・採取を行い、調査・採取した薬用植物は40種近くであったが、一つの種当たり採取量は予備的スクリーニングに最低限必要な量にとどめた。平成27~29年度は、複数の日本人に関わる不幸な事件が発生したため、治安上の理由から、日本側からの出張を控え、バングラデシュ側から研究協力者(S. K. Sadhu教授, F. Ahmed教授, およびクルナ大学U. Karmakar准教授)を日本に迎え入れ、綿密な情報交換を行った上で、バングラデシュ・カウンターパート側だけによる調査を実施した。平成27, 28年度はバングラデシュ南部クルナ地域周辺で見られる植物種や現地で栽培される薬用植物を中心と調査が行われた。平成29年度はバングラデシュ北部マンメンシン地域周辺で見られる植物種や現地で栽培される薬用植物に関する調査が2018年3月上旬に行われた。

(2) 抽出エキスコレクションの構築とスクリーニング: これまでに行われた資源調査によって採取し、千葉大学側に空輸されてきた植物サンプルについて、有機溶媒による抽出

を行い、抽出エキスコレクションの作製を継続的に行った。得られた抽出エキスを用いて種々の細胞シグナル (Wnt, hedgehog, TRAIL, Notch, BMI1等) に対する作用に関するスクリーニング試験を継続して行い、ヒットサンプルを選別した。

(3) 活性成分探索：上記現地調査で入手したバングラデシュ産サンプルについて上述の各種スクリーニングを行い、選別されたヒットサンプルについて次のような活性成分の探索研究を実施した。

TRAIL耐性克服作用に関するスクリーニング：マメ科植物 *Entada scandens* より活性成分として homogentisic acid を始めとする4種の成分を単離した。またサクラソウ科植物 *Aegiceras corniculatum* からは活性成分として既知のフラボノイド配糖体など数種の活性成分を単離した。これらはTRAIL耐性胃がん細胞AGSに対して中程度の耐性克服作用を示した。一方、キク科植物 *Enhydra fluctuans* より活性成分として4種のゲルマクラン型セスキテルペンラクトンを単離した。これらは1  $\mu$ M以下の比較的低濃度でTRAIL耐性胃がん細胞AGSに対して中程度の耐性克服作用を示した。また、キク科 *Xanthium strumarium* の葉部からTRAIL耐性克服作用を示す5種のセスキテルペンを単離した。このうち主要成分である xanthosin は、AGS細胞において、DR4, DR5, p53, CHOP, Baxなどのアポトーシス誘導タンパク質を増加させ、Bcl2などの抗アポトーシスタンパク質を減少させた。

Notchシグナルに対するスクリーニング：ガガイモ科植物 *Calotropis gigantean* のメタノール抽出物に顕著な活性が認められたため、各種クロマトグラフィーを用いた分画精製を行い、活性成分として、8種のカルデノリド誘導体を単離した。これらのうち uscharin について、その詳細な作用メカニズムの解析を行い、HES1およびHES5タンパク質の発現を減少させることが明らかとなった。また、uscharin はマウス神経幹細胞MEB5のニューロンへの分化を促進した。この作用は本化合物がNotch細胞内ドメイン(NICD)の分解を促進することに由来することが明らかとなった。

Wntシグナルに対するスクリーニング：*Tabernaemontana divaricata* の葉部から単離した iboga 型アルカロイド coronaridine は -catenin の mRNA レベルでの発現を低下させることにより Wntシグナルを阻害した。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 -catenin の分解促進により Wntシグナルを阻害することが明らかとなった。ガガイモ科植物 *Calotropis gigantean* 由来のカルデノリド calotropin は CK1 タンパク質を増加させることにより Wntを阻害することが明らかとなった。一方、トウダイグサ科植物由来のピリドン型化合物 ricinine は CK1 活性を阻害することに

より Wntシグナルを活性化させた。またこの他、オオバコ科植物からジテルペン scopadulciol, センダン科植物からリモノイド trichillin H を単離し、これらの作用機構に関する知見を得た。

Hedgehogシグナル阻害作用に関するスクリーニング：ナス科植物 *Withania somnifera* から単離したステロイド誘導体 withaferin 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することがわかった。またナス科植物 *Solanum nigrum* から hedgehogシグナル阻害作用をもつ化合物として、高度に酸化されたステロイド誘導体 physarin H を単離した。

## 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21件)

1. Taniguchi, K.; Funasaki, M.; Kishida, A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M.; Ohsaki, A. "Two new coumarins and a new xanthone from the leaves of *Rhizophora mucronata*" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 1063-1066
2. Yoneyama, T.; Arai, M. A.; Akamine, R.; Koryudzu, K.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Itoh, M.; Okamoto, R.; Ishibashi, M. "New Notch inhibitors from *Calotropis gigantea* that induce neuronal differentiation of neural stem cells" *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 2453-2461
3. Ahmed, F.; Karmakar, U. K.; Arai, M. A.; Ishikawa, N.; Sadhu, S. K.; Ishibashi, M. "Germacranolides from *Enhydra fluctuans* with TRAIL-resistance abrogating activity" *Nat. Prod. Commun.* **2017**, 12, 1169-1170
4. 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
5. 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
6. Ahmed, F.; Toume, K.; Ishikawa, N.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ishibashi, M. "Constituents from *Entada scandens* with TRAIL-resistance overcoming activity" *Nat. Prod. Commun.* **2016**, 11, 993-995
7. Karmakar, U. K.; Toume, K.; Ishikawa, N.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.;

- Ishibashi, M. "Bioassay-guided isolation of compounds with TRAIL-resistance overcoming activity from *Datura stramonium*" *Nat. Prod. Commun.* **2016**, *11*, 185-187
8. Karmakar, U. K.; Toume, K.; Ishikawa, N.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Bioassay-guided isolation of compounds with TRAIL-resistance overcoming activity from *Datura stramonium*" *Nat. Prod. Commun.* **2016**, *11*, 185-187
  9. 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  $\beta$ -catenin mRNA expression" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3937-3940
  10. 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
  11. 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
  12. 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
  13. 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
  14. 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
  15. 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
  16. Fuentes, R. G.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Scopadulciol, isolated from *Scoparia dulcis*, induces  $\beta$ -catenin degradation and overcomes tumor necrosis factor-related apoptosis ligand resistance in AGS human gastric adenocarcinoma cells" *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 864-872
  17. 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
  18. Tahmina, H.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Isolation of alkamides with death receptor-enhancing activities from *Piper chaba*" *Heterocycles* **2015**, *90*, 1317-1322
  19. 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 $\alpha$ " *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4597-4601
  20. 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 $\alpha$  in colon cancer cells" *ChemBioChem* **2014**, *15*, 872-878
  21. 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
- 〔学会発表〕(計 36 件)
1. 土屋杏奈, 荒井緑, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "Notch シグナル阻害作用を有する天然物の探索", 日本薬学会第 138 年会 (2018) 金沢
  2. 佐藤知幸, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "*Ricinus communis* と *Clinogyne dichotoma* 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 138 年会 (2018) 金沢
  3. 盛田かおり, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "Hes1 二量体形成阻害活性を有する神経幹細胞分化活性化剤の探索", 日本薬学会第 138 年会 (2018) 金沢
  4. S. K. Sadhu, F. Ahmed, U. K. Karmakar, M. A. Arai, M. Ishibashi, "Field Study on Natural Medicinal Resources in Bangladesh (2)", 日本生薬学会第 64 年会講演要旨集 216, 2017 年 9 月 10 日, 船橋
  5. 森田望, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "*Nypa fruticans* 等からの BMI1 プロモーター阻害剤の探索", 日本生薬学会第 64 年会講演要旨集 227, 2017 年 9 月 10 日, 船橋
  6. 土屋杏奈, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "Notch シグナル阻害作用を有する天然物の探索", 日本生薬学会第 64 年会講演要旨集 226, 2017 年 9 月 10 日, 船橋
  7. 石橋正己, "ものとのサイエンス: 天然

- 物探索を基盤とする生薬学研究", 日本生薬学会第 64 年会会長講演, 2017 年 9 月 9 日, 船橋
8. 石橋正己, "ものとのサイエンス: シグナル伝達分子を標的とした天然物の探索", 第 11 回日本ポリフェノール学会年次大会基調講演, 2017 年 8 月 5 日, 金沢
  9. M. Ishibashi, "Search for bioactive constituents having effects on disease and development Pathways" The 2<sup>nd</sup> international conference on herbal and traditional medicine (HTM2017); January 26, 2017, Bangkok
  10. 荒井緑, 越智富美江, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "GLI1 ピーズを用いたヘッジホッグシグナル阻害剤の探索", 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集 151-153, 2016 年 10 月 28 日, 千葉
  11. 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
  12. T. Yoneyama, M. A. Arai, R. Okamoto, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. Ishibashi, "Isolation of Notch inhibitors from *Calotropis gigantea*", Pacificchem 2015; December 17, 2015, Honolulu, U.S.A.
  13. M. A. Arai, R. Akamine, R. Okamoto, T. Koyano, T. Kowithayakorn, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. Ishibashi, "Search for Notch signaling inhibitors from natural products", Pacificchem 2015; December 17, 2015, Honolulu, U.S.A.
  14. M. Ishibashi, "Natural products-based screening study on disease and development pathways", Pacificchem 2015; December 17, 2015, Honolulu, U.S.A.
  15. R. G. Fuentes, K. Toume, M. A. Arai, S. K. Sadhu, F. Ahmed, M. Ishibashi, "Scopadulciol, a diterpenoid isolated from *Scoparia dulcis* by screening for Wnt signal inhibitors, exhibits TRAIL resistance overcoming activity", Pacificchem 2015; December 15, 2015, Honolulu, U.S.A.
  16. 庄野巧, 石川直樹, 當銘一文, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "*Hibiscus ficulneus* および *Polyalthia cerasoides* からの Wnt シグナル阻害作用をもつ天然物の探索", 第 6 回食品薬学シンポジウム講演要旨集 72-74, 2015 年 10 月 31 日, 岡山
  17. U. K. Karmakar, 石川直樹, 當銘一文, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "*Xanthium strumarium* の TRAIL 耐性克服作用をもつセスキテルペンテルペン成分", 第 6 回食品薬学シンポジウム講演要旨集 69-71, 2015 年 10 月 31 日, 岡山
  18. 米山達朗, 荒井緑, 岡本隆一, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "*Calotropis gigantea* からのノッチシグナル伝達経路阻害剤の探索", 日本生薬学会第 62 年会講演要旨集 172, 2015 年 9 月 11 日, 岐阜
  19. U. K. Karmakar, 石川直樹, 當銘一文, 荒井緑, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, F. Ahmed, 石橋正己, "Bioassay guided isolation of pimarane diterpenes with TRAIL-resistance overcoming activity from *Boesenbergia pandurata*", 日本生薬学会第 62 年会講演要旨集 171, 2015 年 9 月 11 日, 岐阜
  20. U. K. Karmakar, 石川直樹, 當銘一文, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "Sesquiterpenes with TRAIL-resistance overcoming activity from *Xanthium strumarium*", 日本生薬学会第 62 年会講演要旨集 170, 2015 年 9 月 11 日, 岐阜
  21. F. Ahmed, 石川直樹, 荒井緑, S. K. Sadhu, 石橋正己, "Bioactive compounds with TRAIL-resistance overcoming activity from *Entada scandens* and *Aegiceras corniculatum*", 日本生薬学会第 62 年会, 2015 年 9 月 11 日講演要旨集 167, 岐阜
  22. Rolly G. Fuentes, 當銘一文, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "*Scoparia dulcis* から単離したウイントシグナル阻害作用をもつジテルペン", 第 59 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 322-324, 2015 年 9 月 6 日, 大阪
  23. 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, 大阪
  24. 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
  25. 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) 神戸
  26. F. Ahmed, S. K. Sadhu, 石橋正己, "*Entada scandens* からの TRAIL 耐性克服作用をもつ天然物の探索", 日本薬学会第 135 年会 (2015) 神戸
  27. F. Ahmed and M. Ishibashi, "Study of mechanism of TRAIL-resistance overcoming activity of bioactive natural products", 東京生化学研究会助成研究報告会, 2015 年 3 月 6 日, 東京
  28. M. Ishibashi, "Natural products screening studies on disease and development signaling pathways", The 4th Annual Conference of the Society for Laboratory Automation and Screening (SLAS2015), February 10, 2015, Washington, DC, U.S.A.

29. 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
30. M. Ishibashi "Natural products screening studies targeting Wnt, Hedgehog, and TRAIL signaling pathways", The 14th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama 2014, Abstract p. 33-36, October 28, 2014, Toyama
31. 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), Abstract p. 171-172, October 20-24, 2014, Shanghai
32. 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 からのウイント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
33. R. G. Fuentes, 荒井緑, 小谷野喬, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "Limonoids from *Azadirachta excelsa* inhibit Wnt/ $\beta$ -catenin signal", 日本生薬学会第 61 年会講演要旨集 114 (2014) 福岡
34. 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 TRAILresistance overcoming activity", 日本生薬学会第 61 年会講演要旨集 203 (2014) 福岡
35. 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, 2014 年 7 月 19 日, 東京
36. 石橋正己, "ガガイモ科植物由来天然物カロロロピンのウイントシグナル阻害作用", 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2014 年 6 月 26 日, 仙台

〔図書〕(計 4 件)

1. 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・奈良坂統一・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
2. 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), "ウオーレン有機化学第 2 版(上)(下)" 東

京化学同人, 2015

3. 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
4. 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: 2016 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

大崎 愛弓 (OHSAKI AYUMI)  
 日本大学・文理学部・教授  
 研究者番号: 50161360

(3)連携研究者

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

當銘 一文 (TOUME KAZUFUMI)(平成 26 年 9 月まで)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教  
 研究者番号: 80563981

石川 直樹 (NAOKI ISHIKAWA)(平成 26 年 10 月から)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教  
 研究者番号: 20748826