

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 18 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590029

研究課題名（和文） 神経栄養因子活性を有する天然物の生物有機化学的研究

研究課題名（英文） Bioorganic Studies on Neurotrophic Natural Products

研究代表者

福山 愛保 (FUKUYAMA YOSHIYASU)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：70208990

研究成果の概要（和文）：四種の神経栄養因子活性化合物の生物有機化学的研究を行った。ネオビブサニンの形式不斉合成は完了し、活性発現に必要な構造最小単位を明らかにできた。一方、(-)-タアラアミデインの構造異性体7種全てが合成でき、THP上の四個の置換基がダウンの異性体が最も強い活性を示した。さらに、神経変性モデルに対してネオビブサニン、タアラアミデイン、フェニルブタノイドダイマーは海馬領域の神経新生を促すことが明らかにできた。ネオビブサニン活性誘導体の蛍光および光親和性分子プローブの作成に成功した。

研究成果の概要（英文）：We have carried out bioorganic chemical studies on four neurotrophic natural products which we found. As results, formal asymmetric synthesis of neovibsanin has been completed, and also its minimum structure unit has been clarified. All seven stereoisomers of talaumidin have been synthesized, resulting in proposing the most active isomer in which all four substituents are deposited down on THP. Moreover, neovibsanin, talaumidin, and phenylbutane dimer have been found to enhance neurogenesis in mouse hippocampus. In addition, both the fluorescent and photoaffinity labeling probes of neovibsanin active derivative have been successfully prepared.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：神経栄養因子活性、神経変性疾患、神経新生、ネオビブサニン、タアラアミデイン、フェニルブタノイドダイマー、神経細胞培養

1. 研究開始当初の背景

(1) 平成7年から始めた天然物由来の神経栄養因子活性物質に関する天然物化学的研究は、多様な構造からなる様々な活性物質の発見に至った。それらの中でもガルスベリンAやメリラクトンA等は、世界の多くの有機化学者と神経細胞科学者から研究テーマとし

て取り上げられ、生物有機化学分野の活性化に貢献してきた。我々の研究が天然物化学分野に止まらず、活性物質の構造活性相関を目指した合成研究、生化学や薬理学的手法を駆使する作用機序解明研究、それらの結果に基づく変性神経修復薬物の創製研究へと展開されている。

(2) 我々が高等植物から見いだした4種の活性化化合物ネオビブサニン、メリラクトンA、タラウミジンとフェニルブタノイド二量体は、神経栄養因子活性のプロファイルが異なり活性発現機構の解明が待たれていた。

(3) 4種の活性化化合物の合成は既にスタートしており、ネオビブサニンおよびタラアジミンの全合成は完了し、それらの構造活性相関および神経変性モデル動物での評価の統合的な生物化学的研究への段階になっていた。

2. 研究の目的

(1) 認知症の治療、予防薬の研究は、その病因解明と共に重要な社会的ニーズである。現在、抗認知症薬として使用されているのは、脳内で不足しがちのアセチルコリンの濃度を高める目的で開発されたアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のみである。しかし、これら薬物は、認知症に伴う変性神経細胞の改善作用がないことから治療効果に限界がある、と考えられている。神経変性疾患に伴う神経細胞死の抑制や障害された神経細胞を修復させる薬物として、神経細胞自身の突起伸展能力の亢進ならびに神経生存維持に必要な神経栄養因子 (NGF, BDNF, NT3, NT4/5 等) の利用が検討されているが、蛋白高分子であるがために脳血液関門を通過できないことから、臨床応用時の大きな障害となっている。もし、神経栄養因子類似作用を有する低分子物質が見いだされたなら、神経変性疾患で障害された神経細胞の修復が可能になる画期的な薬物として開発できるはずである。

(2) 我々が見いだした新規天然物ネオビブサニン (2)、メリラクトンA (3)、タアラアミジン (1) ならびにフェニルブタノイドダイマー (4) は、強力な神経突起伸展活性を共通として持つが、三種の神経培養系 (初代神経培養、PC12細胞、IMR-32細胞) に対する神経栄養因子活性の活性プロファイルが大きく異なることから、これらの神経栄養因子活性発現に関与する作用機序の解明は、難治性

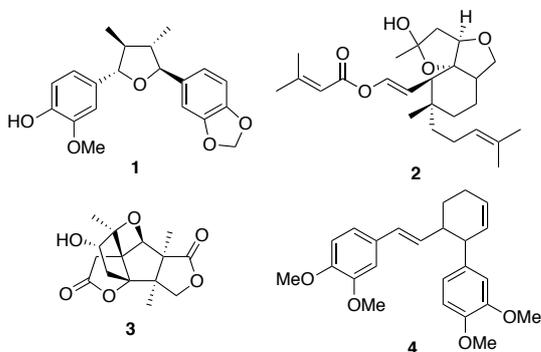


図1 本研究課題の神経栄養因子活性物質

神経変性疾患の治療と予防薬物開発に重要な指針を与えるはずである。四種の活性化化合物 1-4 の効率的合成の開発と構造活性相関および薬理的手法による活性機序の解析、それらの各種蛍光プローブや光親和性プローブの創製を行い、非破壊的手法によって、これら四種の神経栄養因子活性発現機序を細胞・分子レベルで解明することが、本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 四種の活性化化合物のうち、以前から続けているネオビブサニン (2) とメリラクトンA (3) の不斉合成を完結させ、活性発現に必要な構造最小単位を明らかにする。

(2) 不斉合成が完了した (-) -タアラアミジン (1) の構造異性体7種の合成ならびにフェニルブタノイドダイマー (4) の構造活性相関に必要な誘導体合成を実施する。

(3) 平行して、初代培養神経、PC12細胞とIMR-32細胞を用いて薬理的手法による四種の化合物の活性機序を解明する。

(4) 続いて、四種の天然物、あるいは活性誘導体の蛍光および光親和性分子プローブを作成し、本学所用のタンパク同定システム (共焦点レーザー顕微鏡、LCTOFMS・MS) を用いて神経栄養因子活性発現機構に関わる標的タンパクの同定を試みる。

(5) さらに、神経変性動物モデルを用いて神経修復及び神経再生の効果を評価する。

4. 研究成果

(1) ネオビブサニンの形式不斉合成が完了した。また、ネオビブサニンの活性最小構造単位 2a を明らかにできた。さらに、クマリン系蛍光体 2b の調整に成功し (図2)、PC12細胞への取り込み実験を実施した結果、本化合物はPC12の樹状突起の節目辺りに集積することが明らかになって。

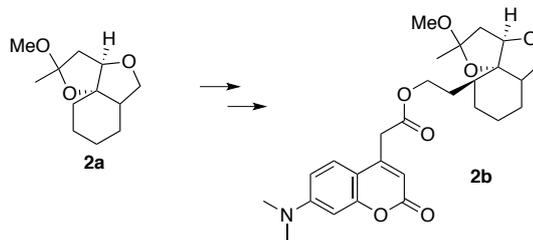


図2 ネオビブサニンの活性最小単位 2a と蛍光プローブ 2b

(2) タラアジミンの7種の異性体合成を行った。Evans アルドール反応と立体選択的ヒドロホウ素化反応を用いて誘導した *anti*-体及び *syn*-体から、7種全ての立体異性体の合成に成功した。適用された鍵反応は位置選択的光延反応と立体選択的アリール化および立

体選択還元反応である。(図3)

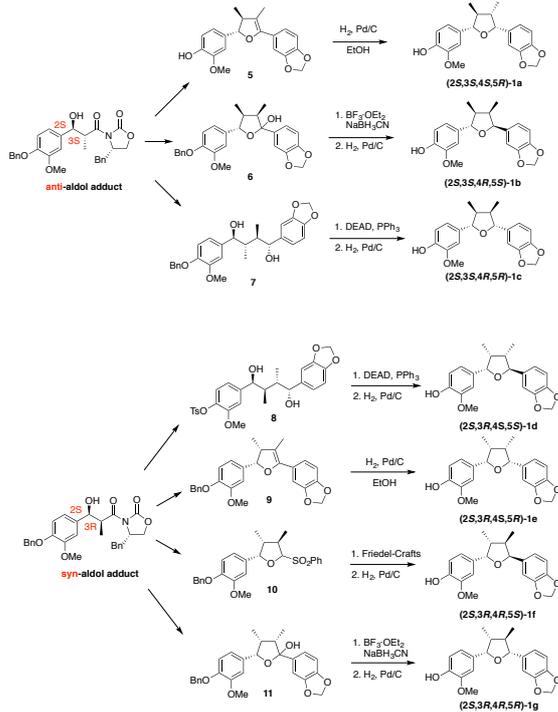


図3 タアラミジン立体異性体 1a - g

合成した **1a-g** について PC12 細胞に対する神経栄養因子様活性を評価した。その結果、**1b** を除く全ての立体異性体に突起伸展活性が認められた。なかでも THF 環上の置換基が全て α -配置を有する **1e** はタラウミジン (**1**) よりも顕著な突起伸展促進が認められた。

(3) ジャワショウガ BANGLE (*Zingiber purpureum*) から見いだされた神経栄養因子活性成分フェニルブテノイド二量体 **4** は、アルツハイマー病などの神経変性疾患モデルマウスである嗅球摘出 (OBX) マウスの海馬領域の神経再生を促進することが分かった。**4** を摂取開始2週間後、摘出した脳の海馬領域の凍結切片を作製し、成熟神経細胞マーカーである NeuN の抗体と新生された細胞を識別するマーカーとして用いられている BrdU の抗体を用いた蛍光多重免疫染色を行い、共焦点顕微鏡で観察した (Fig. 4)。一視野あたりの海馬歯状回顆粒細胞層に存在する BrdU-NeuN 両陽性細胞をカウントした結果

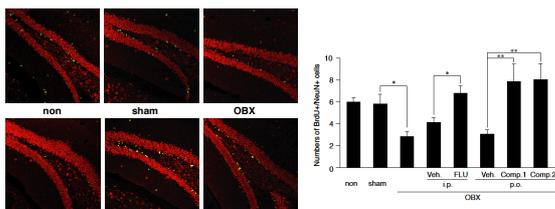


Figure 4. Confocal microscopy images of double staining for BrdU and NeuN in DG regions of the hippocampus.

Figure 5. Quantitative analysis of the number of BrdU and NeuN coexpressing cells in DG regions of the hippocampus.

コントロール群と比較して化合物 **1 (4-trans)**、**2 (4-cis)** 投与群において陽性細胞数が有意に増加していることがわかった。(Fig. 5)

(4) タアラミジンはマウスの傷害視神経細胞の再生作用を有することが、金沢大学医学部との共同研究で明らかにされた。(Fig. 6 (a), (b), (c))

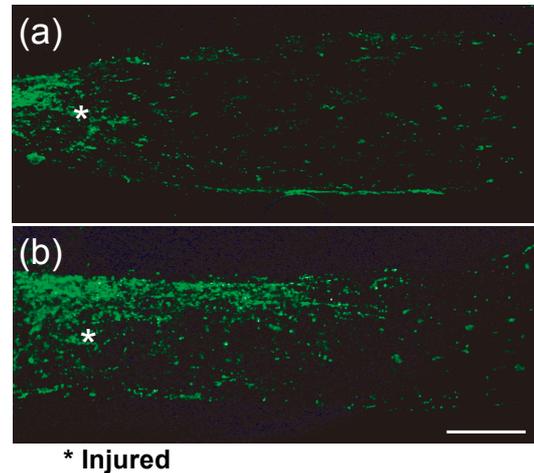


Figure 6 Talamidins-induced mice optic nerve regeneration *in vivo*. (a and b) Longitudinal sections through the adult rat optic nerve showing GAP-43 positive axons extending into the distal injury site (asterisks) after approximately 2 weeks after optic nerve injury. (a) Injured, Scale = 20 site. ** $P < 0.01$ vs injury (n = 6). 0 μ m (b) Talamidins, (c) Quantification of axon growth at two indicated points distant from the injury

(5) 以上、我々が見出した4種類の神経栄養因子様活性天然物の合成及び構造活性相関研究、さらに、神経障害マウスに対する神経再生と傷害神経細胞修復作用に関する本研究成果は、未知の神経栄養因子発現機構の発見に至る可能性が高く、神経科学分野に貢献するだけでなく神経変性疾患治療薬の開発に重要な知見を提供できると考えている。

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 17 件) (レフェリー付き論文のみ)

1. Nerve Growth Factor-Potentiating Benzofuran Derivatives from the Medicinal Fungus *Phellinus ribis*. Yuhong Liu, M. Kubo, Y. Fukuyama, *J. Nat. Prod.*, **2012**, *75*, (12), 2152-2157. DOI: org/10.1021/np300566y
2. Solid-Phase Synthesis of Benzothiozoles Using an Alkoxamine Linker. K. Matsushita, T. Noda, M. Kubo, K. Harada, Y. Fukuyama, K. Yamaguchi, H. Hioki, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, (33), 4337-4342. DOI: org/10.1016/j.tetlet
3. Spirocyclic Nortriterpenoids with NGF-potentiating Activity from the Fruits of *Leonurus heterophyllus*. Yuhong Liu, M. Kubo, Y. Fukuyama, *J. Nat. Prod.*, **2012**, *75*, (7), 1353-1358. DOI: org/10.1021/np30028f
4. Magnolol protects against MPTP/MPP+-induced toxicity via inhibition of oxidative stress in in vivo and in vitro models of Parkinson's disease. K. Muroyama, A. Fuji Cheng Lv, S. Kobayashi, Y. Fukuyama, Y. Mitsumoto, *Parkinson's Disease*, **2012**, Article ID 985157, 9 pages. doi:10.1155/2012/985157
5. Neurotrophic Phenylbutenoid Dimers Isolated from *Zingiber purpureum* Enhance Adult Hippocampal Neurogenesis in Olfactory Bulbectomized Mice. N. Matsui, Y. Kido, H. Okada, M. Kubo, M. Nakai, N. Fukuishi, Y. Fukuyama, M. Akagi, *Neuroscience Lett.*, **2012**, *513*, (1), 72-77. DOI: 10.1016/j.neulet
6. Syntheses of Structurally-simplified and Fluorescently-labeled Neovibsanin Derivatives and Analysis of their Neurite Outgrowth Activity in PC12 Cells. H. Imagawa, H. Sjafo, H. Yamaguchi, K. Maekwa, T. Kurisaki, H. Yamamoto, M. Nishizawa, M. Oda, M. Kaubura, M. Nagahama, J. Sakurai, M. Nakai, K. Makino, M. Ogata, H. Takahashi, Y. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, (5), 2089-2093. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.01.006
7. The First Examples of Seco-prezizaane Norsesquiterpenoids from *Illicium jadifengpi*. M. Kubo, K. Kobayashi, J.-M. Huang, K. Harada, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, (10), 1231-1235. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.12.107
8. New Prenylated C₆-C₃ Compounds from the Twigs of *Illicium anisatum*. M. Kubo, N. Shima, K. Harada, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **2011**, *59*, (7), 898-901.
9. Asymmetric Synthesis of (-)-Chicanine Using a Highly Regioselective Intramolecular Mitsunobu Reaction and Revision of its Absolute Stereochemistry. K. Harada, H. Horiuchi, K. Tanabe, G. Carter, T. Esumi, M. Kubo, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, (23), 3005-3008. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.03.154
10. Invasion Inhibitors of Human Fibrosarcoma HT 1080 Cells from the Rhizome of *Zingiber cassumunar*: Structures of Phenylbutanoids, Cassmunols. H. Matsuda, S. Nakamura, J. Iwami, Y. Pongpipriyadacha, M. Nakai, M. Kubo, Y. Fukuyama, M. Yoshikawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **2011**, *59*, (3), 365-370.
11. Eight Clerodane Diterpenoids from the Bark of *Ptychopetalum olacoides*. W. Tang, H. Hioki, K. Harada, M. Kubo, Y. Fukuyama, *Nat. Prod. Comm.*, **2011**, *6*, (3), 327-332. <http://naturalproducts.us>
12. Asymmetric Synthesis of (+)-Machilin F by Unusual Stereoselective Mitsunobu Reaction. K. Harada, N. Kubo, K. Tanabe, M. Kubo, T. Esumi, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Heterocycles*, **2011**, *82*, (2), 1127-1132. DOI: 10.3987/COM-10-S(E)88
13. Synthesis of the ABC Ring System of Jiadifenin via Pd-Catalyzed Cyclizations. K. Harada, A. Imai, K. Uto, R. G. Carter, M. Kubo, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, (5), 988-991. DOI: 10.1021/ol103024z
14. NGF-Potentiating Vibsanine-type Diterpenoids from *Viburnum sieboldii*. M. Kubo, Y. Kishimoto, H. Hioki, K. Harada, Y. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, (8), 2566-2571. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.02.085
15. A Novel Alkoxyamine Linker to Load Ketones for the Solid-phase Synthesis: Application of the Synthesis of 1,4-Benzodiazepine-2-ones. K. Matsusita, C. Okamoto, M. Yoshimoto, K. Harada, M. Kubo, Y. Fukuyama, H. Hioki, *J. Comb. Chem.*, **2010**, *12*, (3), 311-314. DOI: 10.1021/cc9001795
16. First Enantiocontrolled Formal Synthesis of (+)-Neovibsanin, a Neurotrophic Diterpenoid. T. Esumi, T. Mori, M. Zho, M. Toyota, Y. Fukuyama, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, (4), 888-891. DOI: 10.1021/ol902960
17. Chemistry and Biological Activities of Vibsanine-type Diterpenoids. Y. Fukuyama,

M. Kubo, T. Esumi, K. Harada, and H. Hioki, *Heterocycles*, **81**, (7), 1571-1602 (2010).
DOI: 10.3987/REV-1-671

[学会発表] (計 47 件)

1. ブラジル産薬用植物 *Bowdichia virgilioides* の種子に含まれる新規成分の探索 (2). ○遠藤裕太、原田 研一、久保美和、福山愛保、秋末剛吉、影近弘之、大崎愛弓、日本薬学会第133年会 (横浜) 2013, 3, 28-30.
2. 大環状ビスビベンジル カビクラリンの合成研究. ○牧野宏章、原田研一、久保美和、福山愛保、日本薬学会第133年会 (横浜) 2013, 3, 28-30.
3. 中国産薬用茸 *Phellinus ribis* の生理活性成分研究. ○石田麻美、劉玉紅、原田研一、久保美和、福山愛保、日本薬学会第133年会 (横浜) 2013, 3, 28-30.
4. Talaumidin の誘導体合成と神経栄養因子様活性. ○座波克圭、今井顕子、原田研一、久保美和、松井敦聡、山田恵子、赤木正明、福山愛保、日本薬学会第133年会 (横浜) 2013, 3, 28-30.
5. ジャワショウガBANGLEから得られた新規フェニルブテノイド二量体とクルクミン誘導体の構造. ○久保美和、馬場皓平、原田研一、福山愛保、日本薬学会第133年会 (横浜) 2013, 3, 28-30.
6. ヒオウギ (*Belmacanda chinensis*) 種子の神経栄養因子様活性物質の探索研究. ○岩瀬瑠美、原田研一、久保美和、福山愛保、日本薬学会第133年会 (横浜) 2013, 3, 28-30.
7. 神経栄養因子活性天然物(+)-neovibsanin B のエナンチオ選択的合成研究. ○山本千尋、津川有里、江角朋之、豊田正夫、浅川義範、福山愛保、日本薬学会第133年会 (横浜) 2013, 3, 28-30.
8. ジャワショウガBANGLEの神経栄養因子様活性作用. ○久保美和、仲井めぐみ、原田研一、松井敦聡、赤木正明、第15回日本補完代替医療学会 (東京) 2012, 11, 17-18.
9. Neurotrophic Activity of Javanese Ginger BANGLE. 福山愛保、Hi Europe, Ni & NuW for 2012 (Frankfurt, Germany) 2102, 11, 13-15.
10. 益母草の果実から得られたNGF作用増強活性を有するノルトリテルペノイド. ○福山愛保、劉玉紅、久保美和、第55回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (鹿児島)、2012, 10, 27-28.
11. インドネシア産ショウガ科植物 BANGLEの神経栄養因子様活性物質. ○久保美和、仲井めぐみ、儀間美乃里、原田研一、城戸悠希、岡田秀樹、松井敦聡、赤木正明、福山愛保、第54回天然物有機化学物討論会 (東京) 2102, 9, 18-20.
12. 神経栄養因子活性天然物 talaumidin と誘導体の合成研究. 福山愛保、大阪市立大学大学院特別講演 2012, 9, 10.
13. 光親和性標識を持つネオビブサニン誘導体の合成研究. ○今川洋、山口仁美、前川健、杉本実希子、西條速人、栗崎貴啓、山本博文、西澤麦夫、小田直隆、永浜政博、櫻井純、牧野宏章、福山愛保、日本薬学会第132年会 (札幌) 2012, 3, 28-31.
14. インドネシア産食用植物 CABE JAWA (*Piper retrofractum* Vahl.) の神経栄養因子様化合物の探索. ○石野陽一、石井利奈、久保美和、原田研一、福山愛保、日本薬学会第132年会 (札幌) 2012, 3, 28-31.
15. 神経栄養因子様物質ホーノキオールの効果的合成法の開発. ○宮北秋菜、久保美和、原田研一、福山愛保、日本薬学会第132年会 (札幌) 2012, 3, 28-31.
16. 中国産シキミ (*Illicium jiadifengpi*) から得られた新規 seco-prizizaane 型セスキテルペンの構造. ○増田都子、小林加奈、原田研一、久保美和、福山愛保、日本薬学会第132年会 (札幌) 2012, 3, 28-31.
17. インドネシア産ショウガ科植物 BANGLE の神経変性疾患モデルマウスに対する神経新生作用. ○久保美和、仲井めぐみ、原田研一、岡田秀樹、松井敦聡、赤木正明、福山愛保、日本薬学会第132年会 (札幌) 2012, 3, 28-31.
18. Novel Nortriterpenes from the Fruits of *Lepnurus heterophyllus*. ○劉玉紅、久保美和、原田研一、福山愛保、日本薬学会第132年会 (札幌) 2012, 3, 28-31.
19. 大環状 Bis(bibenzyls) 類 Riccardin C の分子内酸化カップリングによる Asterelin A の合成. ○牧野宏章、久保美和、原田研一、福山愛保、日本薬学会第132年会 (札幌) 2012, 3, 28-31.
20. Pd 触媒反応を活用したセコプレジザン型セスキテルペンジアジフェニンの合成研究 (2). ○今井顕子、久保美和、原田研一、福山愛保、日本薬学会第132年会 (札幌) 2012, 3, 28-31.
21. 11員環ビブサニン類のエナンチオ選択的合成研究. ○江角朋之、北原伸幸、清水博行、豊田正夫、福山愛保、日本薬学会第132年会 (札幌) 2012, 3, 28-31.
22. 不斉1,4-付加・アルキル化連続反応を利用したキラル2-アルキル-3-メチル-3-ビニルカルボン酸誘導体の合成法の開発. 江角朋之、○山本千尋、貴志泰裕、津川有里、出口麻美、日本薬学会第132年会 (札幌) 2012, 3, 28-31.
23. Neurotrophic Seco-prizizaane-type

- Sesquiterpenoids from *Illicium jiadifengpi*. Yoshiyasu Fukuyama, Miwa Kubo, 50th Anniversary Meeting of PSNA, Hawaii, USA, Dec. 14, 2011.
24. 食用キノコ、シロメツムタケの NGF 産生促進作用物質の検索. 吉川和子、加藤啓子、井の瀬利用、木村隆、福山愛保、○橋本敏弘、第 4 回食品薬学シンポジウム (東京) 2011, 10, 28.
 25. Systematic Synthesis of Talaumidin and its Stereoisomers and their Neurotrophic Activity. Yoshiyasu Fukuyama, Chia Nan University of Pharmacy and Science, Taiwan, Aug. 26, 2011.
 26. インドネシア産コショウ CABE JAWA に含まれ神経栄養因子様活性物質の探索研究. ○久保美和、石井利奈、石野陽一、原田研一、福山愛保、第 5 4 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (筑波)、2011, 11, 20.
 27. 中国産シキミ (*Illicium jiadifengpi*) から単離された *seco-prezizaane* 型ノルセスキテルペンの構造. 久保美和、小林加奈、原田研一、○福山愛保、第 54 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (筑波) 2011, 11, 20.
 28. 神経栄養因子活性天然物の合成研究. ○福山愛保、関西学院大学理工学部特別講演会 2011, 7, 16.
 29. 神経栄養因子活性天然物 talaumidin と jiadifenin の合成研究. ○福山愛保、徳島大学薬学部大学院特別講演会 2011, 7, 6.
 30. Synthesis of Neurotrophic Natural Product, Talaumidin and its Stereoisomers. Yoshiyasu Fukuyama, Special Seminar, Qiqihar University (China), July 12, 2011.
 31. Novel Neurotrophic Factor-like *seco-Prezizaane*-type Sesquiterpenoids from *Illicium jiadifengpi*. Yoshiyasu Fukuyama, International Center for Genetic Engineering and Biotechnology Workshop 2011 (China), July 11-14, 2011.
 32. Synthetic studies on jiadifenin, a neurotrophic sesquiterpene. Kenichi Harada, Akiko Imai, Kazuharu Uto, Miwa Kubo, Hideaki Hioki, Yoshiyasu Fukuyama, Pacificchem 2010 (Honolulu, USA), 2010, 12, 17.
 33. First enantiocontrolled formal synthesis of (+)-neovibsanin B, A neurotrophic diterpenoid. Tomoyuki Esumi, Takehiro Mori, Ming Zhao, Masao Toyota, Yoshiyasu Fukuyama, Pacificchem 2010 (Honolulu, USA), 2010, 12, 19.
 34. MPTP誘発パーキンソン病マウスモデルにおける Magnolol のドパミン神経保護効果. ○呂 程、藤田 洵、室山明子、福山愛保、光本泰秀、第13回日本補完代替医療学会学術集会 (東京) 2010, 12, 11.
 35. Pd 触媒反応を活用した神経栄養因子様物質ジアジフェニンの合成研究. ○原田研一、今井顕子、有井健視、Rich G. Carter、久保美和、日置英彰³、福山愛保、第60回有機合成協会関東支部新潟シンポジウム (新潟) 2010, 12, 4.
 36. 神経栄養因子様物質(一)-タラウミジンの 2S,3R,4R,5S-異性体の不斉合成. 原田研一、○堀内宏樹、江角朋之、久保美和、日置英彰、福山愛保、第 4 8 回日本薬学会・薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (米子) 2010, 11, 6.
 37. Pd 触媒反応を活用したセコプレジザン型セスキテルペンジアジフェニンの合成研究. ○今井顕子、有井健視、原田研一、久保美和、日置英彰、福山愛保、第 5 3 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (甲府) 2010, 10, 24.
 38. 神経突起伸展促進物質タラウミジンの構造活性相関を目指した立体異性体の網羅的合成. ○原田研一、堀内弘樹、田辺一真、久保美和、江角朋之、日置英彰、福山愛保、第52回天然有機化学物討論会 (静岡) 2010, 9, 25.
 39. タイ産ショウガ科植物 *Zingiber cassumunar* (根茎) のフェニルブタノイド成分とがん浸潤抑制活性. ○中村誠宏、石見純子、松田久司、吉川雅之、仲井めぐみ、久保美和、福山愛保、日本生薬学会第57回年会 (徳島) 2010, 9, 25.
 40. *Illicium jiadifengpi* から得られた神経分化誘導活性を持つ新規 *seco-prezizaane* 型セスキテルペン jiadifenolide の構造. ○福山愛保、久保美和、岡田千尋、原田研一、日本生薬学会第57回年会 (徳島) 2010, 9, 25.
 41. ビブサン型ジテルペンの化学的多様性と生理活性. 福山愛保、第121回日本薬学会中四国支部例会 (徳島) 2010, 6, 19.
 42. 植物および食品に含まれる神経栄養因子様物質の生物化学的研究. 福山愛保、おかもやまバイオアクティブ研究会 第 37 回シンポジウム (岡山) 2010, 6, 11.
 43. 神経栄養因子様活性天然物エナンチオ選択的形式合成神経栄養因子様活性天然物(+)-ネオビブサニン B のエナンチオ選択的形式合成. ○森岳大、江角朋之、趙明、豊田正夫、福山愛保、日本薬学会第130年会 (岡山) 2010, 3, 27.
 44. Pd 触媒反応を活用した神経栄養因子様物質ジアジフェニンの合成研究. ○今井顕子、原田研一、久保美和、日置英彰、福山愛保、日本薬学会第130年会 (岡山) 2010, 3, 27.

45. ネオビブサニンBの改良合成. ○西條速人、栗崎貴啓、山口仁美、仲井めぐみ、久保美和、福山愛保、山本博文、今川洋、西沢麦夫、日本薬学会第130年会(岡山)、2010, 3, 27.
46. インドネシア産ショウガ科食用植物 BANGLE から得られたフェニルブテノイドダイマーの神経栄養因子様活性. ○仲井めぐみ、久保美和、原田研一。日置英彰、福山愛保、中村誠宏、松田久司、吉川雅之、日本薬学会第130年会(岡山) 2010, 3, 27.
47. 神経幹細胞の新生を促進する神経栄養因子類似化学物の探索. ○久保美和、原田研一、日置英彰、福山愛保、日本薬学会第130年会(岡山) 2010, 3, 27.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称：新規テトラヒドロフェニル

発明者：福山愛保、堂上美和、加藤榮信、細田真也

権利者：細田真也

種類：特許

番号：2012-087912

出願年月日：2012年3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://p.bunri-u.ac.jp/~fukuyama/fukuyama/index.htm>

6. 研究組織

(1)研究代表者

福山 愛保 (FUKUYAMA YOSHIYASU)

研究者番号：70208990