

平成 30 年 9 月 14 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07873

研究課題名(和文) イソキノリン海洋天然物を創薬シードとする合成と新規制がん剤の開発

研究課題名(英文) Preparation of Novel Anticancer Agents based on Isoquinoline Marine Natural Products

研究代表者

齋藤 直樹 (Saito, Naoki)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80142545

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)： Et770の新規誘導体(11種)を合成し、生物活性の増強に成功した。レニエラマイシンMの新規誘導体としてC-1側鎖エステル誘導体、あるいは5位エステル誘導体(各18種)の合成と構造活性相関解析を実施した。さらに5位シナモイルエステル誘導体ががん細胞のアポトーシス誘導能を明らかにした。世界に先駆け極微量海洋天然物RMTの全合成を達成した。活性発現に必須なC環部を含む三環系右半部と三環系左半部モデルの実用合成経路を開発し、強力な活性を示す化合物を見出した。レニエラマイシンIの全合成と7-デスマチルレニエラマイシン0の構造を決定した。革新的な光変換反応を発見し、反応機構を解析した。

研究成果の概要(英文)： Preparation of eleven new ecteinascidin derivatives to receive some additional proof of cytotoxicity profiles; Preparation of a variety of renieramycin derivatives for discovering highly potent anticancer activity; The first total synthesis of renieramycin T; Preparation of both right-half and left-half models of saframycin-renieramycins along with evaluation for cytotoxicity profiles; Total synthesis of renieramycin I and also Structure determination of 7-desmethylrenieramycin 0; Discovered a novel photo-transformation from methoxy-p-quinone into a characteristic highly substituted A-ring of ecteinascidins and renieramycin T.

研究分野：天然物化学、医薬品化学

キーワード：海洋天然物 抗腫瘍活性 テトラヒドロイソキノリン 全合成 殺細胞活性 エクチナサイジン レニエラマイシン ラジカル反応

## 1. 研究開始当初の背景

1980年代後半から海洋天然物の探索研究が欧米と日本を中心として本格的に開始・展開された。その結果、10,000を超える多種多様な新規天然物が報告された。しかし、ほとんどの海洋天然物の探索研究は量的な制限から構造解析で止まらざるを得なかった。海洋天然物を創薬シードとする新規医薬品の開発は有機合成化学の積極的な活用なくしては展開が難しい。

1. 国内・国外の動向及び位置付け: エクチナサイジン 743 (Et 743) は米国フロリダ半島南岸に生息する群体ホヤ (*Ecteinascidia turbinata*) のメタノール抽出液から発見された極微量イソキノリン系天然物であり、その斬新な構造と究めて強い抗腫瘍活性は世界的に注目を集めた。Et 743の供給手段として今日までに5つの全合成が達成されているものの、いずれも多段階合成でありスケールアップによる大量供給が難しい。現在のところ、Et 743の供給は日本発の抗生物質であり、培養による大量供給が比較的容易なサフラシン B からコーリーの Et 743 全合成中間体を経る20数工程の化学変換に依存している。Et 743 (一般名: ヨンデリス、商品名: トラベクテジン) の特許はスペインのファルマ・マー社が保有し、約80ヶ国で抗悪性軟部肉腫薬として使用が承認されている。しかし、米国や日本では臨床試験データにばらつきがみられるなどの理由から、いまだに使用承認に至っておらず、治験データのさらなる蓄積と有効性や安全性の検証をはじめとする臨床開発研究のさらなる展開が強く望まれている。ところで、1980年代前半、申請者のグループが放線菌 (*Streptomyces lavendulae* No. 314) の二次代謝物として見出した一群のサフラマイシン (SM) 抗生物質は、ほぼ同時期にメキシコ東岸に生息する青色海綿 (*Reniera* sp.) の極微量二次代謝物として報告されたレニエラマイシン (RM) 海洋天然物と共通基

本骨格を有しており、これが Et 743 の部分構造に相当する。SM や RM は *in vitro* で Et 743 に匹敵する抗腫瘍活性を示すことから、欧米や中国を中心としてその全合成並びに部分合成研究が活発に展開されている。

## 2. 研究の目的

海洋生物由来の二次代謝物は、斬新な骨格・構造を持つ確率が高く、それらの潜在的な生物活性は大いに期待されている。さて、Et 743 は海洋天然物として初めて上市された抗悪性軟部肉腫薬であり、乳がんの新規治療薬としても世界的に注目を集めている。本研究の目標を以下に示す。1) Et 743 及びその部分構造を保持する RM 海洋天然物とサフラマイシン SM 抗生物質を新規制がん剤の創薬シードと位置付け、天然物の化学変換、部分構造の合成、及び全合成経路の開発により様々な天然物誘導体と多種多彩な関連化合物を構築する。2) 構造活性相関の検討とデータ解析により、生物活性発現に必須な構造単位を特定する。3) 新規制がん剤の開発候補化合物を選定し、その大量供給手段を立案・構築し、前臨床試験の実施に必要な情報を提供する。

## 3. 研究の方法

1. 大量供給可能な Et 770 の各種 2'-N-acyl 誘導体を合成、構造活性を検定・評価する。
2. RMG の全合成中間体から RMM と SMA の合成を達成する。5環系基本骨格を保持した各種類縁体を合成し、細胞毒性試験を実施する。
3. RMM から基本骨格の両末端の環 (A環とE環) の酸化段階が異なる誘導体へ変換し、肺がん細胞 (H23 cell) に対する apoptosis/necrosis 活性を検定し、構造と生物活性の関係を探求する。
4. 各種右半部及び左半部モデルを合成、殺腫瘍細胞活性を検定し、生物活性の発現に必須な構造単位を特定する。
5. 高活性を示す化合物群について NMR や X線結晶構造解析データを活用しながら

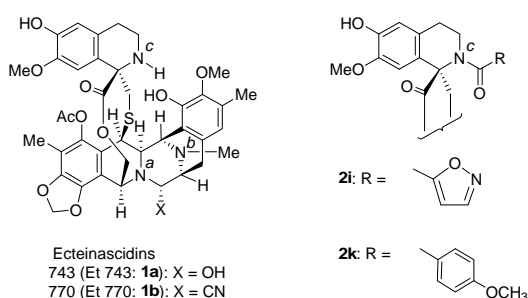
ドッキングスタディーによる活性発現に  
必須な立体配座を探索する。

以上の研究を通して、新規制がん剤の開発候  
補化合物の選定と前臨床研究の実施に必要な  
情報の収集・提供を行う。

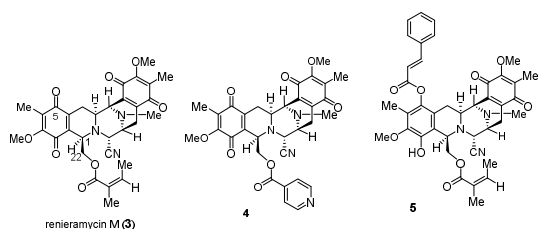
#### 4. 研究成果

主な研究成果は以下のとおりである。

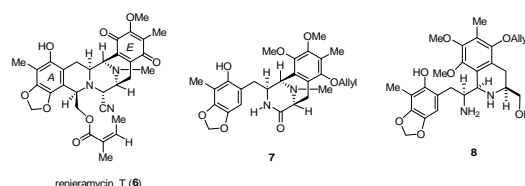
エクチナサイジン 770 (Et770: **1b**) の誘導  
体として、*N*<sup>c</sup>-アシル誘導体 (11 種: **2a**~**k**)  
を新たに合成し、*in vitro* 抗腫瘍活性を測定し  
たところ、高生物活性化合物を見出した(*CPB*,  
**2016**, 64, 966-969 )。



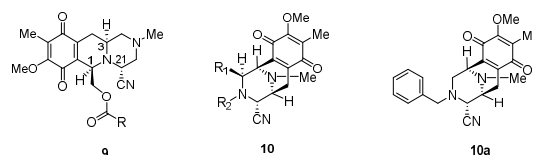
タイに生息する青色海綿の疑似二次代謝  
物として大量入手可能なレニエラマイシン  
M (**3**) の誘導体としてまず、1 位側鎖エステ  
ル誘導体 18 種類を合成し、生物活性試験を  
実施した。その結果、22-*O*-(4-ピリジンカル  
ボン酸エステル (**4**) がこれまでで最強の活  
性を有していることを見出した (*JNP*, **2016**,  
79, 2089-2093 )。一方、3 の接触水素添加に続  
くアシル化、空気酸化を経て、5 位選択的ア  
シル化規誘導体 (18 種) の合成に成功し、そ  
の構造活性相関解析を展開した (*JNP*, **2017**,  
**80**, 1541-1547 )。さらに、この中で比較的強い  
活性を示す 5 位シンナモイルエステル誘導体  
(**5**) が、がん細胞のアポトーシスを発現す  
ることが明らかとなった (*Anticancer. Res.*,  
**2016**, 36, 6327-6334; **2017**, 37, 6259-6267 )。



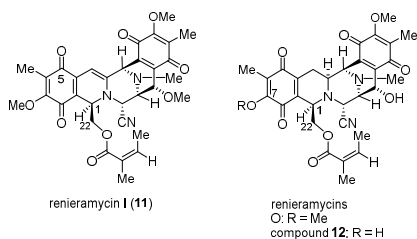
2009 年、私たちがレニエラマイシン系極  
微量海洋天然物として新たに発見したレニ  
エラマイシン T (**6**) はエクチナサイジン海  
洋天然物の特徴的な A 環置換様式を保持し  
ており、その生成機構に大変興味を持たれて  
いる。申請者はこれまでサフラマイシン-レニ  
エラマイシン類の合成研究を展開して得た  
豊富な経験を活かしつつ、**6** のキラル全合成  
を世界に先駆け達成した (*JOC*, **2016**, 81,  
4039-4047 )。ところで、従来の合成戦略によ  
る五環系基本骨格の構築は C-1 位の立体配置  
が非天然型化合物を生じる問題点があった  
(例えば、*Heterocycles*, **2015**, 90, 327-342 )。  
そこで、この問題の克服を目的として合成鍵  
中間体 (**7**) から誘導したフェネチルアミン  
誘導体 (**8**) とジアルキルオキソマロン酸エ  
ステル誘導体による Pictet-Spengler 環化反応  
とそれに続く脱炭酸による方法を開発し、**6**  
のラセミ体の合成を達成した。現在、各段階  
において、反応条件の最適化による収率向上  
を展開している (投稿準備中)。



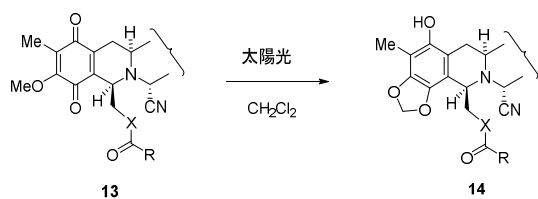
本系天然物の活性発現に必須なピペラジ  
ン環構造単位抗腫瘍活性海洋天然物とサフ  
ラマイシン抗生物質に共通する三環系右半  
部モデル (**9**)、および三環系左半部モデル  
(**10**) の実用的な合成経路をそれぞれ開発  
した (*Tetrahedron*, **2014**, 70, 6529-6545;  
*Heterocycles*, **2016**, 93, 802-815; **2018**, DOI:  
10.3987/COM-18-S(T)88 )。続いて、肺がん  
細胞に対する殺細胞活性を検討したところ、  
IC<sub>50</sub> が nM 程度の活性を示す化合物 (**10a**)  
を見出すことに成功した (未発表データ)。



インド洋沿岸に生息する青色海綿 *Haliclona cribricutis* の極微量二次代謝物として報告されたレニエラマイシン I (11) の全合成を達成した (*Marine Drugs*, **2015**, *13*, 4915-4933)。また、以前、申請者の海外研究協力者によりフィリピンとタイで採集に成功した青色海綿 *Xestospongia* sp. の新たな微量成分として単離に成功した化合物 12 の構造を、各種機器スペクトルデータの詳細な解析により 7-demethylrenieramycin O であると決定した (*Heterocycles*, **2017**, *95*, 748-752)。



本研究を展開する過程で右半部 p-キノンモデル化合物 (13) の塩化メチレン溶液を太陽光に充てると Et の A 環部に存在する特徴的な高度に官能基化されたフェノール (14) に変換できることを発見し、本変換がラジカル機構で進行することを明らかにした (未発表データ)。この発見は、今後、Et 類や RMT(6) の生合成経路の解明や革新的な合成経路の開発に対して多大な貢献が期待される。



以上のように、本研究課題で設定した研究目的をほぼ達成することができた。さらに、革新的な光変換反応を発見することに成功した。

#### 謝辞

○本研究に関連する化合物の生物活性試験の一部を以下の方々に担当していただきました。ここに深謝いたします。

Dr. Pithii Chanvorachote & Dr. Nachanun Sirimangkalakitti (Chulalongkorn University, Thailand)

鈴木俊宏准教授 (明治薬科大学)

○生物活性海洋天然物をご恵与いただいた以下の方々に御礼申し上げます。

Dr. Khanit Suwamborirum & Dr. Supakarn Chamni (Chulalongkorn University, Thailand)

#### 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 12 件)

1. **Synthetic Studies on saframycin antibiotics: An improved synthesis of tricyclic lactam intermediate and construction of the core ring system of saframycin A:** Kimura S, Kawai S, Azuma M, Umehara Y, Koizumi Y., Yokoya M., and Saito N., *Heterocycles*, 査読有, **90**, 327-343 (2015).  
DOI 10.3987/COM-14-S(K)24
2. **Chemistry of renieramycins. Part 14: Total synthesis of renieramycin I and practical synthesis of cribrostatin 4 (renieramycin H):** Yokoya M., Kobayashi K., Sato M., and Saito N., *Marine Drugs*, 査読有, **13**, 4915-4933 (2015),  
DOI: 10.3390/md13084915.
3. **Practical Synthesis of Tricyclic Lactam Model of Antitumor Renieramycin-Saframycin Natural Products:** Yokoya M., Fujino A., Yaguchi K., Yamazaki M., and Saito N., *Heterocycles*, 査読有, **93**, 802-815 (2016).  
DOI: 10.3987/COM-15-S(T)53
4. **Synthesis and Absolute Configuration of Acanthodendrinine, a New Cytotoxic Bromotyrosine Alkaloid from Thai Marine Sponge *Acanthodendrilla* sp.:** Sirimangkalakitti N<sup>a</sup>, Yokoya M, Chamni S<sup>a</sup>, Chanvorachote P<sup>a</sup>, Plubrukarn A<sup>b</sup>, Saito N and Suwanborirux K<sup>a</sup> (<sup>a</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, <sup>b</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University), *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, **62**, 258-262 (2016).  
<http://doi.org/10.1248/cpb.c.15-00901>
5. **Stereoselective Total Synthesis of (-)-Renieramycin T:** Yokoya M., Toyoshima M., Suzuki T., Le V. H<sup>a</sup>., Williams R. M<sup>a</sup>, and Saito N. (<sup>a</sup>Department of Chemistry, Colorado State University), *J. Org. Chem.* 査読有, **81**, 4039-4047 (2016).  
DOI: 10.1021/acs.joc.6b00327
6. **Chemistry of Ecteinasidins. Part 5. An Additional Proof of Cytotoxicity Evaluation of Ecteinasidin 770 Derivatives:** Toyoshima R, Mori N, Suzuki T, Lowtangkitcharoen W<sup>a</sup>, Suwanborirux K.<sup>a</sup>, and Saito N. (<sup>a</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University), *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, **64**, 966-969 (2016).  
<http://doi.org/10.1248/cpb.c.16-00192>

7. **Chemistry of Renieramycins. Part 15. Synthesis of 22-O-ester Derivatives of Jorunnamycin A and Their Cytotoxicity against Non-small Lung Cancer Cells:** Sirimangkalakitti N.<sup>a</sup>, Chamni S.<sup>a</sup>, Charupant K.<sup>a</sup>, Chanvorachote P.<sup>a</sup>, Mori N., Saito N., and Suwanborirux K.<sup>a</sup> (<sup>a</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University), *J. Nat. Prod.*, 査読有、**79**, 2089-2093 (2016)  
DOI: 10.1021/acs.inatprod.6b00433
8. **Bishydroquinone Renieramycin M Induced Human Lung Cancer Cell Apoptosis through Mitochondria-dependent Pathway:** Pinkhien T.<sup>a</sup>, Maiuthes A.<sup>a</sup>, Chamini S.<sup>a</sup>, Suwanborirux K.<sup>a</sup>, Saito N., and Chanvorachote P.<sup>a</sup> (<sup>a</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University), *Anticancer Res.*, 査読有、**36**, 6327-6333 (2016).  
DOI: 10.2187/anticancer.11229
9. **Apoptosis inducing effect of hydroquinone-5-O-cinnamoyl ester analog of renieramycin M on non-small cell lung cancer cells:** Maiuthes A.<sup>a</sup>, Pinkhien T.<sup>a</sup>, Chamni S.<sup>a</sup>, Suwanborirux K.<sup>a</sup>, Saito N., Petpiroon N.<sup>a</sup>, Chanvorachote P.<sup>a</sup> (<sup>a</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University), *Anticancer Res.*, 査読有、**37**, 6259-6267 (2017).  
DOI: 10.21873/anticancer.12077.
10. **Chemistry of renieramycins. Part 16. Structure of 7-desmethylrenieramycin O (= 14 $\alpha$ -hydroxyrenieramycin S) from blue sponge, *Xestospongia* sp.:** Saito N., Hiramatsu A., Hirade H., Kubota M., Toyoshima R., Fujino A., Sirimangkalakitti N.<sup>a</sup>, Suwanborirux K.<sup>a</sup>, Concepcion G.<sup>b</sup> (<sup>a</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, <sup>b</sup>Marine Science Institute, University of the Philippines), *Heterocycles*, 査読有、**95**, 748-752 (2017)..  
DOI: 10.3987/COM-16-S(5)77
11. **Chemistry of renieramycins. Part 17. A new generation of renieramycins: 5-O-ester monohydroquinone analogues of renieramycin M as potential cytotoxic agents against non-small-cell lung cancer cells:** Chamni S.<sup>a</sup>, Sirimangkalakitti N., Chanvorachote P.<sup>a</sup>, Saito N., Suwanborirux K.<sup>a</sup> (<sup>a</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University), *J. Nat. Prod.*, 査読有、**80**, 1541-1547 (2017).  
DOI: 10.1021/acs.jnatprod.7b00068.
12. **Preparation of chiral right-half models of antitumor bistetrahydroisoquinolinequinone natural products:** Senbonmatsu Y., Kimura S., Akiba M., Ando A., and Saito N., *Heterocycles*, 査読有、**97**, 0000 (2018).  
DOI: 10.3987/COM-18-S(T)88

[学会発表](計 29 件)

(内訳 国際 6 件 : 国内 23 件)

#### 国際学会

- Synthetic studies on a total synthesis of antitumor renieramycin T:** Yokoya M., Toyoshima R., Saito N., Le V.<sup>a</sup> and Williams R. M.<sup>a</sup> (Department of Chemistry, Colorado State University), 25<sup>th</sup> International Symposium of Heterocyclic Chemistry, 2015/8, California, USA
- Versatile Synthesis of Renieramycin Marine Natural Products:** Yokoya M., Saito N., Kobayashi K., The 25<sup>th</sup> French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2016/5 (Tokyo)
- Chemistry of Antitumor Isoquinoline Marine Natural Products: Total Synthesis of (-)-Renieramycin T:** Saito N., Chulaborn Research Institute and Chulaborn Graduate Institute Special Lecture, 招待講演 (Bangkok), 2016/06
- Chemistry of Antitumor Renieramycin Marine Natural Products: Synthetic Studies on a Variety of Renieramycin Derivatives for Evaluate Cytotoxicity Profiles:** Saito N., The 3<sup>rd</sup> Symposium of Showa Pharmaceutical University (SPU) Innovative Pharmaceutical Analysis of Covalent Modification in Biomolecules. 招待講演 (Tokyo), 2016/09
- Photo-Induced Unpredictable Formation of 1,3-Dioxxyxlopentane Ring:** Mochizuki M., Chamni S.<sup>a</sup>, Yokoya M., Saito N. (<sup>a</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University), The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2017 and 33<sup>rd</sup> International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences, 2017/3, Bangkok, Thailand
- Successful International Collaborative Medicinal Chemistry of Biologically Active Marine Natural Products Based on Thai Marine Organisms:** Saito N, The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2017 and 33<sup>rd</sup> International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences, 招待講演(Bangkok), 2017/3

#### 国内学会

- 抗腫瘍活性海洋天然物 Renieramycin T の合成研究 : 豊嶋涼子、横屋正志、Williams R M<sup>a</sup>、Le V<sup>a</sup>、齋藤直樹 (<sup>a</sup>コロラド州立大)、日本薬学会第 135 年会、2015/3、神戸
- 新規極微量海洋天然物レニエラマイシン T の全合成研究 (3) : 木村真也、齋藤直樹、日本薬学会第 135 年会、2015/3、神戸
- 抗腫瘍活性イソキノリン系海洋天然物の右半部モデルの収率改善 : 藤野晃也、矢口綾子、横屋正志、齋藤直樹、日本薬学会第 135 年会、2015/3、神戸
- 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5,8-ジオンの光に対する異常な挙動 : 山崎未来、中井啓陽、横屋正志、齋藤直樹、日本薬学会第 135 年会、2015/3、神戸
- タイ国に生息する群体ホヤ由来エクチナサイジン海洋天然物の化学変換と抗腫瘍活性の増強 : 森ななえ、Chamni S<sup>a</sup>、Suwanborirux K<sup>a</sup>、齋藤直樹 (<sup>a</sup>チュラロンコーン大・薬)、日本薬学会第 135 年会、2015/3、神戸

6. 抗腫瘍活性極微量海洋天然物レニエラマイシン T の不斉全合成：豊嶋涼子、横屋正志、齋藤直樹、Le V<sup>a</sup>、Williams R M<sup>a</sup>（<sup>a</sup>コロラド州立大学化学科）第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム、2015/10、大阪
7. 海洋天然物クリプロスタチン 4 の改良合成及びレニエラマイシン I の全合成：佐藤充浩、小林恵一郎、横屋正志、齋藤直樹、第 70 回記念有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2015/11、長岡（新潟）
8. 抗腫瘍活性エクチナサイジン海洋天然物の合成と生物活性：森ななえ、豊嶋涼子、藤野晃也、鈴木俊宏、横屋正志、齋藤直樹、Khanit Suwanborirux<sup>a</sup>（<sup>a</sup>チュラロンコーン大、薬）第 33 回メディスナルケミストリーシンポジウム、2015/11、千葉
9. 強力な抗腫瘍活性を有するピステトラヒドロイソキノリン系天然物の合成研究：木村真也、梅原義史、河合慎太郎、横屋正志、齋藤直樹、第 33 回メディスナルケミストリーシンポジウム、2015/11、千葉
10. 新規レニエラマイシン系天然物の単離、構造、および生物活性：平松 亜依、藤野晃也、平出裕美、豊嶋 涼子、G. P. Concepcion<sup>a</sup>、齋藤直樹（<sup>a</sup>フィリピン大・海洋研）、日本薬学会第 136 年会、2016/3、横浜
11. 新規海洋天然物レニエラマイシン Y の合成研究：丸山 峻、横屋正志、齋藤直樹、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、2016/11、静岡
12. 強力な抗腫瘍活性を有するピステトラヒドロイソキノリン系天然物の合成研究：木村真也、齋藤直樹、日本薬学会第 137 年会、2017/3、仙台
13. 新規極微量海洋天然物レニエラマイシン Y の合成アプローチ：丸山 峻、横屋正志、齋藤直樹、日本薬学会第 137 年会、2017/3、仙台
14. 抗腫瘍活性レニエラマイシン系海洋天然物の右半部モデルの合成研究：藤野晃也、鈴木俊宏、横屋正志、齋藤直樹、日本薬学会第 137 年会、2017/3、仙台
15. 抗腫瘍活性ピステトラヒドロイソキノリン系天然物の光学活性右半部モデルの不斉合成：木村真也、秋庭 愛、千本松勇樹、安藤慎悟、齋藤直樹、日本薬学会第 137 年会、2017/3、仙台
16. Renieramycin 類の光学活性 CDE 環モデルの合成：松原健浩、横屋正志、齋藤直樹、第 61 回日本薬学会関東支部大会、2017/9、東京
17. 抗腫瘍活性イソキノリン系天然物の化学的展開と創薬リードの創製、横屋 正志、Nachanun Sirimangkalakitti, Supakarn Chamni<sup>a</sup>、望月 萌、鈴木俊宏、齋藤直樹（<sup>a</sup>チュラロンコーン大・薬）第 35 回メディスナルケミストリーシンポジウム、2017/10、名古屋
18. 強力な抗腫瘍活性を有するピステトラヒドロイソキノリン系天然物の合成研究、木村真也、齋藤直樹、第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム、2017/11、富山
19. 海洋天然物 7-デメチルレニエラマイシン O の

- 全合成及びフェネプリシン類の合成研究、門傳研人、佐藤充浩、小林恵一郎、横屋正志、齋藤直樹、第 74 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟シンポジウム）、2017/11、新潟
20. Renieramycin 類の光学活性 CDE 環モデルの合成、松原健治、横屋正志、Nachanun Sirimangkalakitti、齋藤直樹、日本薬学会第 138 年会、2018/3、金沢
  21. 新規極微量海洋天然物 7-desmethylrenieramycin O とその誘導体の合成研究、門傳研人、横屋正志、佐藤充浩、小林恵一郎、齋藤直樹、日本薬学会第 138 年会、2018/3、金沢
  22. 抗腫瘍活性を有するテトラヒドロイソキノリン系天然物の合成研究、木村真也、齋藤直樹、日本薬学会第 138 年会、2018/3、金沢
  23. 新規極微量海洋天然物レニエラマイシン T の合成アプローチ、小林 翔、横屋正志、丸山 峻、齋藤直樹、日本薬学会第 138 年会、2018/3、金沢

〔図書〕(計 1 件)

1. 齋藤直樹 他（高山廣光 編集）化学同人、アルカロイドの科学（ISBN978-4-7598-1418-7 C3347）2017, pp 421-447.

〔その他学会会誌〕(2 件)

1. 横屋正志、齋藤直樹：抗腫瘍活性レニエラマイシン海洋天然物の化学的研究、有機合成化学協会誌、依頼執筆、73, pp. 723-736 (2015)
2. 齋藤直樹：「最前線：天然物をツール・情報源とする低分子医薬品の創薬研究」、ファルマシア、依頼執筆、53, 555-559 (2017)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.my-pharm.ac.jp/pcns6mpu/wordpress/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

齋藤 直樹 (SAITO Naoki)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80142545

### (2) 研究分担者

木村 真也 (KIMURA Shinya)

明治薬科大学・薬学部・助手

研究者番号：10632739

### (3) 連携研究者 なし

### (4) 研究協力者 なし