

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：12501

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23102008

研究課題名(和文) 疾患および再生シグナルを制御する新規天然物リガンドの探索

研究課題名(英文) Search for new natural products ligands having effects on disease and development pathways

研究代表者

石橋 正己 (Ishibashi, Masami)

千葉大学・薬学研究科(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) 33,300,000円

研究成果の概要(和文)：天然物抽出エキスコレクションおよび天然物基盤合成化合物ライブラリーを用いて、ウィント(Wnt)、ヘッジホッグ(Hh)、トレイル(TRAIL)、bHLH転写因子等のシグナル分子を標的とした天然物の探索および活性化化合物の作用メカニズムの解析に関する研究を行った。各シグナル経路ごとにスクリーニングで得られた代表的な化合物として、Wntシグナル阻害作用をもつカルデノリド、TRAIL耐性克服作用をもつクワ科植物由来のプレニルフラボン、Hhシグナル阻害作用をもつジテルペン、Hes1担持ビーズを用いる「標的タンパク質指向型天然物単離法」により得られた放線菌由来のピペリジンアルカロイドなどが挙げられる。

研究成果の概要(英文)：Screening programs targeting biological pathways such as TRAIL, Wnt, and Hedgehog signaling and bHLH transcriptional factors resulted in isolation of a variety of bioactive compounds from our natural products collection and natural products based synthetic compounds such as calotropin, a caldenolide with Wnt signal inhibitory activity through enhancement of mRNA expression of casein kinase 1, artonin E, a prenylated flavone with TRAIL resistance overcoming activity, and vitetrifolin D, a diterpene with hedgehog signal inhibitory activity. Search for Hes1 dimer inhibitors by target protein oriented natural products isolation (TPO-NAPI) using Hes1-beads HPLC system was examined for rapid discovery of natural products with differentiation activating effects of neural stem cells to yield agalloside, a flavonoid glycoside from extract of Aquilaria agallocha (Thymelaeaceae), and inohanamine, a new piperidine alkaloid with a triene side chain, isolated from a Streptomyces strain IFM11584.

研究分野：天然物化学

キーワード：シグナル伝達 生理活性 薬学 生体分子 有機化学

### 1. 研究開始当初の背景

天然物は創薬、および有用生化学的試薬に供される割合が非常に高く、天然資源は人類未知な構造を得る宝庫といえる。本研究では、天然物および天然物様合成化合物から、疾患および再生シグナルを制御するもの(天然物リガンド)を見いだす。標的シグナルとしては、人類においてその克服および深い洞察が必要であるが、未だ有用な化合物の発見が少ないものをとりあげる。例えば、癌での異常亢進を示す Wnt, ヘッジホッグ(Hh)シグナルは、発生段階で重要な働きをするが、一方でその異常亢進は癌化を引き起こす。また、神経幹細胞を始め種々幹細胞を用いた再生医療が期待されているが、幹細胞内のシグナルを特異的に活性化し特定の細胞に分化させる化合物の報告は未だに少なく、幹細胞の生体メカニズムも未知な部分が多い。これらのシグナル伝達系を制御する新たな天然物リガンドは、医薬の開発のみならず、一見相反する癌と幹細胞双方をつなぐ謎を解くための鍵になると期待でき、癌と幹細胞の両方の資質を有する癌幹細胞に対しても、グローバルで新規な知見を与えると期待できる。

### 2. 研究の目的

本研究は、疾患および再生シグナルを高次制御する新規天然物を発見し、一見相反する癌と幹細胞、あるいは両方の資質を有する癌幹細胞をつなぐ謎を解明する新たな知見を得ることを目的とする。幹細胞からの発生段階に重要なシグナル伝達はしばしば癌の原因の異常シグナルとなる。本研究では癌を始めとする種々の疾患に異常がみとめられる Wnt, ヘッジホッグ(Hh)シグナル, bHLH 転写因子等を対象とし、これらに作用する新規天然物および天然物基盤合成化合物を探索する。また、神経幹細胞に着目し、転写因子群の働きを制御する天然物を探索し、神経再生メカニズムに迫る。とくにシグナルの選択的制御を達成するため、遺伝子転写イベントに着目する。また本研究では、細胞を用いる遺伝子転写アッセイや細胞の表現系変化から探索するフォワードケミカルゲノミクスの探索と、標的タンパク質を用いる蛍光プレートアッセイ、およびビーズ担持タンパク質を用いるリバースケミカルゲノミクスの探索の二つを軸とした研究を行うことを目指した。

### 3. 研究の方法

(1) がんでは異常亢進している Wnt, Hh シグナル、およびがん細胞をアポトーシスに導く TRAIL シグナルに関しては、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のスクリーニングを行い、高活性な新規天然物を単離・構造決定する。一方、A1 班の東京医科歯科大学・岡本隆一博士との共同研究により、Notch シグナルに作用する化合物のア

ッセイ試験法を構築し、本試験システムを用いて、天然物および合成化合物を対象としたスクリーニングを行う。また、神経幹細胞の各神経細胞(ニューロン, アストロサイト)への分化活性化を、各細胞表面の特異的タンパク質を抗体染色することにより評価し、分化を制御する天然物を単離・構造決定する。(2) 神経幹細胞の増殖・分化を制御している塩基性・ヘリックス・ループ・ヘリックス(bHLH)転写因子群に着目し、転写因子複合体を蛍光強度で検出し、それらを阻害する天然物を単離する。また、標的とするタンパク質を大腸菌から調製し、セファロースビーズに担持したタンパク質担持ビーズを用い、多くの天然物の混合物であるエキスから、迅速に、標的タンパク質に結合する天然物を単離するスクリーニングを行う。

(3) 活性成分の分離精製と作用機構解析: 顕著な活性を示した画分について、各々の活性試験を指標として活性成分を単離する。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行う。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. 研究成果

当研究室に保有する天然物抽出エキスコレクションおよび天然物基盤合成化合物ライブラリーを用いて、ウイント(Wnt), ヘッジホッグ(Hh), トレイル(TRAIL), bHLH 転写因子等のシグナル分子を標的とした天然物の探索および活性化化合物の作用メカニズムの解析に関する研究を行った。各シグナル経路ごとにスクリーニングで得られた代表的な化合物に関する研究成果について報告する。

#### (1) Wnt シグナル

スクリーニングによりヒットしたガガイモ科 *Calotropis gigantea* 抽出物からカルデノリドの一種 calotropin を単離した。本化合物 calotropin はプロテアソーム系において -catenin の分解を促進することにより Wnt シグナルを阻害する。calotropin の添加により -catenin の S45 リン酸化、すなわち CK1 (casein kinase 1) によるリン酸化の上昇が認められた。また、RNAi により CK1 をノックダウンした細胞においては、calotropin による CK1 の増加および -catenin の S45 リン酸化は観察されなかった。さらにリアルタイム PCR 法により calotropin の添加により CK1 mRNA の増加が認められた。以上より、calotropin は CK1 を mRNA レベルで増加させ -catenin のリン酸化を促進することにより -catenin の分解を促

進し、Wnt シグナルを阻害することが示唆された。

オオバコ科 *Scoparia dulcis* から単離したジテルペン scopadulciol はヒト胃がん細胞 AGS において核内の  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -catenin の分解を促進することが示唆された。

ニガキ科 *Eurycoma longifolia* から単離した  $\beta$ -カルボリンアルカロイド 9-hydroxycanthin-6-one は CK1 非依存的に GSK3 (glycogen synthase kinase 3) を活性化することにより  $\beta$ -catenin の分解を促進し、Wnt シグナルを阻害した。また、本化合物はがん細胞だけでなく、ゼブラフィッシュにおいても、中脳後脳境界形成不全、色素細胞減少、尾部屈曲等の Wnt シグナル阻害作用を介する形態変化を引き起こすことが明らかとなった。

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) TRAIL シグナル

TRAIL 耐性克服作用に関するスクリーニングにより、クワ科 *Artocarpus communis* の根部抽出物より 12 種の化合物を単離した。そのうち artonin E は 3  $\mu$ M において、単独処理と比較して TRAIL (100 ng/mL) との併用により 24 時間後細胞生存率を 45% 低下させる顕著な TRAIL 耐性克服作用を示した artonin E のカスパーゼを介するアポトーシス誘導には活性酸素種 (ROS) が関与することが示唆された。

キク科 *Xanthium strumarium* の葉部からは 5 種のセスキテルペン化合物を単離した。このうちの 2 種の化合物は 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 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。このような結果から、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。

変形菌シロススホコリから単離した fuligocandin B について天然物より優れた活性を示すヨウ素化合物を見出し、さらに合成したピオチンプローブを用いることにより標的タンパク質の同定に関する研究を行った。

## (3) Hh シグナル

Hh シグナル阻害作用に関するスクリーニングを行い、GLI1 転写阻害活性の認められた *Vitex negundo* (クマツヅラ科) について活性成分の探索を行い、新規化合物 nishindanol

を含む 9 種のジテルペンやフラボノイド化合物を単離した。そのうちとくに nishindanol を含む 4 種の化合物が顕著な GLI1 転写阻害活性を示した。これらは Hh シグナルが亢進しているがん細胞 (PANC1, DU145) に対して細胞毒性を示したが、比較対照細胞 (C3H10T1/2) に対する細胞毒性は弱かった。また活性を示したジテルペン化合物 vitetrifolin D は Hh シグナルで制御されているタンパク質 (PTCH や BCL2) のタンパク質レベルを低下させることがウェスタンブロット実験の結果明らかとなった。

## (4) bHLH 転写因子

Hes1 (Hairy and enhancer of split1) は神経幹細胞の分化を抑制する抑制型 basic helix-loop-helix (bHLH) 型転写因子である。当研究室で構築した Hes1 担持ピースを用いる「標的タンパク質指向型天然物単離」によりスクリーニングを行い、*Aquilaria agallocha* より agalloside を得た。本化合物の詳細な分子メカニズム解析を行い、Hes1 二量体形成を阻害することにより神経幹細胞分化を促進することが明らかとなった。

Hes1 担持ピース法によりその他にも *Garcinia mangostana* からキサントン化合物、放線菌 *Streptomyces* sp. IFM 11584 から新規ピペリジンアルカロイド inohamamine を単離した。

bHLH 転写因子の一つである Ngn2 のプロモーター活性を評価する細胞アッセイシステムを用いてスクリーニングを行った結果、千葉県犬吠埼産土壌より分離した放線菌株 *Streptomyces* sp. IFM 11440 の培養抽出物より 3 種の新規アクリジンアルカロイド inubosin A-C を単離した。このうち inubosin B は強い Ngn2 プロモーター活性化作用を示し、また、Ngn1, NeuroD2 など、神経幹細胞分化に関連する遺伝子の発現を促進した。

また A01 班・岡本隆一博士 (東京医歯大学) との共同研究により Notch シグナル阻害作用を評価する細胞レポーターアッセイ法を構築した。本法によりスクリーニングを行い、*Garcinia speciosa* からのキサントン化合物や *Nerium indicum* からのカルデノリド配糖体など Notch シグナル阻害作用を示す天然物を数種単離した。

## 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 67 件)

1. 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 DOI:10.1039/c5ob02537k 査読有

2. 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.* in press DOI:10.1038/ja.2015.129 査読有
3. 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 DOI:10.1039/c5sc03540f 査読有
4. Ahmed F.; Ishibashi, M. "Bio-active natural products with TRAIL-resistance overcoming activity" *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 119-127 DOI:10.1248/cpb.c15-00732 査読有
5. 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 DOI:10.1016/j.tetlet.2015.09.116 査読有
6. 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 DOI:10.1016/j.bmcl.2015.07.036 査読有
7. 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 DOI:10.1016/j.bmcl.2015.06.081 査読有
8. 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 DOI:10.1016/j.bmc.2015.05.044 査読有
9. 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 DOI:10.1016/j.bmc.2015.06.058 査読有
10. 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 査読有
11. Ohishi, K.; Toume, K.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Mizoguchi, T.; Itoh, M.; Ishibashi, M. "9-Hydroxycanthin-6-one, a  $\beta$ -carboline alkaloid from *Eurycoma longifolia*, is the first Wnt signal inhibitor through activation of GSK3 $\beta$  without depending on CK1 $\alpha$ " *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1139-1146 DOI:10.1021/acs.jnatprod.5b00153 査読有
12. 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 DOI:10.1021/np500933v 査読有
13. 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 査読有
14. 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 DOI:10.1021/np5006218 査読有
15. 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 査読有
16. 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 DOI:10.1039/C4MD00495G 査読有
17. Fuentes, R. G.; Arai, M. A.; Ishibashi, M. "Natural compounds with Wnt signal modulating activity" *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1622-1628 DOI: 10.1039/C5NP00074B 査読有
18. 荒井緑, "天然由来ヘッジホッグシグナル阻害剤の探索", 日本女性科学者の会学術誌, **2015**, *15*, 20-27 査読無
19. 石川直樹, "既知ポリアミノ酸が新薬候補に? 薬剤耐性克服作用の発見", ファルマシア, **2015**, *51* (3), 253 査読有
20. 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 DOI:10.1016/j.bmc.2014.07.027 査読有
21. 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 DOI: 10.1002/cbic.201300786 査読有
22. 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 DOI: 10.3762/bjoc.10.10 査読有
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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/ol4029995 査読有
27. Minakawa, T.; Toume, K.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Prenylflavonoids isolated from *Artocarpus chameden* with TRAIL-resistance overcoming activity" *Phytochemistry* **2013**, *96*, 299-304 DOI:10.1016/j.phytochem.2013.08015 査読有
28. Arai, M. A.; Koryudzu, K.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Naturally occurring Ngn2 promoter activators from *Butea superba*" *Mol. BioSyst.* **2013**, *9*, 2489-2497 DOI:10.1039/C3MB70083F 査読有
29. Arai, M. A.; Fujimatsu, T.; Uchida, K.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Hh signaling inhibitors from *Vitex negundo*, naturally occurring inhibitor of GLI1-DNA complex" *Mol. BioSyst.* **2013**, *9*, 1012-1018 DOI:10.1039/C3MB25567K 査読有
30. Arai, T.; Yamamoto, Y.; Awata, A.; Kamiya, K.; Ishibashi, M.; Arai, M. A. "Catalytic asymmetric synthesis of mixed 3,3'-bisindoles and their evaluation as Wnt signaling inhibitors" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2486-2490 DOI:10.1002/anie.201208918 査読有
31. 石橋正己, "微生物由来天然物をはじめとするシグナル伝達作用物質の探索に関する研究", *The Japanese Journal of Antibiotics* **2013**, *66*, 169-178 査読有
32. Suzuki, T.; Arai, M. A.; Nakashima, M.; Uesugi, M. "Merging chemistry and biology in emerging countries" *Chem. Biol.* **2013**, *20*, 461-465 DOI:10.1016/j.chembiol.2013.04.003 査読有
33. Minakawa, T.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Eudesmane-type sesquiterpenoid and guaianolides from *Kandelia candel* in a screening program for compounds to overcome TRAIL-resistance" *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1431-1435 DOI:10.1021/np300179c 査読有
- [学会発表](計 242 件)
1. M. Ishibashi, "Natural products-based screening study on disease and development pathways", Pacificchem 2015; December 17, 2015, Honolulu, U.S.A.
2. 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
3. 荒井緑, "神経幹細胞分化活性化を目指した天然基盤分子の探索", 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～」地区ミニシンポジウム・仙台「ケミカルバイオロジーにおける天然物」, 2015 年 6 月 30 日, 仙台
4. 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
5. 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
6. 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, Washington, DC, U.S.A.
7. 荒井緑, "天然物基盤分子による幹細胞およびがん細胞の制御をめざして", 有機合成のニュートレンド 2015, 2015 年 2 月 3 日, 大阪
8. 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
9. 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, Shanghai

10. M. A. Arai, "Hes1 inhibitors from natural products", Sino-Japan Workshop on Chemical Biology, October 10-13, 2014, Beijing, China

〔図書〕(計7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 (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 (総ページ数 456 ページ)
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), "ウォーレン有機化学第2版(上)(下)" 東京化学同人, 2015, 総ページ数 1301 ページ
3. Ishibashi, M., "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 DOI: 10.1007/978-3-319-04900-7\_3
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, 総ページ数 251 ページ
5. 石橋正己, "生体における化学反応", 生体有機化学, 橋本祐一・村田道雄編, 東京化学同人, 2012, 53-68 (総ページ数 220 ページ)
6. 石橋正己, "自然のなかに薬をさがす~千葉発の天然物研究小話", 千葉日報社, 2011, 総ページ数 94 ページ (一般向けアウトリーチ活動, ブックレット)
7. 森田博史, 石橋正己, "ベーシック有機構造解析", 化学同人, 2011, 総ページ数 214 ページ

〔産業財産権〕

○出願状況 (計3件)

名称: エルモニン

発明者: 石橋正己, 塚原健太郎, 當銘一文

権利者: 千葉大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-068062

出願年月日: 平成 25 年 3 月 28 日

国内外の別: 国内

名称: Ngn2 プロモーター活性化剤 inubosin B

発明者: 荒井緑, 小柳津和音, 石橋正己

権利者: 千葉大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-04016

出願年月日: 平成 25 年 2 月 28 日

国内外の別: 国内

名称: 非対象光学活性ビスインドール化合物の Wnt シグナリング制御能

発明者: 荒井孝義, 荒井緑, 石橋正己, 山本悠史, 神谷謙太郎, 阿波田篤子

権利者: 千葉大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-068062

出願年月日: 平成 25 年 2 月 21 日

国内外の別: 国内

取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔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

平成 26 年 11 月 30 日まで

當銘 一文 (TOUME Kazufumi)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号: 80563981

平成 26 年 12 月 1 日から

石川 直樹 (ISHIKAWA Naoki)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号: 20748826

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: