

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 14 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22406001

研究課題名(和文) 熱帯サンゴ礁海域における薬用海洋資源の調査研究

研究課題名(英文) Research on the marine sources for drug discovery in the tropical coral reef.

研究代表者

塚本 佐知子 (TSUKAMOTO, Sachiko)

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号：70324093

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円、(間接経費) 4,410,000円

研究成果の概要(和文)：医薬品シーズの探索のため、インドネシアの熱帯サンゴ礁海域において海洋生物資源の調査研究を行った。平成22～25年の間に4回、マナドを拠点として海綿やホヤなどの無脊椎動物を中心に採集を行い、さらに平成22、23年には、採集した生物から真菌の単離も行った。採集した生物の抽出物を用いて当研究室において生物活性試験(ユビキチン-プロテアソームシステムに対する阻害作用、細胞増殖抑制作用、抗菌作用など)のスクリーニングを行った。そして活性を示した抽出物から、プロテアソーム、ユビキチンシステムにおけるE1、脱ユビキチン化酵素USP7、動脈硬化を阻害する新規化合物の発見に成功し、学会や論文で成果を発表した。

研究成果の概要(英文)：We conducted the research on the marine sources for drug discovery in the Indonesian tropical coral reef. In 2010-2013, we collected invertebrates including marine sponges and tunicates based on Manado four times. In 2010 and 2011, we isolated fungi from the invertebrates. We performed the screening of the biological activities, such as an inhibition of the ubiquitin-proteasome system, cytotoxicity, and antimicrobial activity, in our laboratory. We succeeded in isolating new compounds that inhibited the proteasome, the E1 in the ubiquitin system, the deubiquitinating enzyme USP7 and suppressed atherosclerosis in vivo. These results were reported in meetings and journals.

研究分野：天然物化学

科研費の分科・細目：生物分子科学

キーワード：調査研究 薬用海洋資源 熱帯サンゴ礁海域

1. 研究開始当初の背景

近年、海洋生物から得られた化合物を用いて次々と臨床試験が進んでいる。中でも、ホヤから得られたアルカロイドである ET-743 は、海洋生物から開発された抗がん剤として、日本でも 2008 年の 5 月から購入が可能となった。また、イモガイが捕食に用いるペプチド毒は、モルヒネの 1000 倍という強力な鎮痛作用を示す一方で、モルヒネの弱点である習慣性を示さないという長所を備えた優れた鎮痛剤として用いられている。その他にも、海洋生物から得られた化合物の中には臨床試験中の化合物が多く存在している。しかし、伝承薬用植物に比較して、海洋生物から医薬品シーズを探索する研究の歴史は浅く、生物活性が調べられているものは意外なほど少ないのが現状である。

海洋生物の棲息する環境は、陸上とは大きく異なっている。そのような環境に適応して棲息するために、海洋生物は、化学物質を生体防御や情報伝達のために巧みに利用してきた。そして、そのような化学物質は、海水中に分泌された後に作用するので、低濃度で強い生物活性を示すものが多いことが特徴である。たとえば、海綿やホヤのような付着生物は、他の生物に対する忌避物質を海水中に分泌して身を守っている。また、海水中には空気中の数十億倍もの病原微生物が存在しているため、海洋生物は抗生物質のような化合物を用いて身を守っている。一方、海綿やホヤの体内には特定の微生物が共生していることが多く、宿主である海洋生物は、自らの生存のために共生微生物が生産する化学物質を巧みに活用している。このように海洋生物を化学生態学の視点からとらえると、海洋生物や微生物が含有する化学成分が医薬品シーズの候補として魅力的であることに加えて、海洋生態系が化学物質によってダイナミックに制御されていることが理解できる。以上のような背景から、本申請者は、平成 18 年度から、自ら研究室において各種生物活性試験を行いながら、生物種の豊富なインドネシア熱帯サンゴ礁の海洋生物資源を用いて医薬品シーズの探索を行ってきた。

2. 研究の目的

本申請者らは、平成 18~21 年度の間に 6 回、インドネシア(マナド)にあるサムラトランギ大学の海洋生物学者の協力のもと、薬用海洋資源の調査研究を行ってきた。そして、採集した生物の抽出物を用いて申請者の研究室において各種生物活性試験(スクリーニング)を行ない、多くの新規生物活性物質を発見している。これまでの調査研究により、マナド周辺では、海底の地形や海水の流れが非常に複雑で、それに伴い生物相も変化に富んでいることを見出した。そして、「生理・生態学的に興味深い生物」や「有用な化合物を含有している生物」など、研究対象として魅力的な多くの海洋生物を発見した。それら

生物の棲息するポイントは、GPS により正確に記録しているため、同じポイントでの再調査が容易に可能である。本研究では、これまでの調査結果に基づき有用な生物資源を採集するとともに、新しい海域での新たな生物資源の発見を目指した。

3. 研究の方法

(1) マナド周辺海域における調査研究

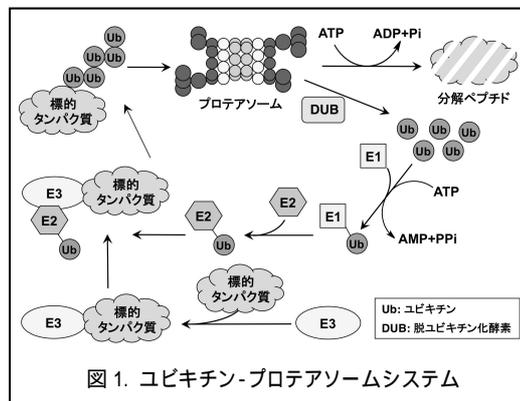
本研究代表者は、サムラトランギ大学のマンギンダーン教授(インドネシア・マナド市)の協力を得て、ダイビングによる海洋生物の調査研究(2010年9月9日~19日、2011年9月6日~15日、2012年8月30日~9月8日、2013年8月29日~9月7日)を行った。採集は、海綿やホヤなどの無脊椎動物を中心に行ったが、2010年と2011年には採集した生物から真菌の単離も行った。

(2) 無脊椎動物および微生物からのスクリーニング用サンプルの調製

採集した無脊椎動物は直ちにエタノール漬けにした。そして、マンギンダーン教授の研究室において大学院生・学生の協力を得て抽出液とし、本研究代表者の研究室に輸送した。真菌の単離、培養とスクリーニング用サンプルの調製は、本研究代表者の研究室で行った。

(3) 各種生物活性についてのスクリーニング、活性物質の精製・構造決定

本研究代表者の研究室において、生物活性のスクリーニング、活性物質の精製・構造決定を行った。本研究では生物活性として、ユビキチン-プロテアソームシステム(UPS)(図1)に対する阻害作用、細胞増殖抑制作用、抗菌作用などを調べた。特にこの試験は、近年、世界的にも非常に興味を持たれているアッセイ系であるが、本申請者は世界に先駆けて、これまでにUPSに関する各種アッセイ系を立ち上げて各種阻害物質を発見してきた。UPSは、細胞内での選択的なタンパク質分解を司るシステムとして知られている。本システムにおいて分解される運命にある標的タンパク質は、3つの酵素(E1, E2, E3)の連続的な作用によってユビキチン修飾された後、プロテアソームにより分解される。そして近年、ユビキチン修飾系はタンパク質



の分解だけでなく、多様な様式でタンパク質機能を調節することにより多彩な生命現象の制御において中核的な役割を果たすことが明らかとなりつつある。その一方で、本システムを構成する各ステップを標的とする創薬研究が活発に行われ、現在では、がんに加えて自己免疫疾患や神経変性疾患の治療薬の開発へと発展している。

4. 研究成果

本研究期間中の研究成果を表1に示す。表中、「雑誌論文」と「学会発表」の番号は、次頁の「5. 主な発表論文等」に記載したものに对应している。

表 1. 本研究期間中にインドネシアの海洋生物から発見した生物活性物質

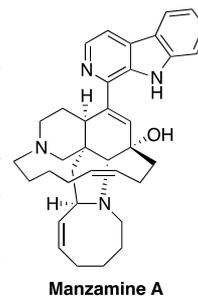
化合物名	作用	雑誌論文	学会発表
variabine A	プロテアソーム阻害	①	
aaptoline		②	
reticulatin A		③	⑨
manzamine A	動脈硬化抑制	④	⑦、⑪、⑬
spongiacidin C	USP7阻害	⑤	
siladenoserinol A	p53-Hdm2結合阻害	⑥	⑭
manadosterol A	Ubc13-Uev1A結合阻害	⑦	
hyrtioreticulins A	E1阻害	⑧	⑯、⑰
spironamidine	抗菌作用	⑨	
salsalinol	プロテアソーム阻害	⑩	
aaptamine	プロテアソーム阻害	⑪	
sarcofuranocembrenolide A	TNF- α 産生阻害	⑫	
acantholactam	動脈硬化抑制		③
acanthomanzamine A	動脈硬化抑制		⑬

表1に示した研究成果のうち代表的なものについて詳細を以下に示す。

(1) Manzamine A の動脈硬化抑制作用

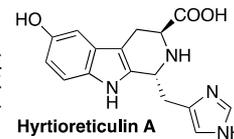
動脈硬化症を予防・改善する天然機能成分の探索のため、マクロファージの泡沫化阻害活性についてのスクリーニングを行ったところ、Bajotalawaan で採集した海綿 *Acanthosstrongylophora ingens* の EtOH 抽出エキスの EtOAc 可溶部が活性を示したので、化合物の精製を行った。その結果、manzamine A (1), 6-hydroxymanzamine A, 8-hydroxymanzamine A, 12,34-oxamanzamine E および manzamine M が得られた。それらの中で、マクロファージに対する泡沫化阻害活性が最も強かったのは1で、4.1 μ M の IC₅₀ 値でコレステロールエステルの蓄積を阻害した。1により泡沫化が抑制される原因として、変性LDLがマクロファージへ取込まれる過程、あるいは、コレステロールをエステル化する酵素 ACAT-1 を阻害している可能性が考えられた。そこで、変性LDLがマクロファージに取込まれる際に参与しているスカベンジャー受容体と ACAT-1 の発現が、サンプル存在下で抑制されるかどうかを調べたが、いずれも変化は認められなかった。次に ACAT-1 活性に対する影響を調べたところ、1は ACAT-1 活性を阻害することが明らかとなった。さらに、泡沫化阻害作用が最も強く、かつ、海綿から多く得られた 1 を用いて動物実験を行った。

ApoE 欠損マウスに 1 を 30 mg/kg/day で 90 日間投与しマウスの血中脂質濃度を調べたところ、1の投与により、総コレステロール、LDL コレステロール、遊離コレステロール、トリグリセリド濃度は、非投与群に比較してそれぞれ 40、20、40、50%低下した。また、1を投与したマウスから心臓を摘出し固定後、切片を作成し oil red O で染色したところ、1を投与した場合に動脈硬化部位の面積は 45%減少することが明らかとなった。そして、実験の進行にともない、非投与群のマウスでは毛並みが荒くなり一部では脱毛も生じたが、1を投与したマウスではそのような変化は全く認められなかった。したがって、1には高脂血症や動脈硬化症の予防・改善効果があるといえる(雑誌論文)。



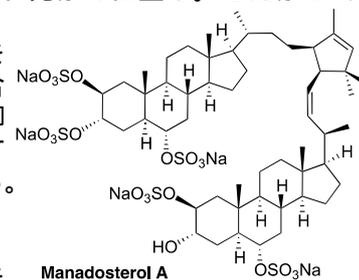
(2) E1 阻害物質 hyrtioreticulins A

E1 はユビキチン修飾系において、初めにユビキチンを活性化させる役割を果たしている。主に働いている E1 は 1 種類であるが、最近、E1 阻害物質と抗がん作用の関連が明らかとなってきている。ユビキチン活性化の測定は、E1-Ub チオエステル複合体形成をウエスタンブロット法で検出することで行った。スクリーニングを行い、マンテハゲ島で採集した海綿 *Hyrtios reticulatus* から E1 阻害物質として、hyrtioreticulins A, B を単離した (IC₅₀, 2.4, 35 μ M)。それらの化合物は、トリプトファンとヒスチジンが縮合した構造をしているが、ヒスチジンの代わりにアラニンが縮合した構造を有する hyrtioreticulins C-E は 100 μ M でも活性を示さなかった。イミダゾール基が存在することが活性発現に必要であると考えられる(原著論文)。



(3) Ubc13-Uev1A 複合体形成阻害物質 manadosterols A, B

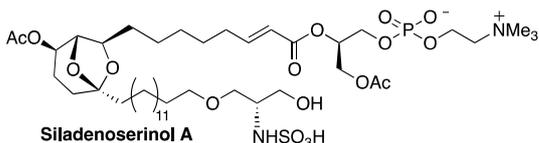
E2 は 40 種類存在するが、Ubc13 は Uev1A とヘテロダイマーを形成して E2 活性を示すことが知られている。そして、生合成中の p53 に Ubc13-Uev1A 複合体が結合すると p53 の K63-ユビキチン化が起こり、p53 のがん抑制作用が阻害され発がんに至る。したがって、Ubc13-Uev1A 複合体形成を阻害する化合物は、がん抑制作用を示すと考えられる。そこで、Ubc13-Uev1A 複合体形成を



ELISA 法で検出する方法を確立し、スクリーニングを行った。そして、マンテハゲ島で採集した海綿 *Lissodendryx fibrosa* から Ubc13-Uev1A 複合体形成阻害物質 manadosterols A, B を単離した (IC_{50} , 0.09, 0.13 μ M) (原著論文)

(4) p53-Hdm2 複合体形成阻害物質 siladenoserinol A

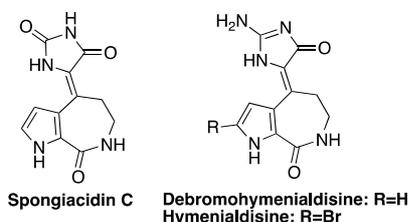
E3 は約 600 種類存在し膨大な数の標的タンパク質を認識する。そして、特定の E3 の作用を阻害することにより特定の標的タンパク質の分解を抑制し、より副作用の少ない薬剤を開発することが可能と考えられる。p53 の負の調節因子 Mdm2 は p53 の細胞修復・アポトーシス作用を阻害する一方で、p53 は Mdm2 により K48-ユビキチン化され、プロテアソームにより分解される。したがって、Mdm2 拮抗剤は、p53 の作用を増強し抗がん作用を示すと考えられる。そこで、p53 とヒト Mdm2 (Hdm2) の複合体形成を ELISA 法で検出する方法により Hdm2 拮抗剤の探索を行った。そして、シラデン島で採集した Didemnidae 科の群体ボヤから新規阻害物質 siladenoserinols A-L を単離し、絶対立体配置も含めて構造決定した。最も活性が強かったのは siladenoserinols A, B で、 IC_{50} が 2.0 μ M であった。今後、ドッキングスタディにより活性-構造相関を検討し、さらに強力な特異的な Hdm2 拮抗剤の開発につなげたい (雑誌論文)



(5) 脱ユビキチン化酵素 USP7 阻害物質 spongiacidin C

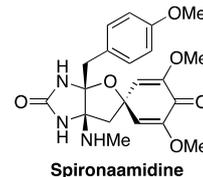
脱ユビキチン化酵素は、ユビキチン修飾の逆反応を触媒する酵素で、これまでに 96 種類が存在し、多様な機能を行うことが報告されている。そして、現在、特定の機能に關与する脱ユビキチン化酵素を標的とする創薬研究が展開されている。p53 の E3 である Hdm2 は自らをポリユビキチン化してプロテアソームにより分解される。この時、脱ユビキチン化酵素 USP7 は Hdm2 に結合して自己ユビキチン化された Hdm2 からユビキチンを除去する働きをしているので、USP7 阻害物質は発がん抑制につながると考えられる。そこで、発蛍光基質として Ub-Rh110 を用い、USP7 による酵素作用で生成する Rh110 (ローダミン) の蛍光強度を測定し、その USP7 活性を阻害する作用を評価する方法を用いて、USP7 阻害物質の探索を行った。そして、Likpan で採集した海綿 *Stylissa massa* から spongiacidin C (2) を USP7 阻害物質として単離した。2 は IC_{50} 値として 3.8 μ M を示したが、同じ海綿から単離した

debromohymenialdisine (3) および hymenialdisine (4) は 20 μ M でも 20% しか阻害しなかった。2 は hydantoin 環を部分構造として有するのに対して、3 と 4 では hydantoin 環が aminoimidazolinone 環に置き換わっているので、両者の部分構造の違いが阻害作用の違いに反映していると考えられる。また、2 は、USP21 に対して弱い阻害作用 (IC_{50} 値、16.6 μ M) を示す一方で、USP2、USP8 および SENP1 (SUMO-specific peptidase 1) に対してはほとんど阻害作用を示さなかった。以上の結果から、2 は USP7 に対して比較的強い特異性を示す阻害物質であると言える。そこで、p53 が野生型で USP7 が発現している HCT-116 細胞を用いて、2 による細胞増殖への影響を調べたが、2 は 50 μ M でも細胞増殖を阻害しなかったため、その細胞透過性が低いと考えられる (原著論文)



(6) 抗菌物質 spironaamidine

ブナケン島で採集した海綿 *Leucetta microraphis* から抗菌物質として spironaamidine を単離した。本化合物は、スピロキノン環を含むユニークな構造を有している。*Bacillus cereus* に対して抗菌試験を調べたところ、ディスク法で 12 mm (10 μ g/6 mm disk) の阻止円を示した。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件) (全て査読有)

- E. Sakai (8 人中 1 番目), R.E.P. Mangindaan (5 番目), S. Tsukamoto (8 番目). Variabines A and B, new β -carboline alkaloids from the marine sponge *Luffariella variabilis*. *J. Nat. Med.* **68**, 215-219 (2014). 10.1007/s11418-0130778-8
- Y. Kudo (7 人中 1 番目), R.E.P. Mangindaan (5 番目), S. Tsukamoto (7 番目). Aptoline A, a new quinoline alkaloid from the marine sponge *Aaptosuberitoides*. *Heterocycles* **88**, 591-594 (2014). 10.3987/COM-13-S(S)3
- K. Imada (8 人中 1 番目), S. Tsukamoto (8 番目). Reticulatins A and B and hyrtioreticulin F from the marine sponge *Hyrtios reticulatus*.

Tetrahedron **69**, 7051-7055 (2013).
10.1016/j.tet.2013.06.043
K. Eguchi (11 人中 1 番目), R.E.P. Mangindaan (8 番目), S. Tsukamoto (11 番目). Manzamine A, a marine-derived alkaloid, inhibits accumulation of cholesterol ester in macrophages and suppresses hyperlipidemia and atherosclerosis *in vivo*. *Bioorg. Med. Chem.* **21**, 3831-3838 (2013).
10.1016/j.bmc.2013.04.025
M. Yamaguchi (10 人中 1 番目), R.E.P. Mangindaan (6 番目), S. Tsukamoto (10 番目). Spongiacidin C, a bromopyrrole alkaloid from the marine sponge *Stylissa massa*, functions as a USP7 inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**, 3884-3886 (2013).
10.1016/j.bmcl.2013.04.066
Y. Nakamura (12 人中 1 番目), R.E.P. Mangindaan (9 番目), S. Tsukamoto (12 番目). Siladenoserinols A-L: new sulfonated serinol derivatives from a tunicate as inhibitors of p53-Hdm2 interaction. *Org. Lett.* **15**, 322-325 (2013). 10.1021/ol3032363
S. Ushiyama (11 人中 1 番目), R.E.P. Mangindaan (8 番目), S. Tsukamoto (11 番目). Manadosterols A and B, sulfonated sterol dimers inhibiting Ubc13-Uev1A interaction, isolated from the marine sponge *Lissodendryx fibrosa*. *J. Nat. Prod.* **75**, 1495-1499 (2012). 10.1021/np300352u
R. Yamanokuchi (17 人中 1 番目), R.E.P. Mangindaan (13 番目), M. Namikoshi (14 番目), S. Tsukamoto (17 番目). Hirtireticulines A-E: indole alkaloids inhibiting the ubiquitin-activating enzyme, from the marine sponge *Hyrtios reticulatus*. *Bioorg. Med. Chem.* **20**, 4437-4442 (2012). 10.1016/j.bmc.2012.05.044
Y. Nagasawa (6 人中 1 番目), R.E.P. Mangindaan (4 番目), S. Tsukamoto (6 番目). Spiroquinone-containing imidazole alkaloid from the marine sponge *Leucetta microraphis*. *Tetrahedron Lett.* **52**, 5342-5344 (2011).
10.1016/j.tetlet.2011.08.026
Y. Nagasawa (13 人中 1 番目), R.E.P. Mangindaan (7 番目), K. Ukai (8 番目), H. Kobayashi (9 番目), M. Namikoshi (10 番目), S. Tsukamoto (13 番目). Isolation of salsolinol, a tetrahydroisoquinoline alkaloid, from the marine sponge *Xestospongia* cf. *vansoesti* as a proteasome inhibitor. *Chem. Pharm. Bull.* **59**, 287-290 (2011).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21297314>

S. Tsukamoto (10 人中 1 番目), R.E.P. Mangindaan (7 番目). Aaptamine, an alkaloid from the sponge *Aaptosuberitoides*, functions as a proteasome inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 3341-3343 (2010).
10.1016/j.bmcl.2010.04.029

M. Kapojos (11 人中 1 番目), K. Ukai (5 番目), R. Mangindaan (6 番目), S. Tsukamoto (9 番目), H. Kobayashi (10 番目), M. Namikoshi (11 番目). Two unprecedented cembrene-type terpenes from an Indonesian soft coral *Sarcophyton* sp. *Tetrahedron* **66**, 641-645 (2010).

10.1016/j.tet.2009.11.078

[学会発表](計 47 件)

具志堅政樹、インドネシア産海綿 *Plakortis berguistae* から得られた新規 polyketide endoperoxides の構造と抗菌活性、日本薬学会第 134 回年会、熊本(熊本大学) 2014.3.27-30.

加藤光、インドネシア産 *Amphimedon* 属海綿から得られた新規骨格を有するジテルペンの構造と生物活性、日本薬学会第 134 回年会、熊本(熊本大学) 2014. 3. 27-30.

Ahmed H. El-Desoky, Two new manzamine alkaloids isolated from the Indonesian marine sponges *Acanthostrongylophora ingens*, 日本薬学会第 134 回年会、熊本(熊本大学) 2014.3.27-30.

塚本佐知子、海洋生物からのモノトリに関する最近の話題、理研シンポジウム「第 14 回 分析・解析技術と化学の最先端」、和光(理化学研究所 鈴木梅太郎記念ホール) 2013.12.11.

Sachiko Tsukamoto, Marine natural products inhibiting the ubiquitin-proteasome system. International Symposium on Natural Products Chemistry and Chemical Biology 2013, Nagoya (Japan) (Hotel Rubura Ohzan), 2013.11.24-26.

塚本 佐知子、脱コピキチン化酵素 USP7 阻害物質 spongiacidin C の海綿からの単離と活性について、第 5 回食品薬学シンポジウム、京都(京都大学薬学部記念講堂) 2013.11.1-2.

加藤光、海綿 *Acanthostrongylophora ingens* 由来 manzamine の動脈硬化抑制作用と新規 manzamine 類縁体の構造、第 55 回天然有機化合物討論会、京都(同志社大学寒梅館) 2013.9.18-20.

Sachiko Tsukamoto, Search for new drug leads, which can enhance the effect of p53, from marine organisms, XIV International Symposium on Marine

Natural Products, La Toja Island (Spain) (Hotel Hesperia La Toja), 2013. 9.15-20.

坂井恵理子、海綿 *Hyrtios reticulatus* 由来 reticulatins A, B および hyrtioreticulins F の絶対立体配置の決定、日本生薬学会第 60 回年会、石狩郡当別町 (北海道医療大学当別キャンパス) 2013.9.7-8.

Sachiko Tsukamoto, Search for new inhibitors of the ubiquitin-proteasome system from natural sources for drug development, The 35th NAITO CONFERENCE ON The Ubiquitin-Proteasome System: From Basic Mechanisms to Pathophysiological Roles, Sapporo (Japan), 2013.7.9-12.

塚本佐知子、マンザミンによる動脈硬化改善作用について、第 8 回化学生態学研究学会、函館(湯の川プリンスホテル渚亭) 2013.6.28-29.

坂井恵理子、海綿より得られた新規ヒスチジン類縁体および新規 -カルボリン類縁体の構造、日本薬学会第 133 回年会、横浜、2013.3.27-30.

古里あかね、海綿から単離した新規 manzamine 類縁体の構造、日本薬学会第 133 回年会、横浜、2013.3.27-30.

田之頭夏希、インドネシア産海綿から得られた新規 xestoquinone 二量体の構造、日本薬学会第 133 回年会、横浜、2013.3.27-30.

塚本佐知子、ユビキチンシステムに対する新規阻害剤の海洋天然資源からの単離、第 85 回日本生化学会大会、福岡、2012.12.14-16.

江口啓介、動脈硬化に対する海綿成分 manzamine A の改善効果について、第 19 回天然薬物の開発と応用シンポジウム、大阪、2012.11.1-2.

塚本佐知子、p53 の作用増強に着目した天然薬物探索、第 19 回天然薬物の開発と応用シンポジウム、大阪、2012.11.1-2.

加藤光、海綿 *Hyrtios reticulatus* から得られた E1 阻害物質 hyrtioreticulins、第 54 回天然有機化合物討論会、東京、2012.9.18-20.

Hikaru Kato, Hyrtioreticulins A-E, indole alkaloids inhibiting the ubiquitin-activating enzyme from the marine sponge *Hyrtios reticulatus*. 9th Asia-Pacific Marine Biotechnology Conference (APMBC2012), Kochi (Japan), 2012.7.13-16.

Yuichi Nakamura, Siladenoserinols A-L: new serinolipids inhibiting the p53-Hdm2 interaction, isolated from an ascidian *Didemnum* sp. 9th Asia-Pacific Marine Biotechnology

Conference (APMBC2012), Kochi (Japan), 2012.7.13-16.

〔図書〕(計 1 件)

塚本佐知子、第 2 章 医薬素材および試薬、3. 無脊椎動物・マリンバイオテクノロジーの新展開(監修:伏谷伸宏) pp. 55-73、シーエムシー出版 (2011).

〔産業財産権〕

出願状況 (計 3 件)

名称: 新規なユビキチン活性化酵素阻害剤及び該阻害剤を含む医薬品

発明者: 塚本 佐知子

権利者: 熊本大学

種類: 特許

番号: 特願 2012-110583

出願年月日: 2012 年 5 月 14 日

国内外の別: 国内

名称: ステロール二量体

発明者: 塚本 佐知子

権利者: 熊本大学

種類: 特許

番号: 特願 2011-189831

出願年月日: 2011 年 8 月 31 日

国内外の別: 国内

名称: 群体ボヤ由来の新規 Mdm2 拮抗剤およびその製造方法

発明者: 塚本 佐知子

権利者: 熊本大学

種類: 特許

番号: 特願 2011-189870

出願年月日: 2011 年 8 月 31 日

国内外の別: 国内

〔その他〕ホームページ:

<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/shoyaku/site/TOP.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塚本 佐知子 (TSUKAMOTO, Sachiko)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号: 7 0 3 2 4 0 9 3

(2) 連携研究者

浪越 通夫 (NAMIKOSHI, Michio)

東北薬科大学・薬学部・教授

研究者番号: 3 0 1 8 9 1 9 6

鶴飼 和代 (UKAI, Kazuyo)

東北薬科大学・薬学部・助教

研究者番号: 6 0 4 3 3 5 1 2

小林 久芳 (KOBAYASHI, Hisayoshi)

東京大学・分子細胞生物学研究所・助教

研究者番号: 8 0 2 2 5 5 3 1