

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 24 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2014～2016

課題番号：26305005

研究課題名(和文) インドネシアにおける薬用資源の調査研究

研究課題名(英文) Research on the medicinal resources in Indonesia

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) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究代表者は、平成18年からインドネシアのマナド(スラウエシ島)を拠点として海洋薬用資源を調査し、自ら研究室において各種生物活性試験を行いながら医薬品シーズの探索を行ってきた。これまでに海洋生物から多くの新規生物活性物質を発見したが、サムラトランギ大学の研究者との交流を通して、マナド近郊には未開拓の熱帯植物が繁茂していることがわかった。そこで本研究では、未調査の海域での海洋生物の調査・採集に加えて、熱帯植物及び植物内生菌も医薬資源の対象として、新規生物活性物質の発見を目指した。その結果、多くの新規生物活性物質を発見し、15件の論文および33件の学会発表で成果を発表することができた。

研究成果の概要(英文)：We have studied the medicinal resources in Manado, Indonesia, from 2006. We isolated many new biologically active compounds from marine organisms collected in Indonesia. During the study, we found that the many medicinal plants grew in the Manado area. In this study, we studied the compounds in the medicinal plants in addition to the marine organisms, which have not yet been investigated. Then, we succeeded in isolation of many biologically active compounds, which were reported in 15 original papers and 33 presentations in meetings.

研究分野：天然物化学

キーワード：調査研究 薬用海洋資源 薬用植物資源 薬用微生物資源

1. 研究開始当初の背景

海洋生物からの医薬品開発は、植物や微生物からの場合に比較して歴史は浅い。しかし、精力的な医薬品開発が進められた結果、本研究開始当時で、既に7種類の海洋由来化合物がFDAにより医薬品として認可され、さらに11種類の化合物の臨床試験が実施されていた。海洋生物は海洋という特殊な環境に適応して棲息するため、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。特に、海綿やホヤのような付着生物は自ら移動する事が不可能なため、他の生物に対する忌避物質を常に海水中に分泌することにより身を守っている。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ので、海洋生物は自らが持つ抗菌物質により身を守っている。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い。そして、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。このような背景から、海洋生物や共生する微生物が含有する生物活性物質は、医薬品シーズの探索対象にふさわしいと考えられる。そこで、本研究代表者らは、平成18年から、生物種の豊富なインドネシアのスラウエシ島北部のマナドを拠点として熱帯サンゴ礁海域において海洋薬用資源を調査し、自ら研究室において各種生物活性試験を行いながら医薬品シーズの探索を行ってきた。そして、多くの新規生物活性物質の発見に成功した。

2. 研究の目的

過去の調査研究により、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非常に変化に富んでいることを明らかとした。そして、『医薬資源として有用な生物活性を示す生物』や『生理・生態学的に興味深い生物』等、研究対象として多くの魅力的な海洋生物を発見した。一方、サムラトランギ大学の研究者との交流を通して、マナド近郊には未開拓の熱帯植物が繁茂していることがわかった。そこで本研究では、未調査の海域において海洋生物を調査・採集するとともに、熱帯植物及び植物内生菌も医薬資源の対象として、新規生物活性物質の発見を目指した。

3. 研究の方法

(1) マナド周辺における薬用海洋資源、植物資源および植物内生菌の採集

薬用資源の調査研究のため、3度(2014年8月27日~9月7日、2015年9月21~29日、2016年2月4~9日)マナドを訪問した。そして、サムラトランギ大学(マナド)のマンギンダーン教授の協力を得て、薬用海洋資源、植物資源および植物内生菌の採集を行った。

(2) 薬用資源からのスクリーニング用サンプルの調製

採集した海洋生物は直ちにエタノールに浸し、エバポレーターで濃縮してエキスとした。植物資源は、直ちにエタノール抽出し濃縮した。植物内生菌は、植物片を寒天プレート上に置き、その周辺から生えてくる真菌を単離した。本研究代表者の研究室において、スクリーニング用サンプルを調製した。

(3) スクリーニングおよび活性物質の精製・構造決定

本研究代表者の研究室において、抽出液を用いて生物活性をスクリーニングした。本研究で行った生物活性試験は、①ユビキチンプロテアソームシステム(UPS)に対する各種阻害作用、②細胞増殖抑制作用、③抗菌作用、④動脈硬化抑制作用、⑤破骨細胞分化抑制作用である。そして、活性を示した生物資源から活性物質を精製し構造決定した。

4. 研究成果

本研究期間中の研究成果を表1に示す。表に示した「雑誌論文」の番号は、3-4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
Ceylonin A	破骨細胞分化抑制	①
Ceylonamide A	破骨細胞分化抑制	③
Petroquinone A	USP7阻害	④
Carteritin A	細胞毒性	⑤
Bastadin	動脈硬化抑制	⑥
Manadodioxan A	抗菌作用	⑦
Niphateolide A	p53-Hdm2結合阻害	⑧
Strongylophorine	プロテアソーム阻害	⑨
1-Hydroxyethylhalenaquinone	プロテアソーム阻害	⑩
Halenaquinone	破骨細胞分化抑制	⑪
Acanthomanzamine A	動脈硬化抑制	⑫
Acantholactam	動脈硬化抑制	⑬
Variabine A	プロテアソーム阻害	⑭
Aaptoline A		⑮

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。

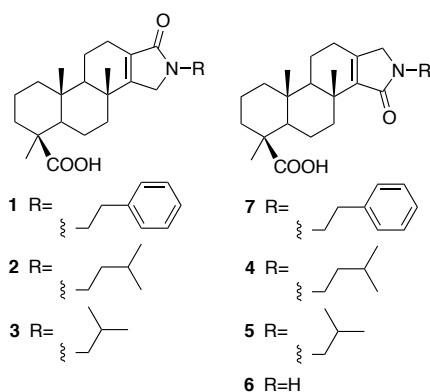
(1) 破骨細胞分化抑制物質 ceylonin A および ceylonamide A

骨は新陳代謝をしており、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスが維持されることにより、健康な骨が維持される。そして骨粗鬆症は、骨吸収の亢進により骨量が減少し骨折の危険性が增大する疾患である。近年、破骨細胞分化因子であるRANKLが、骨粗鬆症の治療薬の創薬標的として注目されている。RANKLが細胞表面にある受容体RANKに結合することで、下流のシグナル伝達系が活性化され破骨細胞の分化が進行するので、このシグナル伝達系が阻

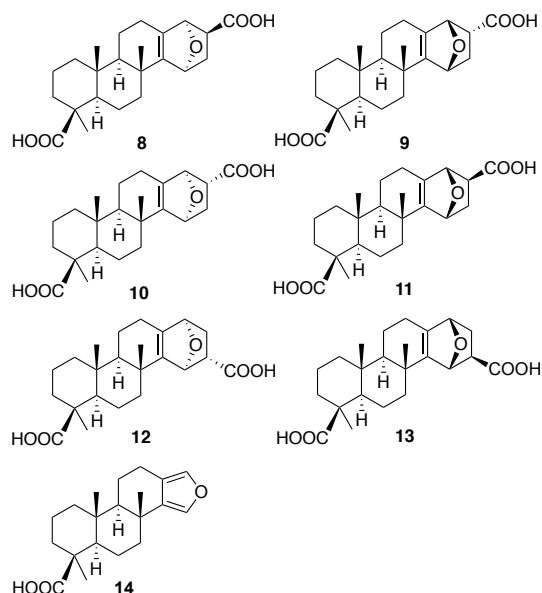
害されると破骨細胞の形成が阻害され、その結果、骨吸収が阻害されるので骨粗鬆症の予防や治療につながる。

スクリーニングは、RANKL を作用させることにより破骨細胞へと分化する RAW264 細胞を用いた。そして、破骨細胞では TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase) の発現が亢進しているため、TRAP 活性を測定することにより破骨細胞の形成を評価することができる。そこで、RAW264 細胞を RANKL とサンプル存在下で培養後、細胞抽出液に TRAP の基質となる *p*-nitrophenyl phosphate を添加し、酵素反応の結果として遊離してくる *p*-nitrophenol の吸光度を測定することにより TRAP 活性を測定した。そして、2006 年と 2007 年にマナド近郊の Tiwoho で採集した海綿 *Spongia ceylonensis* から新規化合物として窒素含有ジテルペン誘導体を単離した。

2007 年に採集した海綿から、新規化合物である ceylonamide A-F (1-6) と既知の haunamide (7) を単離した。これら化合物のうち、TRAP 活性に対する IC₅₀ 値は 1 と 2 が 13 および 18 μM であった。そして、TRAP 活性の阻害にともなって破骨細胞の分化の特徴である多核細胞の数も減少した。構造-活性相関として、γ-ラクタム環のカルボニル基の位置と窒素に結合した置換基の嵩高さが阻害活性に関係していることが示唆された (雑誌論文③)。



そして、2006 年に採集した海綿から、新規化合物である ceylonins A-F (8-13) と既知化合物である spongia-13(16),14-dien-19-oic acid (14) を単離した。そして、8 が多核細胞への分化を最も強く阻害した。8-13 に存在するビシクロ環部分の構造は、主成分である 14 とアクリル酸のような C₃ 単位の化合物が Diels-Alder 反応で縮合して生成したと推定される。そこで、7 とアクリル酸を DMSO に溶解させ、室温で 12 時間反応させたところ、NMR スペクトルと LC-ESIMS により、8-13 が生成することを確認できた (雑誌論文①)。



(2) 脱ユビキチン化酵素 USP7 阻害物質 petroquinones

ユビキチン-プロテアソームシステムは、細胞内での選択的なタンパク質分解を司る。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、初めに 3 つの酵素 (E1, E2, E3) の連続的な作用によってポリユビキチン修飾される。そして、脱ユビキチン化酵素によりユビキチンが除去された後に、プロテアソームにより分解される。がん抑制遺伝子産物 p53 の E3 は Mdm2 で、p53-Mdm2 複合体が形成され、引き続き p53 がユビキチン化される。Mdm2 は自己ユビキチン化された後に、プロテアソームにより分解されるが、脱ユビキチン化酵素である USP7 が、ポリユビキチン化された Mdm2 からユビキチンを除去する。したがって、USP7 の作用を阻害すると Mdm2 の分解が亢進されるので、その結果として p53 の分解が抑制され、がん抑制効果を期待することができる。

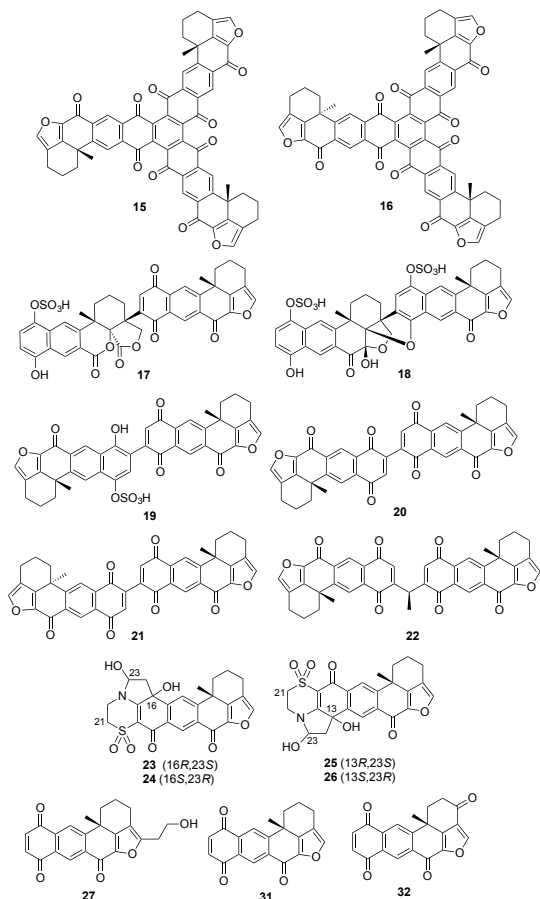
2008 年にマナド近郊の Budo および Ti Toi で採集した海綿 *Petrosia alfiani* から、16 個の新規 xestoquinone 誘導体を USP7 阻害物質として単離し、petroquinones A-L (15-30) と命名した。

15 と 16 は xestoquinone (31) の三量体であるが、15 は C₃-対称な構造であるのに対して、16 は非対称な構造になっている。そのため、15 (+389 (c 0.1, CH₃CN)) は、16 (-6 (c 0.1, CH₃CN)) や 31 (+22 (c 0.1, CH₃CN)) よりも大きな比旋光度を示した。また、ECD スペクトルでも 15 は大きなコットン効果を示した。

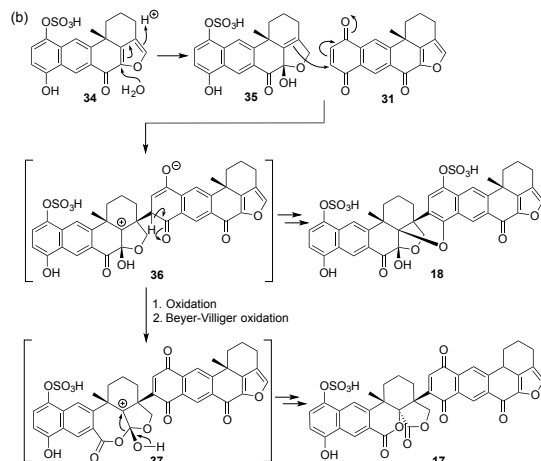
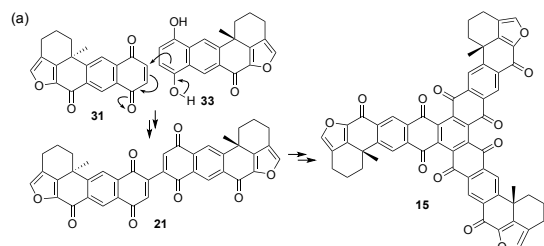
17 と 18 は、31 が "head-to-tail" で縮合した二量体である。17 では、31 のフラン環が γ-ラクトン環に変換された構造になっている。そして、キノールの水酸基がスルホン化されている。一方、18 は 2 分子の 31 が炭素-炭素結合していることに加えて、エーテル結合でも結合している。そして、キノールの水酸基が 2 箇所スルホン化されている。

19–21 は、2 分子の **31** が ”tail-to-tail” で縮合した二量体である。**22** は、2 分子の **31** がエチリデン基を介して結合した構造である。**31** の NMR スペクトルは単一の化合物であることを示していたが、生成機構を考えると、エチリデン基に関して *R*-体と *S*-体の混合物である可能性が考えられた。しかし、ECD スペクトルを精査し *S*-体であると結論した。

23–26 は、adociaquiones A, B に pyrrolidine-2,4-diol が融合した構造に相当する。それぞれの化合物の絶対立体配置は、ECD スペクトルの計算により決定した。



三量体 (**15**) および二量体 (**17**, **18**, **21**) は、**31** から生成したと考えられるが、それぞれの生合成経路を以下のように推定した。



単離した化合物の USP7 阻害作用は、表 2 に示す通りであった。USP7 はシステインプロテアーゼの一種であるため、酵素の活性部位に存在するチオール基が、化合物のキノン部分である C-14 位あるいは C-15 位に結合することにより、USP7 活性が阻害されると推定できる。しかし、**15** と **16** においては、C-14 位および C-15 位で結合を形成しているにもかかわらず USP7 を強く阻害しているため、別な機構で阻害していると考えられる。

表 2. 海綿 *Petrosia alfiani* から単離した化合物の USP7 阻害作用

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
15	0.75	23	>5.0
16	0.36	24	>5.0
17	2.0	25	>5.0
18	>5.0	26	>5.0
19	1.2	27	1.4
20	0.35	31	0.13
21	0.47	32	1.3
22	0.49		

これまでに *cyclo*-tri-1,4-naphthoquinone の誘導体が 4 種類報告されているが (Sidhu *et al.*, 1970; Khan *et al.*, 1999; Hirakawa *et al.*, 1986; Cooke *et al.*, 1970)、**31** のような五環性の化合物の三量体が発見された例は **15** と **16** が初めてである。また、キノールの酸素が関与した peroxide 構造を有する二量体 (dihalenaquinolide) の例は知られているが (Shen *et al.*, 2004)、**17–22** のような構造を有する二量体の発見は今回が初めてである。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

- H. Kato, S. Tsukamoto** (8 人中 8 番目). Ceylonins A-F, spongian diterpene derivatives that inhibit RANKL-induced formation of multinuclear osteoclasts, from the marine sponge *Spongia ceylonensis*. *J. Nat. Prod.* **80**, 90-95 (2017). 10.1021/acs.jnatprod.6b00725
- S. Tsukamoto**. Search for inhibitors of the ubiquitin-proteasome system from natural

- sources for cancer therapy (Current Topics). *Chem. Pharm. Bull.* **64**, 112-118 (2016). 10.1248/cpb.c15-00768
- ③ H. Kato, S. Tsukamoto (6人中6番目). Ceylonamides A-F, nitrogenous spongian diterpenes that inhibit RANKL-induced osteoclastogenesis, from the marine sponge *Spongia ceylonensis*. *J. Nat. Prod.* **79**, 1922-1928 (2016). 10.1021/acs.jnatprod.6b00158
- ④ H. Kato, S. Tsukamoto (8人中8番目), Petroquinones: Trimeric and dimeric xestoquinone derivatives isolated from the marine sponge *Petrosia alfiani*. *Tetrahedron* **72**, 5530-5540 (2016). 10.1016/j.tet.2016.07.045
- ⑤ H. Kato, S. Tsukamoto (8人中8番目), Carteritins A and B, cyclic heptapeptides from the marine sponge *Stylissa carteri*. *Tetrahedron Lett.* **57**, 1285-1288 (2016). 10.1016/j.tetlet.2016.02.031
- ⑥ H. Kato, S. Tsukamoto (8人中8番目), Bastadins, brominated-tyrosine derivatives, suppress accumulation of cholesterol ester in macrophages. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **25**, 5389-5392 (2015). 10.1016/j.bmcl.2015.09.024
- ⑦ H. Kato, T. Kawabata, S. Tsukamoto (8人中8番目), Manadodioxans A-E, polyketide endo-peroxides from the marine sponge *Plakortis bergquistae*. *J. Nat. Med.* **69**, 595-600 (2015). 10.1007/s11418-015-0920-x
- ⑧ H. Kato, S. Tsukamoto (10人中10番目), Niphateolide A: Isolation from the marine sponge *Niphates olemda* and determination of its absolute configuration by an ECD analysis. *Tetrahedron* **71**, 6956-6960 (2015). 10.1016/j.tet.2015.07.009
- ⑨ H. Kato, S. Tsukamoto (8人中8番目), Strongylophorines, meroditerpenoids from the marine sponge *Petrosia corticata*, function as proteasome inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **25**, 2650-2653 (2015). 10.1016/j.bmcl.2015.04.075
- ⑩ H. Kato, T. Kawabata, S. Tsukamoto (10人中10番目), 1-Hydroxyethylhalenaquinone: a new proteasome inhibitor from the marine sponge *Xestospongia* sp. *Heterocycles* **89**, 2605-2610 (2014). 10.3987/COM-14-13087
- ⑪ S. Tsukamoto (12人中1番目), H. Kato, T. Kawabata, Halenaquinone inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **24**, 5315-5317 (2014). 10.1016/j.bmcl.2014.09.043
- ⑫ H. Kato, T. Kawabata, S. Tsukamoto (12人中12番目), Acanthomanzamines A-E with new manzamine frameworks from the marine sponge *Acanthostrongylophora ingens*. *Org. Lett.* **16**, 3888-3891 (2014). 10.1021/ol5015569
- ⑬ H. Kato, T. Kawabata, S. Tsukamoto (11人中11番目), Acantholactam and pre-neo-kaulauamine, manzamine-related alkaloids, from the Indonesian marine sponges, *Acanthostrongylophora ingens*. *J. Nat. Prod.* **77**, 1536-1540 (2014). 10.1021/np500290a
- ⑭ H. Kato, S. Tsukamoto (8人中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
- ⑮ H. Kato, S. Tsukamoto (7人中7番目), Aaptoline A, a new quinoline alkaloid from the marine sponge *Aaptos suberitoides*. *Heterocycles* **88**, 591-594 (2014). 10.3987/COM-13S(S)3
- [学会発表] (計 33 件)
- ① 鳥井万純、インドネシアで採集した海綿 *Lamellodysidea herbacea* より得られた新規セスキテルペンの構造、日本薬学会第 137 年会、東北大学(宮城県・仙台市)、2017. 3. 24-27.
- ② 人羅 勇氣、インドネシアで採集した *Artocarpus comunnis* 由来の新規グラニル化フラボノイドの化学構造と生物活性について、日本薬学会第 137 年会、東北大学(宮城県・仙台市)、2017. 3. 24-27.
- ③ 加藤光、*Aspergillus taichungensis* 由来の新規ジテルペンの構造解析と抗菌活性、日本薬学会第 137 年会、東北大学(宮城県・仙台市)、2017. 3. 24-27.
- ④ 塚本佐知子、マンザミンに関する最近の研究成果;比嘉辰雄先生メモリアルシンポジウム、沖縄県市町村自治会館ホール(沖縄県・那覇市)、2016. 12. 16.
- ⑤ 井上勝光、インドネシア産植物 *Artocarpus communis* から得られた新規グラニル化フラボノイドの構造と生物活性、第 33 回日本薬学会九州支部大会、鹿児島大学(鹿児島県・鹿児島市)、2016. 12. 3-4.
- ⑥ 鳥井万純、インドネシア産海綿 *Lamellodysidea herbacea* 由来新規セスキテルペンの構造、第 33 回日本薬学会九州支部大会、鹿児島大学(鹿児島県・鹿児島市)、2016. 12. 3-4.
- ⑦ 齋藤虹矢、p53-Hdm2 複合体形成阻害作用を示す Siladenoserinol A の全合成;第42回反応と合成の進歩シンポジウム、清水文化会館マリナート(静岡県・静岡市)、2016. 11. 7-8.
- ⑧ 塚本佐知子、海洋天然物化学の世界に魅せられて(招待講演)、安田女子大学薬学部薬学科 10 周年記念学術講演会、安田女子大学(広島県・広島市)、2016. 8. 24.
- ⑨ 塚本佐知子、p53 を安定化させる脱ユビキチン化酵素 USP7 阻害物質の探索(招待講演)、日本薬学会第 136 年会シンポジウム「創薬研究における天然物化学のミッションと新潮流」、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)、2016. 3. 26-29.
- ⑩ 塚本佐知子、インドネシア産海綿から単離した 4 種の新規セスタテルペンの構造(招待講演)、日本薬学会第 136 年会、パシフィコ横

- 浜(神奈川県・横浜市)、2016. 3. 26-29.
- ⑪ 鳥井万純、インドネシア産 *Dysidia* 属海綿由来新規セスキテルペンの構造、日本薬学会第 136 年会、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)、2016. 3. 26-29.
- ⑫ Sachiko Tsukamoto, Drug discovery targeting the ubiquitin-proteasome system from marine organisms (招待講演). PACIFICHEM 2015, Honolulu (USA), 2015. 12. 15-20.
- ⑬ 久木田沙菜子、海綿 *Petrosia alfiani* から得られた新規 xestoquinone 二量体の構造と生物活性、日本生薬学会第 62 回年会、長良川国際会議場(岐阜県・岐阜市)、2015. 9. 11-12.
- ⑭ Ahmed H. El-desoky, New diterpenes from the Indonesian marine sponge *Spongia ceylonensis*, 日本生薬学会第 62 回年会、長良川国際会議場(岐阜県・岐阜市)、2015. 9. 11-12.
- ⑮ Ahmed H. Afifi, Two new cyclic heptapeptides from the marine sponge *Stylissa carteri*, 日本生薬学会第 62 回年会、長良川国際会議場(岐阜県・岐阜市)、2015. 9. 11-12.
- ⑯ 加藤光、海綿 *Petrosia alfiani* から得られた新規 xestoquinone 類縁体の構造と生物活性、日本生薬学会第 62 回年会、長良川国際会議場(岐阜県・岐阜市)、2015. 9. 11-12.
- ⑰ Sachiko Tsukamoto, Search for proteasome inhibitors from marine organisms, ISPSA2015 TOKUSHIMA, 徳島文理大学(徳島)、2015. 8. 30-9. 2.
- ⑱ Sachiko Tsukamoto, Isolation of strongylophorines from the marine sponge *Petrosia corticata*, as proteasome inhibitors. ASP 2015 Annual Meeting, Copper Mountain (USA), 2015. 7. 25-29.
- ⑲ Sachiko Tsukamoto, Search for inhibitors of the ubiquitin-proteasome system from the natural sources for drug development (招待講演), Organic Seminar in Colorado State University, Fort Collins (USA), 2015. 7. 24.
- ⑳ 鳥井万純、*Didemnum* 属群体ボヤ由来新規 serinolipid の構造、日本薬学会第 135 年会、神戸学院大学・兵庫医療大学(兵庫県・神戸市)、2015. 3. 25-28.
- ㉑ Ahmed H. El-Desoky, Four New Nitrogenous Spongian Diterpenes as Inhibitors of RANKL Induced Osteoclastogenesis from the Indonesian Marine Sponge *Spongia ceylonensis*, 日本薬学会第 135 年会、神戸学院大学・兵庫医療大学(兵庫県・神戸市)、2015. 3. 25-28.
- ㉒ 田之頭夏希、海綿 *Petrosia alfiani* から得られた新規 xestoquinone 類縁体、第31回日本薬学会九州支部大会、第一薬科大学(福岡県・福岡市)、2014. 12. 6-7.
- ㉓ 川畑哲郎、*Xestospongia* 属海綿から得られた新規プロテアソーム阻害物質 1-hydroxyethylhalenaquinone について、第31回日本薬学会九州支部大会、第一薬科大学(福岡県・福岡市)、2014. 12. 6-7.
- ㉔ 加藤光、海綿 *Petrosia corticata* に含まれるメロジテルペン strongylophorines の構造と活性、第31回日本薬学会九州支部大会、第一薬科大学(福岡県・福岡市)、2014. 12. 6-7.
- ㉕ 塚本佐知子、ユビキチン化を標的とする創薬(招待講演)、第37回日本分子生物学会年会ワークショップ企画「ケミストリーを戦略としたシグナル伝達研究」、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)、2014. 11. 25-27.
- ㉖ 塚本佐知子、新規 manzamine 類縁化合物の生物活性と推定生合成経路(招待講演)、第20回天然物の開発と応用シンポジウム「モノトりの新展開」、東京大学(東京都)、2014. 11. 5-6.
- ㉗ Ahmed H. Eldesoky、海綿 *Acanthostromylophora ingens* から得られた新規 manzamine 類縁体の構造と生物活性、第56回天然有機化合物討論会、高知県民文化ホール(高知県・高知市)、2014. 10. 15-17.
- ㉘ 塚本佐知子、海洋資源からの医薬シーズの探索(招待講演)、徳島文理大学学部・大学院特別講演会;徳島文理大学(徳島県・徳島市)、2014. 10. 3.
- ㉙ 松尾佳苗、*Xestospongia* 属海綿由来 halenaquinone 関連化合物によるプロテアソーム阻害活性について、日本生薬学会第61回年会、福岡大学薬学部(福岡県・福岡市)、2014. 9. 13-14.
- ㉚ 野田愛、海綿 *Petrosia corticata* から得られた strongylophorines の生物活性、日本生薬学会第61回年会、福岡大学薬学部(福岡県・福岡市)、2014. 9. 13-14.
- ㉛ 塚本佐知子、ユビキチン-プロテアソームシステムに対する阻害剤の開発(招待講演)、第19回日本病態プロテアーゼ学会 学術集会シンポジウム「ユビキチンとプロテアソーム研究の最前線」、千里ライフサイエンスセンター(大阪府・大阪市)、2014. 8. 9.
- ㉜ 塚本佐知子、新規マンザミン類の構造と生物活性(招待講演)、第9回化学生態学研究会、湯の川プリンスホテル渚亭(北海道・函館市)、2014. 6. 26-28.

[その他]

ホームページ : <http://kumamoto-natmed.net>

6. 研究組織

(1) 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 : 7 0 3 2 4 0 9 3

(2) 連携研究者

加藤 光 (KATO, Hikaru)
 熊本大学・生命科学研究部・助教
 研究者番号 : 2 0 5 4 7 1 2 9
 川畑 哲郎 (KAWABATA, Tetsuro)
 熊本大学・生命科学研究部・助教
 研究者番号 : 7 0 6 2 4 8 7 3