

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

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：23102016

研究課題名(和文) ポリエーテル天然物を基盤としたイオンチャネル選択的阻害剤の創製と機能解析・制御

研究課題名(英文) Synthesis and functional analysis of ion channel selective inhibitors based on polycyclic ethers

研究代表者

佐々木 誠 (Sasaki, Makoto)

東北大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：80235267

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 26,600,000円

研究成果の概要(和文)：電位依存性カリウムイオンチャネル(Kvチャネル)のサブタイプ選択的な阻害剤であるポリ環状エーテル天然物ガンビエロールの最小活性構造単位を探索するために、分子左側構造を単純化したアナログを設計・合成し、Kv1.2チャネル恒常発現細胞株を用いた電気生理学実験により阻害活性の評価を行った。その結果、Kv1.2チャネル阻害活性における最小活性構造単位は、分子右端部を含む4環性ポリ環状エーテル骨格であることを初めて明らかにした。さらに、Kv1.2チャネルにおけるリガンド結合部位の同定を目的として、構造単純化活性アナログに光反応性基とビオチンタグを導入した光親和性標識化分子プローブの設計・合成を行った。

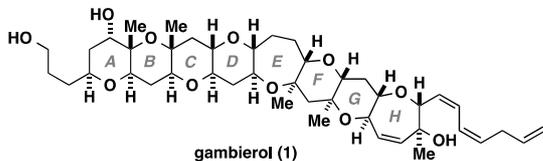
研究成果の概要(英文)：Gambierol is a structurally complex marine polycyclic ether natural product that exhibits potent inhibitory activity against voltage-gated potassium ion channels (Kv channels) with specific subtype selectivity. In order to clarify skeletal structure-activity relationship, hepta-, tetra-, and tricyclic analogues of gambierol were synthesized and tested for inhibitory activity against Kv1.2 channel, which was stably expressed in Chinese hamster ovary (CHO) cells. It was revealed that tetracyclic analogue of gambierol comprising the right-hand EFGH-ring with a triene side chain is the minimal structural unit for inhibitory activity against Kv1.2 channels. Furthermore, we designed and synthesized photoaffinity probe based on the structure of the tetracyclic analogue to identify the binding site of the ligand on Kv channels.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：ポリ環状エーテル ガンビエロール 電位依存性カリウムイオンチャネル 阻害剤 機能解析 光親和性標識化分子プローブ 天然物リガンド

1. 研究開始当初の背景

ガンビエロール(1, 下図)は、食中毒シガテラの原因渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* から単離・構造決定された複雑な海洋ポリ環状エーテル天然物であり、マウスに対して強力な致死毒性を示す。本申請者らはこれまでに、独自に開発した鈴木-宮浦反応を活用した効率的ポリ環状エーテル骨格構築法を基盤としてガンビエロールの初の全合成を達成し、化学合成による試料供給を実現した。その結果、ガンビエロールが電位依存性カリウムイオンチャネル (K_V チャネル) に特異的に作用し、極低濃度で阻害することを明らかにした。その後、他グループから本化合物が K_{V1} および K_{V3} チャネルに対してサブタイプ選択的な阻害活性を示すことが報告され、その結合部位と結合モデルが提唱された。この相互作用を支配する三次元構造や官能基群を精密に同定・解明することができれば、合理的なイオンチャネル阻害剤開発のための分子基盤の構築が可能と考えられる。



2. 研究の目的

本研究では、ガンビエロールの全合成ルートを活用して、 K_V チャネルに対する阻害活性発現に必要な最小構造単位をもつ活性単純化アナログを開発し、 K_V チャネルサブタイプに対する阻害作用を電気生理学的手法を用いて精密に解析する。さらに、構造単純化活性アナログの構造を基盤とした光親和性標識化分子プローブを設計・合成し、 K_V チャネルにおけるリガンド結合部位を同定する。これにより、ガンビエロールと K_V チャネルとの相互作用様式の解明とイオンチャネルサブタイプ選択的阻害剤の合理的設計のための化学的基盤の構築を目指した。

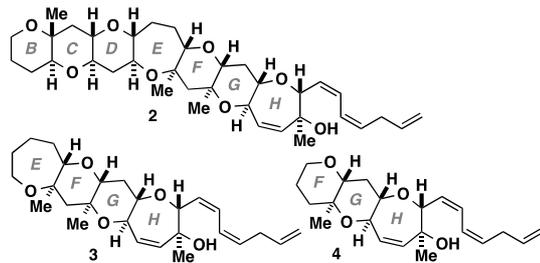
3. 研究の方法

ガンビエロールのポリ環状エーテル骨格の分子長と生物活性との相関を解明し、ガンビエロールの最小活性構造単位を探索する。ガンビエロールが選択的な阻害活性を示す $K_{V1.2}$ チャネルを過剰発現させた安定発現細胞株を作製し、電気生理学的手法により、ガンビエロールおよび構造単純化アナログの $K_{V1.2}$ チャネルに対する阻害活性評価を行う。さらに、ガンビエロールの構造単純化活性アナログの構造を基盤として、光反応性官能基とビオチンタグを導入した光親和性標識化分子プローブの設計・合成を行う。阻害活性を保持した分子プローブを用いて、 $K_{V1.2}$ チャネル過剰発現細胞の光親和性標識化実験を行うことにより、チャネルタンパク質におけるリガンド結合部位をアミノ酸残基レベルで同定する。

4. 研究成果

(1) 構造単純化アナログの設計と合成

本研究ではまず、ガンビエロールの分子右末端の構造を保持し、分子左側の構造を単純化した7環性、4環性、3環性アナログ2~4を設計・合成し、 K_V チャネルに対する阻害活性評価を行った。ガンビエロールの全合成ルートを応用し、鈴木-宮浦反応、閉環メタセシス、混合チオアセタールのNIS/AgOTfを活性化剤としたシラン還元を鍵工程として、構造単純化アナログ2~4を効率的に合成した。

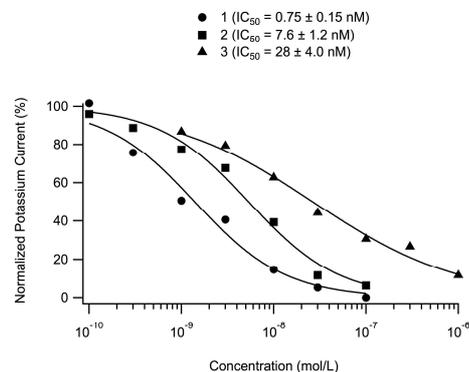


(2) K_V チャネル阻害活性評価系の構築

ガンビエロールが選択的な阻害活性を示す $K_{V1.2}$ チャネルサブタイプを恒常発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞株を作製した。また、カリウムイオンの流入により発生する微弱な電流を観測する電気生理学実験系を樹立し、ガンビエロールおよび構造単純化アナログの $K_{V1.2}$ チャネルに対する阻害活性評価を行った。

(3) ガンビエロール及び構造単純化アナログの活性評価

ガンビエロールと構造単純化アナログ2および3について、 $K_{V1.2}$ チャネル過剰発現 CHO 細胞を用いて阻害活性評価を行った。その結果、いずれのアナログもナノモル濃度で $K_{V1.2}$ チャネルを強力に阻害することを明らかにした (IC_{50} 値はそれぞれ、1: 0.75 ± 0.15 nM; 2: 7.6 ± 1.2 nM; 3: 28 ± 4.0 nM, $n = 3$, 下図)。すなわち、天然物よりも容易に合成可能で高活性な構造単純化アナログの開発に初めて成功した。

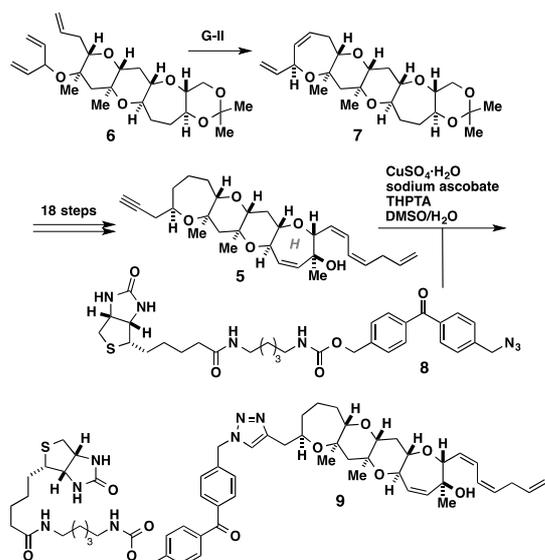


一方、さらに構造単純化した3環性アナログ4の $K_{V1.2}$ チャネルに対する阻害活性を評価した結果、1 μ M の濃度で全く阻害活性を示さなかった。以上の結果から、ガンビエ

ールの $K_v1.2$ チャネル阻害活性における最小活性構造単位は、4 環性ポリ環状エーテル骨格 **3** であることを明らかにした。

(4) 光親和性標識化分子プローブの設計と合成

以上のようにして合成した構造単純化活性アナログ **3** の構造を基盤として、 K_v チャネルにおけるリガンド結合部位の探索・同定のための光親和性標識化分子プローブの設計・合成を行った。分子プローブの設計に当たって、リガンドの生物活性を損なわないことが重要である。そこで、 K_v チャネル阻害活性に及ぼす影響の少ないと考えられる分子左側にアルキン側鎖を導入した化合物 **5** をリガンドとして設計した。ジエン **6** に対して Grubbs 第二世代触媒 (G-II) を用いたジアステレオ選択的な閉環メタセシス反応を行って 7 員環エーテルを立体選択的に構築し、4 環性化合物 **7** へと誘導した。次いで、ビニル側鎖を伸張し、H 環の官能基化とトリエン側鎖の導入を行ってリガンドとなるアルキン誘導体 **5** を合成した。さらに、アジド基を有するビオチン化されたベンゾフェノン誘導体 **8** との、銅(I)触媒によるアジド-アルキン付加環化反応を行って光親和性標識化分子プローブ **9** の合成を達成した。



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 3 6 件)

1. Y. Kawashima, A. Toyoshima, H. Fuwa, and M. Sasaki, Toward the total synthesis of amphidinolide N: Synthesis of the C8–C29 fragment, *Org. Lett.*, 査読有, **18**, 2232–2235 (2016). DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00871
2. H. Fuwa, N. Yamagata, Y. Okuaki, Y. Ogata, A. Saito, and M. Sasaki, Total synthesis and complete stereostructure of a marine macrolide glycoside, (–)-lyngbyaloside B, *Chem. Eur. J.*, 査読有, **22**, 6815–6829 (2016). DOI: 10.1002/chem.201600341
3. R. Isaka, L. Yu, M. Sasaki, Y. Igarashi, and H. Fuwa, Complete stereochemical assignment of campechic acids A and B *J. Org. Chem.*, 査読有, **81**, 3638–3647 (2016). DOI: 10.1021/acs.joc.6b00290
4. B. Espiña, E. Cagide, M. C. Louzao, N. Vilariño, M. R. Vieytes, Y. Takeda, M. Sasaki, and L. M. Botana, Cytotoxicity of goniodomin A and B in non contractile cells, *Toxicol. Lett.*, 査読有, **250–251**, 10–20 (2016). DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.04.001
5. H. Fuwa, S. Matsukida, T. Miyoshi, Y. Kawashima, T. Saito, and M. Sasaki, Progress toward the total synthesis of goniodomin A: Stereocontrolled, convergent synthesis of the C12–C36 fragment, *J. Org. Chem.*, 査読有, **81**, 2213–2227 (2016). DOI: 10.1021/acs.joc.5b02650
6. M. Kanto and M. Sasaki, Synthetic studies on amphirionin-5: Stereochemical assignment/reassignment of the C1–C9 portion through stereodivergent synthesis, *Org. Lett.*, 査読有, **18**, 112–115 (2016). DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03346
7. H. Fuwa, K. Sakamoto, T. Muto, and M. Sasaki, Concise synthesis of the C15–C38 fragment of okadaic acid, a specific inhibitor of protein phosphatases 1 and 2A, *Tetrahedron*, 査読有, **71**, 6369–6383 (2015). DOI: 10.1016/j.tet.2015.04.001
8. J. A. Rubiolo, C. Vale, V. Martín, H. Fuwa, M. Sasaki, and L. M. Botana, Potassium currents inhibition by gambierol analogs prevents human T lymphocyte activation, *Arch. Toxicol.*, 査読有, **89**, 1119–1134 (2015). Doi: 10.1007/s00204-014-1299-2
9. H. Fuwa, K. Sakamoto, T. Muto, and M. Sasaki, Concise synthesis of the C15–C38 fragment of okadaic acid: Application of Suzuki–Miyaura reaction to spiroacetal synthesis, *Org. Lett.*, 査読有, **17**, 366–369 (2015). DOI: 10.1021/ol503491t
10. K. Konoki, Y. Suga, M. Yotsu-Yamashita, H. Fuwa, and M. Sasaki, Evaluation of gambierol and its analogs for their inhibition of human $K_v1.2$ and cytotoxicity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, **25**, 514–518 (2015). DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.12.022
11. M. Sasaki, Y. Kawashima, and H. Fuwa, Studies toward the total synthesis of amphidinolide N: Stereocontrolled synthesis of the C13–C19 segment, *Heterocycles*, 査読有, **90**, 579–599 (2015). DOI: 10.3987/COM-14-S(K)66
12. H. Fuwa, R. Fukazawa, and M. Sasaki, Concise synthesis of the A/BCD-ring

- fragment of gambieric acids, *Front. Chem.*, 査読有, **2**, 116 (2015). DOI: 10.3389/fchem.2014.00116
13. H. Fuwa, Y. Okuaki, N. Yamagata, and M. Sasaki, Total synthesis, stereochemical reassignment, and biological evaluation of (-)-lyngbyaloside B, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 査読有, **54**, 868–873 (2015). DOI: 10.1002/anie.201409629
 14. M. Sasaki and H. Fuwa, Total synthesis and complete structural assignment of gambieric acid A, a polycyclic ether marine natural product, *Chem. Rec.* 査読有, **14**, 678–703 (2014). DOI: 10.1002/tcr.201402052
 15. H. Fuwa, M. Sato, and M. Sasaki, Programmed cell death induced by (-)-8,9-dehydroneopeltolide in human promyelocytic leukemia HL-60 cells under energy stress conditions, *Marine Drugs*, 査読有, **12**, 5576–5589 (2014). DOI: 10.3390/md12115576
 16. H. Fuwa, T. Noguchi, M. Kawakami, and M. Sasaki, Synthesis and biological evaluation of (+)-neopeltolide analogues: Importance of the oxazole-containing side chain, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, **24**, 2415–2419 (2014). DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.04.031
 17. Y. Suga, H. Fuwa, and M. Sasaki, Stereoselective synthesis of medium-sized cyclic ethers: Application of C-glycosylation chemistry to seven- to nine-membered lactone-derived thioacetals and their sulfone counterparts, *J. Org. Chem.*, 査読有, **79**, 1656–1682 (2014). DOI: 10.1021/jo4025545
 18. H. Fuwa, T. Muto, K. Sekine, and M. Sasaki, Total synthesis and structure revision of didemnaketal B, *Chem. Eur. J.*, 査読有, **19**, 1848–1860 (2014). DOI: 10.1002/chem.201303713
 19. H. Fuwa, K. Noto, M. Kawakami, and M. Sasaki, Synthesis and biological evaluation of aspergillide A/neopeltolide chimeras *Chem. Lett.*, 査読有, **42**, 1020–1022 (2013). DOI: 10.1246/cl.130322
 20. H. Fuwa, K. Sekine, and M. Sasaki, Total synthesis of the proposed structure of didemnaketal B, *Org. Lett.*, 査読有, **15**, 3970–3973 (2013). DOI: 10.1021/ol4017518
 21. H. Fuwa, M. Kawakami, K. Noto, T. Muto, Y. Suga, K. Konoki, M. Yotsu-Yamashita, and M. Sasaki, Concise synthesis and biological assessment of (+)-neopeltolide and a 16-member stereoisomer library of 8,9-dehydroneopeltolide: Identification of pharmacophoric elements, *Chem. Eur. J.*, 査読有, **19**, 8100–8110 (2013). DOI: 10.1002/chem.201300664
 22. H. Fuwa, K. Mizunuma, M. Sasaki, T. Suzuki and H. Kubo, Total synthesis and biological evaluation of (-)-exiguolide analogues: Importance of the macrocyclic backbone, *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, **11**, 3442–3450 (2013). DOI: 10.1039/C3OB40131F
 23. K. Ishigai, H. Fuwa, K. Hashizume, R. Fukazawa, Y. Cho, M. Yotsu-Yamashita, and M. Sasaki, Total synthesis and biological evaluation of (+)-gambieric acid A and its analogues, *Chem. Eur. J.*, 査読有, **19**, 5276–5288 (2013). DOI: 10.1002/chem.201204303
 24. H. Fuwa, N. Yamagata, A. Saito, and M. Sasaki, Total synthesis of 13-demethyllyngbyaloside B, *Org. Lett.*, 査読有, **15**, 1630–1633 (2013). DOI: 10.1021/10.1021/ol400408w
 25. 海野昌樹、佐々木 誠、酒井隆一、齋藤正男, 原子レベルで見るカイニン酸型グルタミン酸受容体を制御する化合物の結合様式とその選択性, *日本結晶学会誌*, **54**, 338–344 (2013). DOI: なし
 26. H. Fuwa, T. Noguchi, K. Noto, and M. Sasaki, Tandem catalysis in domino olefin cross-metathesis/intramolecular oxa-conjugate cyclization: Concise synthesis of 2,6-*cis*-substituted tetrahydropyran derivatives, *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, **10**, 8108–8112 (2012). DOI: 10.1039/c2ob26189h
 27. S. Perez, C. Vale, E. Alonso, H. Fuwa, M. Sasaki, Y. Konno, T. Goto, Y. Suga, M. R. Vieytes, and L. M. Botana, Effect of gambierol and its tetracyclic and heptacyclic analogues in cultured cerebellar neurons. A structure-activity relationships study, *Chem. Res. Toxicol.*, 査読有, **25**, 1929–1937 (2012). DOI: 10.1021/tx300242m
 28. M. Nakajima, H. Fuwa, and M. Sasaki, Stereoselective synthesis of the C1–C16 fragment of goniodomin A, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 査読有, **85**, 948–956 (2012). DOI: 10.1246/bcsj.20120152
 29. H. Fuwa, K. Hirota, and M. Sasaki, A convergent synthesis of the AB-ring fragment of (-)-gambierol, *Heterocycles*, 査読有, **86**, 127–132 (2012). DOI: 10.3987/COM-12-S(N)21
 30. H. Fuwa, K. Ishigai, K. Hashizume, and M. Sasaki, Total synthesis and complete stereostructure of gambieric acid A, *J. Am. Chem. Soc.*, 査読有, **134**, 11984–11987 (2012). DOI: 10.1021/ja305864z
 31. Y. Kasai, T. Ito, and M. Sasaki, Total synthesis of (-)-polycavernoside A: Suzuki–Miyaura coupling approach, *Org. Lett.*, 査読有, **14**, 3186–3189 (2012). DOI: 10.1021/ol301278e

32. E. Alonso, H. Fuwa, C. Vale, Y. Suga, T. Goto, Y. Konno, M. Sasaki, F. M. LaFerla, M. R. Vieytes, L. Gimenez-Llort, and L. M. Botana, Design and synthesis of skeletal analogues of gambierol: Attenuation of amyloid- β and tau pathology with voltage-gated potassium channel and *N*-methyl-D-aspartate receptor implications, *J. Am. Chem. Soc.*, 査読有, **134**, 7467–7479 (2012). DOI: 10.1021/ja300565t
33. H. Fuwa, N. Ichinokawa, K. Noto, and M. Sasaki, Stereoselective synthesis of 2,6-*cis*-substituted tetrahydropyrans: Brønsted acid-catalyzed intramolecular oxa-conjugate cyclization of α,β -unsaturated ester surrogates, *J. Org. Chem.*, 査読有, **77**, 2558–2607 (2012). DOI: 10.1021/jo202179s
34. H. Fuwa, M. Ebine, and M. Sasaki, Recent applications of Suzuki–Miyaura cross-coupling to complex polycyclic ether synthesis, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 査読有, **69**, 1251–1262 (2011). DOI: なし
35. M. Ebine, H. Fuwa, and M. Sasaki, Total synthesis of (–)-brevenal: A streamlined strategy for practical synthesis of polycyclic ethers, *Chem. Eur. J.*, 査読有, **17**, 13754–13761 (2011). DOI: 10.1002/chem.201101437
36. M. Unno, M. Shinohara, K. Takayama, H. Tanaka, K. Teruya, K. Doh-ura, R. Sakai, M. Sasaki, and M. Ikeda-Saito, Binding and selectivity of the marine toxins neodysiherbaine A, and its synthetic analogues, to GluK1 and GluK2 kainate receptors, *J. Mol. Biol.*, 査読有, **413**, 667–683 (2011). DOI: 10.1016/j.jmb.2011.08.043

〔学会発表〕(計 6 1 件)

1. 小野寺悠、廣田一晃、佐々木誠、不破春彦、ガンビエロール光感応基標識アナログの合成と機能評価、日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月 24 日、同志社大学 (京都府京田辺市)
2. 坂本深太、佐々木誠、不破春彦、イリオモテオリド-2a の全合成研究、日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月 24 日、同志社大学 (京都府京田辺市)
3. 豊島 惇、川島悠岐、不破春彦、佐々木 誠、アンフィジノリド N の全合成研究、日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月 24 日、同志社大学 (京都府京田辺市)
4. 柳 翔太、野口拓真、川上雅人、佐々木 誠、不破春彦、丹羽伸介、杉本亜砂子、ネオペルトリド蛍光標識アナログの合成と機能評価、日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月 25 日、同志社大学 (京都府京田辺市)
5. Y. Kawashima, H. Fuwa, and M. Sasaki,

- Studies toward the total synthesis of amphidinolide N, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010), Dec. 17, 2015, Honolulu (USA)
6. K. Sakamoto, A. Hakamata, H. Fuwa, and M. Sasaki, Synthetic studies on iriomoteolide-2a, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010), Dec. 17, 2015, Honolulu (USA)
 7. 奥秋佑太、山縣直哉、尾形有也、不破春彦、佐々木誠、リングピアロシド B の全合成と構造改訂、第 108 回有機合成シンポジウム、2015 年 11 月 6 日、早稲田大学国際会議場 (東京都新宿区)
 8. 小野寺悠、不破春彦、佐々木誠、Synthesis of medium-sized cyclic ethers via diastereoselective ring-closing metathesis、平成 25 年度化学系学協会東北大会、2015 年 9 月 13 日、弘前大学 (青森県弘前市)
 9. 不破春彦、山縣直哉、奥秋佑太、尾形有也、齋藤麻美、佐々木誠、リングピアロシド B の全合成と完全立体構造決定、第 57 回天然有機化合物討論会、2015 年 9 月 10 日、神奈川県民ホール (神奈川県横浜市)
 10. 奥秋佑太、不破春彦、佐々木誠、リングピアロシド B の全合成と構造改訂、第 26 回万有仙台シンポジウム、2015 年 6 月 6 日、仙台国際センター (宮城県仙台市)
 11. 菅藤萌美、佐々木誠、海洋渦鞭毛藻由来の細胞増殖促進物質アンフィリオニン-5 の合成と構造解析研究、第 29 回海洋生物活性談話会、2015 年 5 月 9 日、下田臨海実験センター (静岡県下田市)
 12. 佐藤みずほ、不破春彦、佐々木誠、ネオペルトリド類縁体の HL-60 細胞に対する作用機序解析研究、第 56 回天然有機化合物討論会、2014 年 10 月 15 日、高知県立県民文化ホール (高知県高知市)
 13. 袴田旺弘、不破春彦、佐々木誠、イリオモテオリド-2a の全合成研究、第 44 回複素環化学討論会、2014 年 9 月 11 日、札幌市民ホール (北海道札幌市)
 14. 佐藤みずほ、不破春彦、佐々木誠、ネオペルトリド類縁体の HL-60 細胞に対する作用解析研究、日本ケミカルバイオロジー学会第 9 回年会、2014 年 6 月 11 日、大阪大学 (大阪府豊中市)
 15. 佐々木誠、巨大複雑天然物の高効率的な全合成、第 105 回有機合成シンポジウム、2014 年 6 月 10 日、東京工業大学 (東京都目黒区)
 16. 廣田一晃、菅悠人、此木敬一、山下まり、不破春彦、佐々木誠、光親和性標識基を導入したガンビエロール単純化類縁体の合成と生物活性評価、日本化学会第 94 春季年会、2014 年 3 月 29 日、名古屋大学 (愛知県名古屋市)

17. 川島悠岐、豊島惇、不破春彦、佐々木誠、アンフィジノリド N の全合成研究、日本化学会第 94 春季年会、2014 年 3 月 29 日、名古屋大学（愛知県名古屋市）
18. 深澤亮、不破春彦、佐々木誠、30-デメチルガンビエル酸 A の合成研究、日本化学会第 94 春季年会、2014 年 3 月 29 日、名古屋大学（愛知県名古屋市）
19. 武藤崇史、関根久美子、不破春彦、佐々木誠、ディテムナケタール B の全合成と完全立体構造決定、第 104 回有機合成シンポジウム、2013 年 11 月 6 日、早稲田大学国際会議場（東京都新宿区）
20. 武藤崇史、関根久美子、不破春彦、佐々木誠、ディテムナケタール B の全合成と完全立体構造決定、第 55 回天然有機化合物討論会、2013 年 9 月 20 日、同志社大学寒梅館（京都府京都市上京区）
21. 佐々木誠、巨大複雑ポリエーテル天然物の全合成と機能解析、日本農芸化学会 2013 年度大会シンポジウム、2013 年 3 月 27 日、東北大学（宮城県仙台市）
22. 石貝和也、深澤亮、不破春彦、佐々木誠、長由扶子、山下まり、ガンビエル酸 A および類縁体の合成と生物活性評価、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 3 月 23 日、立命館大学（滋賀県草津市）
23. 菅悠人、不破春彦、佐々木誠、混合チオアセタールの官能基化による環状エーテル合成、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 3 月 23 日、立命館大学（滋賀県草津市）
24. 石貝和也、橋詰佳佑、不破春彦、佐々木誠、ガンビエル酸 A の全合成、第 102 回有機合成シンポジウム、2012 年 11 月 8 日、早稲田大学国際会議場（東京都新宿区）
25. 不破春彦、石貝和也、橋詰佳佑、佐々木誠、ガンビエル酸 A の全合成と完全立体構造決定、第 54 回天然有機化合物討論会、2012 年 9 月 20 日、東京農業大学（東京都世田谷区）
26. 菅悠人、不破春彦、後藤智見、今野悠、佐々木誠、Eva Alonso, Carmen Vale, Luis M. Botana、ガンビエロールの構造単純化類縁体の合成と生物活性評価、第 54 回天然有機化合物討論会、2012 年 9 月 19 日、東京農業大学（東京都世田谷区）
27. 菅悠人、不破春彦、後藤智見、今野悠、佐々木誠、Eva Alonso, Carmen Vale, Luis M. Botana、ガンビエロールの構造単純化類縁体の設計・合成・評価、第 7 回日本ケミカルバイオロジー学会、2012 年 6 月 7 日、京都大学（京都府京都市左京区）
28. 石貝和也、橋詰佳佑、不破春彦、佐々木誠、ガンビエル酸 A の全合成研究、第 23 回万有仙台シンポジウム、2012 年 6 月 2 日、仙台国際センター（宮城県仙台市）
29. 菅悠人、不破春彦、佐々木誠、此木敬一、

- 山下まり、Eva Alonso, Carmen Vale, Luis M. Botana、電位依存性カリウムイオンチャンネルを阻害するポリエーテル天然物ガンビエロールの構造単純化類縁体の合成と生物活性評価、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 28 日、慶應義塾大学（神奈川県横浜市）
30. 水沼佳奈、不破春彦、佐々木誠、鈴木隆哉、久保裕司、イグジグオリド構造類縁体の合成と生物活性評価、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 28 日、慶應義塾大学（神奈川県横浜市）
 31. 葛西祐介、伊藤崇則、佐々木誠、海産毒ポリカバノシド A の全合成研究、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 27 日、慶應義塾大学（神奈川県横浜市）
 32. 石貝和也、橋詰佳佑、不破春彦、佐々木誠、ガンビエル酸 A の全合成研究、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 27 日、慶應義塾大学（神奈川県横浜市）
 33. 菅悠人、不破春彦、佐々木誠、海産天然物ガンビエロールの骨格構造-活性相関研究、東北大学グローバル COE プログラム分子系高次構造体化学国際教育研究拠点シンポジウム 2011、2011 年 11 月 19 日、東北大学（宮城県仙台市）

〔図書〕(計 2 件)

1. 佐々木誠、東京化学同人（有機合成化学協会編）「トップドラッグから学ぶ創薬化学」、2012、199 ページ（140、158-159 ページ）
2. 佐々木誠、不破春彦、化学同人（有機合成化学協会編）「天然物合成で活躍した反応、実験のコツとポイント」、2011、209 ページ（48-49 ページ）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/kanshoku/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 誠 (MAKOTO, SASAKI)

東北大学・大学院生命科学研究科・教授
研究者番号：80235267

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

不破 春彦 (FUWA, HARUHIKO)

東北大学・大学院生命科学研究科・准教授
研究者番号：90359638

此木 敬一 (KONOKI, KEIICHI)

東北大学・大学院農学研究科・准教授
研究者番号：40292825