

令和元年6月20日現在

機関番号：14303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04910

研究課題名(和文)炎症反応と低酸素応答を調節するバイオプローブの作用機序と情報伝達の分子基盤の解明

研究課題名(英文)Elucidation of molecular mechanisms of bioprobes on signaling pathways of inflammatory responses and hypoxic responses

研究代表者

片岡 孝夫 (KATAOKA, Takao)

京都工芸繊維大学・応用生物学系・教授

研究者番号：20242307

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：炎症性サイトカインは、転写因子nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)の活性化を介して、細胞接着因子や生存因子等の遺伝子発現を誘導している。本研究では、炎症性サイトカインによって誘導されるNF- $\kappa$ Bシグナル伝達経路や遺伝子発現を阻害する小分子化合物の作用メカニズムを解明した。低酸素誘導因子であるhypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)は、低酸素応答に重要な転写因子である。本研究では、HIF-1の安定化を誘導する小分子化合物の作用メカニズムを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、炎症性サイトカインのシグナル伝達や遺伝子発現を阻害する小分子化合物の作用メカニズム、並びに低酸素応答に重要な転写因子の安定化を誘導する作用メカニズムを解明した点で学術的意義がある。これらの研究成果は、炎症反応や低酸素応答の分子メカニズムの解明、及び汎用性の高いバイオプローブの開発に貢献することが期待される。さらに、社会的意義として、植物等の天然物由来の小分子化合物は、炎症性疾患、がん、虚血性疾患の予防薬・治療薬の開発に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)： Pro-inflammatory cytokines induce the expression of genes, such as those encoding cell adhesion molecules and survival factors, via the activation of the transcription factor nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). In this study, the mechanisms of action of small molecules on NF- $\kappa$ B signaling pathway and gene expression were elucidated. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) is the transcription factor essential for hypoxic responses. In this study, the mechanism of action of a small molecule on HIF-1 stabilization was elucidated.

研究分野：細胞生物学

キーワード：炎症性サイトカイン 低酸素応答 情報伝達 バイオプローブ 糖鎖修飾 NF- $\kappa$ B HIF-1 ICAM-1

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Tumor necrosis factor (TNF-) や interleukin-1 (IL-1) などの炎症性サイトカインは、転写因子 nuclear factor B (NF- B) の情報伝達経路を活性化し、サイトカイン、ケモカイン、細胞接着因子、生存因子などをコードする遺伝子の発現を介して、炎症反応を制御している。特に、炎症性サイトカインの刺激によって血管内皮細胞に発現される intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) や vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) は、血液中を循環している白血球の捕捉と炎症部位への移動を促進する。

低酸素誘導因子 hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) は、低酸素条件下で活性化される転写因子であり、環境適応や恒常性維持などの重要な細胞機能を制御している。通常の酸素条件下では、HIF-1 のサブユニットの一つである HIF-1 $\alpha$  が翻訳後に速やかに分解されている。低酸素条件下では HIF-1 $\alpha$  が安定化され、HIF-1 $\alpha$  と HIF-1 $\beta$  からなるヘテロダイマーが低酸素応答を担う遺伝子の発現を誘導する。

### 2. 研究の目的

炎症性サイトカインは、血管内皮細胞の細胞表面に ICAM-1 の発現を誘導する。ヒト肺がん腫 A549 細胞を TNF- $\alpha$  もしくは IL-1 $\beta$  で刺激し、ICAM-1 の発現を Cell ELISA で定量化するバイオアッセイ系を構築した。このバイオアッセイ系を用いて、ICAM-1 の発現を抑制する微生物や植物に由来する小分子化合物を同定した。本研究では、同定した小分子化合物の作用メカニズムを解明し、バイオプローブとして活用することによって、炎症反応の情報伝達と遺伝子発現の分子メカニズムを解明することを目的とした。

ヒト乳がん MCF-7 細胞において、ascoclhorin は HIF-1 の発現量を減少させるが、その誘導体である 4-O-methylascoclhorin は HIF-1 の蓄積を促進する。しかしながら、4-O-methylascoclhorin が HIF-1 の蓄積を促進するメカニズムはよく理解されていなかった。本研究では、おもにヒト繊維肉腫 HT-1080 細胞を用いて、4-O-methylascoclhorin の作用メカニズムを解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

ヒト肺がん腫 A549 細胞 (JCRB0076) とヒト繊維肉腫 HT-1080 細胞 (JCRB9113) を、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 JCRB 細胞バンク (Osaka, Japan) より入手した。ヒト臍帯血内皮細胞 human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) を Lonza (Walkersville, MD, USA) より入手した。細胞表面 ICAM-1 の発現量を Cell ELISA、もしくはフローサイトメトリーで定量化した。MTT アッセイやクリスタルバイオレットアッセイを用いて細胞生存率を評価した。細胞ライゼートを調製し、ウェスタンブロッティングを用いて、タンパク質量やタンパク質の分子量を解析した。細胞からトータル RNA を抽出し、オリゴ dT プライマーと逆転写酵素を用いて cDNA に変換した後、リアルタイム PCR 法を用いて mRNA を定量化した。NF- B 応答性ルシフェラーゼレポーターアッセイを行い、転写活性を解析した。免疫染色法と共焦点顕微鏡観察を用いて、タンパク質の細胞内局在を解析した。クロマチン免疫沈降法を用いて ICAM-1 プロモーターへの転写因子の結合量を評価した。

### 4. 研究成果

(1) Allantopyrone A は、TNF- $\alpha$  で誘導される TNF レセプター-1 複合体の構成因子に作用する。Allantopyrone A (図 1) は、分子内に 2 つの  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル構造を有する。これまでに、allantopyrone A が NF- B シグナル伝達経路を阻害することを明らかにした [1]。しかしながら、allantopyrone A の標的タンパク質を含む詳細な作用機序は不明であった。本研究では、allantopyrone A が TNF- $\alpha$  刺激で形成される TNF レセプター複合体において RIP1 の翻訳後修飾を阻害することを見出した。すなわち、allantopyrone A は、TNF レセプター-1、TRAF2、RIP1、NF- B サブユニット RelA、I $\kappa$ B キナーゼ の高分子量化を増加させたことから、allantopyrone A はこれらのタンパク質に直接結合し、タンパク質間のクロスリンクを促進していることが示された。さらに、allantopyrone A は、TNF レセプター-1 の細胞内領域に比べて、細胞外のシステインリッチドメインに対してより強力にクロスリンクを誘導した。以上の結果から、allantopyrone A が TNF- $\alpha$  で誘導される TNF レセプター-1 複合体の複数の構成因子に作用することによって、RIP1 の翻訳後修飾を阻害することを明らかにした。

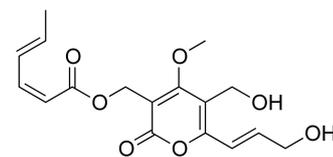


図1 Allantopyrone Aの構造

(2) オイデスマン型セスキテルペンラクトンは、リンホトキシン B 刺激によって誘導される NF- B サブユニット RelB の核輸送を阻害する

先行研究によって、オイデスマン (eudesmane) 型セスキテルペンラクトン (sesquiterpene lactone) が、TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$  で誘導される古典的な NF- B シグナル伝達経路の複数のステップを阻害することを明らかにした [2]。さらに、その一つの誘導体である santonin-related compound 2 (SRC2) (図 2) が NF- B サブユニット RelA の Cys-38 に作用し、RelA の核移行を阻害することを明らかにした [3]。本研究では、非古典的な NF- B シグナル伝達経路に対するオ

イデスマン型セスキテルペンラクトンの作用を解析した。SRC2 は、リンホトキシン による NF- $\kappa$ B リシフェラーゼレポーター活性を阻害した。SRC2 は、リンホトキシン で誘導される NF- $\kappa$ B サブユニット p100 の p52 へのプロセッシングを阻害しなかったが、RelB と p52 の核移行を阻害した。SRC2 は、リンホトキシン で誘導される野生型 RelB と RelB (C144S) 変異体の核移行を同程度阻害した。-プロモケトン構造を有するオイデスマン型セスキテルペンラクトンは、単一の  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル構造を有するオイデスマン型セスキテルペンラクトンに比べて、リンホトキシン で誘導される RelB の核移行をより強力に阻害した。これらの結果から、-プロモケトン構造を有する SRC2 がリンホトキシン によって誘導される非古典的 NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路において、RelB の核移行を阻害することを明らかにした。

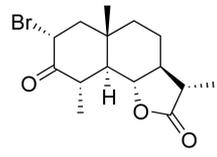


図2 SRC2の構造

(3) キナクリンは NF- $\kappa$ B サブユニット RelA の DNA 結合を阻害し、ヒト肺がん腫 A549 細胞の TNF- $\alpha$  と Fas リガンドに対する感受性を増強する

キナクリン(quinacrine) (図 3)は、寄生虫感染や炎症性疾患の治療薬として使用されてきた。本研究では、キナクリンが A549 細胞において TNF- $\alpha$  や IL-1 による ICAM-1 発現を減少させることを見出した。キナクリンは、TNF- $\alpha$  と IL-1 の刺激によって誘導される ICAM-1 mRNA の発現と NF- $\kappa$ B 応答性リシフェラーゼレポーター活性を阻害した。キナクリンは、TNF- $\alpha$  で誘導される I $\kappa$ B の分解、RelA Ser-536 のリン酸化、RelA の核移行を阻害しなかった。一方、キナクリンは TNF- $\alpha$  刺激によって誘導される RelA の ICAM-1 プロモーターへの結合を阻害した。さらに、キナクリンの存在下で、TNF- $\alpha$  と Fas リガンドは顕著に A549 細胞の細胞生存率を低下させた。キナクリンは、構成的及び TNF- $\alpha$  誘導性の c-FLIP と Mcl-1 の発現を抑制した。これらの結果から、キナクリンが RelA の DNA 結合を阻害することによって ICAM-1 の転写を抑制すること、及び TNF- $\alpha$  と Fas リガンドに対する感受性を増強することを明らかにした。

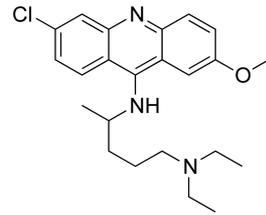


図3 Quinacrineの構造

(4) Kujigamberol は、炎症性サイトカインによって誘導される細胞接着因子の発現と N 結合型糖鎖修飾に作用する

Kujigamberol (図 4)は、岩手県久慈産琥珀から単離された nor labdane 型化合物であり、Ca<sup>2+</sup> シグナル伝達に高感受性を示す酵母を利用したスクリーニングで発見された[4,5]。本研究では、IL-1 と TNF- $\alpha$  で刺激した HUVEC に発現する細胞接着因子に対する作用を解析し、kujigamberol が ICAM-1 の N 結合型糖鎖修飾に作用することを見出した。一方、kujigamberol は、IL-1 と TNF- $\alpha$  で誘導される VCAM-1 と E-selectin の発現を mRNA レベルとタンパク質レベルで阻害した。Kujigamberol B (図 4)は ICAM-1 の分子量を低下させたが、kujiol A (図 4)は ICAM-1 の分子量を低下させなかった。Kujigamberol は、酵母由来  $\beta$ -グルコシダーゼを適度に阻害し、kujigamberol B は  $\beta$ -グルコシダーゼを弱く阻害し、kujiol A は  $\beta$ -グルコシダーゼを阻害しなかった。また、これらの3つの化合物はタチナタメ由来  $\beta$ -マンノシダーゼを阻害しなかった。これらの結果から、kujigamberol が HUVEC において炎症性サイトカインによって誘導される細胞接着因子の発現と N 結合型糖鎖修飾を作用することを明らかにした。

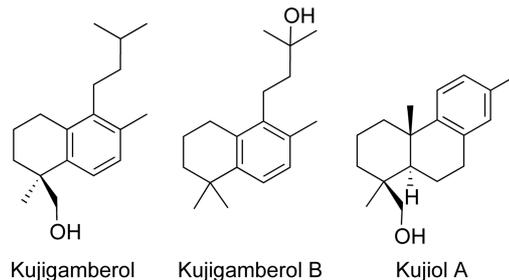


図4 Kujigamberolとその誘導体の構造

(5) アシアチン酸、コロソール酸、マスリン酸は ICAM-1 の細胞内輸送と N 結合型糖鎖修飾に作用する

これまでに、五環性トリテルペノイドであるウルソール酸(ursolic acid)が、ICAM-1 の小胞体からゴルジ体への細胞内輸送を阻害することを明らかにした[6]。本研究では、IL-1 で誘導される ICAM-1 の発現と ICAM-1 の細胞内輸送に対するウルソール酸の3つの構造類縁体の作用を解析した。アシアチン酸(asiatic acid)、コロソール酸(corosolic acid)、マスリン酸(maslinic acid) (図 5)は、いずれも細胞表面の ICAM-1 発現に作用した。アシアチン酸、コロソール酸、マスリン酸で処理した細胞では、エンドグリコシダーゼ H 感受性の糖鎖が ICAM-1

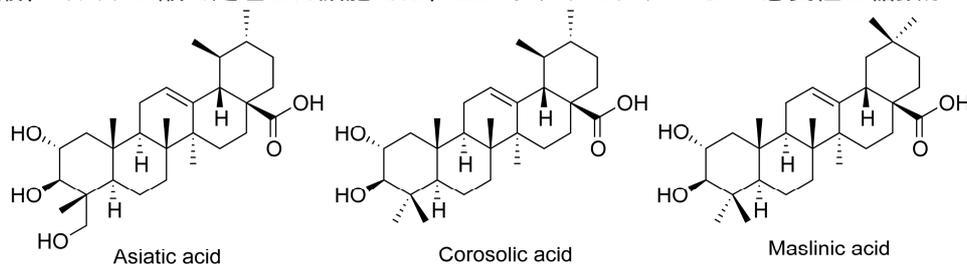


図5 Asiatic acid、corosolic acid、maslinic acidの構造

に結合していた。アシアチン酸とマスリン酸は、コロソール酸と異なり、ICAM-1 タンパク質の発現を増加させた。さらに、アシアチン酸は ICAM-1 と小胞体マーカーカルネキシンの共局在を増加させたが、ICAM-1 とシスゴルジ体マーカーGM130 との共局在を増加させなかった。アシアチン酸、コロソール酸、マスリン酸は、酵母由来  $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害したが、タチナタマメ由来  $\beta$ -マンノシダーゼを阻害しなかった。これらの結果から、アシアチン酸、コロソール酸、マスリン酸が細胞表面への ICAM-1 の輸送に作用し、エンドグリコシダーゼ H 感受性の糖鎖が結合した ICAM-1 を蓄積させることを明らかにした。

(6) 4-Hydroxypanduratin A と isopanduratin A は、TNF- $\alpha$  で誘導される遺伝子発現と NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路を阻害する

4-Hydroxypanduratin A と isopanduratin A (図6)は、*Boesenbergia pandurata* の地下茎のメタノール抽出物から単離された化合物であり、ヒトすい臓がん PANC-1 細胞に対する抗腫瘍活性を有する [7]。本研究では、4-hydroxypanduratin A と isopanduratin A が TNF- $\alpha$  による ICAM-1 発現を抑制することを見出した。4-Hydroxypanduratin A と isopanduratin A は、TNF- $\alpha$  で誘導される ICAM-1 mRNA の発現と NF- $\kappa$ B 応答性ルシフェラーゼレポーター活性を阻害した。さらに、4-hydroxypanduratin A と isopanduratin A は、TNF- $\alpha$  で誘導される RelA の核移行と I $\kappa$ B のリン酸化とプロテアソーム分解を阻害した。これらの結果から、4-hydroxypanduratin A と isopanduratin A が TNF- $\alpha$  刺激で誘導される遺伝子発現と NF- $\kappa$ B シグナル伝達を阻害することを明らかにした。

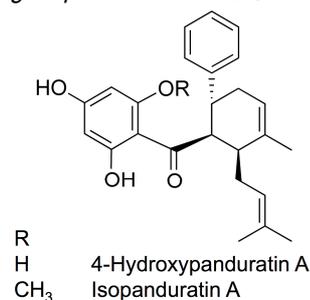


図6 Panduratin誘導体の構造

(7) 4-O-Methylascochlorin は HIF-1 のプロリン水酸化を阻害し、この阻害作用はアスコルビン酸によって解除される

先行研究により、4-O-methylascochlorin (図7)がヒト乳がん MCF-7 細胞において、HIF-1 の蓄積を促進することが見出された [8]。本研究では、ヒト線維肉腫 HT-1080 細胞における HIF-1 の発現に対する 4-O-methylascochlorin の作用を解析した。4-O-Methylascochlorin は HIF-1 mRNA 発現に影響せず、HIF-1 タンパク質量を増加させ、HIF 標的遺伝子の転写を促進した。アスコルビン酸は、4-O-methylascochlorin による HIF-1 の蓄積と HIF-1 の転写活性の増加を抑制した。4-O-Methylascochlorin は HIF-1 Pro-564 の水酸化を阻害し、この阻害活性はアスコルビン酸によって解除された。4-O-Methylascochlorin は細胞内のアスコルビン酸量を若干減少させた。これらの結果から、4-O-methylascochlorin がプロリンの水酸化を阻害することによって HIF-1 の蓄積を促進すること、及びアスコルビン酸が 4-O-methylascochlorin による HIF-1 のプロリン水酸化の阻害を解除することを明らかにした。

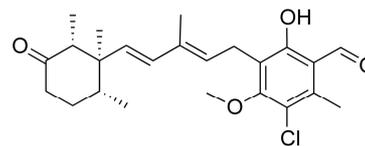


図7 4-O-Methylascochlorinの構造

#### <引用文献>

- Junpei Yokoigawa, Kyoko Morimoto, Yoshihito Shiono, Shota Uesugi, Ken-ichi Kimura, Takao Kataoka. Allantopyrone A, an  $\alpha$ -pyrone metabolite from an endophytic fungus, inhibits the tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced nuclear factor  $\kappa$ B signaling pathway. *The Journal of Antibiotics*, 68, 71-75, 2015
- Ryuichi Tamura, Yajie Chen, Miwako Shinozaki, Kei Arao, Liyan Wang, Wanxia Tang, Seiya Hirano, Hirotsugu Ogura, Tomokazu Mitsui, Shigeru Taketani, Masayoshi Ando, Takao Kataoka. Eudesmane-type sesquiterpene lactones inhibit multiple steps in the NF- $\kappa$ B signaling pathway induced by inflammatory cytokines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 207-211, 2012
- Ryuichi Tamura, Kyoko Morimoto, Seiya Hirano, Liyan Wang, Ming Zhao, Masayoshi Ando, Takao Kataoka. Santonin-related compound 2 inhibits the nuclear translocation of NF- $\kappa$ B subunit p65 by targeting cysteine 38 in TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 76, 2360-2363, 2012
- Ken-ichi Kimura, Yuki Minamikawa, Yukiko Ogasawara, Jun Yoshida, Kei-ichi Saitoh, Hisao Shinden, Yue Qi Ye, Shunya Takahashi, Tokichi Miyakawa, Hiroyuki Koshino. Kujigamberol, a new dinorlabdane diterpenoid isolated from 85 million years old Kuji amber using a biotechnological assay. *Fitoterapia*, 83, 907-912, 2012
- Yue Qi Ye, Hiroyuki Koshino, Daisuke Hashizume, Yuki Minamikawa, Ken-ichi Kimura, Shunya Takahashi. Synthesis and biological activity of both enantiomers of kujigamberol isolated from 85-million-years-old Kuji amber. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 4259-4262, 2012
- Satoshi Mitsuda, Tomonobu Yokomichi, Junpei Yokoigawa, Takao Kataoka. Ursolic acid, a natural pentacyclic triterpenoid, inhibits intracellular trafficking of proteins and induces accumulation of intercellular adhesion molecule-1 linked to

high-mannose-type glycans in the endoplasmic reticulum. FEBS Open Bio, 4, 229-239, 2014  
Nhan Trung Nguyen, Mai Thanh Thi Nguyen, Hai Xuan Nguyen, Phu Hoang Dang, Dya Fita Dibwe, Hiroyasu Esumi, Suresh Awale. Constituents of the Rhizomes of *Boesenbergia pandurata* and their antiausterity activities against the PANC-1 human pancreatic cancer line. Journal of Natural Products, 80, 141-148, 2017

Ji-Hak Jeong, Jeong Han Kang, Seung-Lark Hwang, Hyun-Ji Cho, Kwan-Kyu Park, Yoon-Yup Park, Il-Kyung Chung, Hyeun-Wook Chang, Cheorl-Ho Kim, Kwan-Sik Min, Hong-Duck Kim, Junji Magae, Shin-Sung Kang, Young-Chae Chang. 4-*O*-Methylascochlorin, methylated derivative of ascochlorin, stabilizes HIF-1 via AMPK activation. Biochemical and Biophysical Research Communications, 406, 353-358, 2011

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

Tetsuya Kondo, Kenji Takeda, Ryo Muko, Akihiro Ito, Young-Chae Chang, Junji Magae, Takao Kataoka. 4-*O*-Methylascochlorin inhibits the prolyl hydroxylation of hypoxia-inducible factor-1, which is attenuated by ascorbate. The Journal of Antibiotics, 72, 271-281, 2019. 査読有 DOI:10.1038/s41429-019-0157-0

Riho Tanigaki, Riku Takahashi, Mai Thanh Thi Nguyen, Nhan Trung Nguyen, Truong Van Nhat Do, Hai Xuan Nguyen, Takao Kataoka. 4-Hydroxypanduratin A and isopanduratin A inhibit tumor necrosis factor  $\alpha$ -stimulated gene expression and the nuclear factor

B-dependent signaling pathway in human lung adenocarcinoma A549 cells. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 42, 26-33, 2019. 査読有 DOI: 10.1248/bpb.b18-00457

Eisaku Shimizu, Hiroyuki Koshino, Aoi Noro, Miku Maruyama, Nozumu Shimoda, Shota Uesugi, Motoko Ohnishi, Ken-ichi Kimura. Isolation of a spiro lactone norditerpenoid as a yeast  $Ca^{2+}$  signal transduction inhibitor from Kuji amber and evaluation of its effects on PPM1A activity. Fitoterapia, 134, 290-296, 2019. 査読有 DOI: 10.1016/j.fitote.2019.02.027

Kosuke Baba, Reiko Hiramatsu, Benjamart Suradej, Riho Tanigaki, Sayaka Koeda, Tomonori Waku, Takao Kataoka. Asiatic acid, corosolic acid, and maslinic acid interfere with intracellular trafficking and *N*-linked glycosylation of intercellular adhesion molecule-1. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 41, 1757-1768, 2018. 査読有 DOI: 10.1248/bpb.b18-00276

Sayuri Fukuhara, Riho Tanigaki, Ken-ichi Kimura, Takao Kataoka. Kujigamberol interferes with pro-inflammatory cytokine-induced expression of and N-glycan modifications to cell adhesion molecules at different stages in human umbilical vein endothelial cells. International Immunopharmacology, 62, 313-325, 2018. 査読有 DOI: 10.1016/j.intimp.2018.07.016

Miku Maruyama, Miki Kobayashi, Takeshi Uchida, Eisaku Shimizu, Hironori Higashio, Misa Ohno, Shota Uesugi, Ken-ichi Kimura. Anti-allergy activities of Kuji amber extract and kujigamberol. Fitoterapia, 127, 263-270, 2018. 査読有 DOI: 10.1016/j.fitote.2018.02.033

Takeshi Uchida, Hiroyuki Koshino, Shunya Takahashi, Eisaku Shimizu, Honoka Takahashi, Jun Yoshida, Hisao Shinden, Maiko Tsujimura, Hisayoshi Kofujita, Shota Uesugi, Ken-ichi Kimura.  $Ca^{2+}$ -signal transduction inhibitors, kujiol A and kujigamberol B, isolated from Kuji amber using a mutant yeast. Journal of Natural Products, 81, 1070-1074, 2018. 査読有 DOI: 10.1021/acs.jnatprod.7b00922

Shota Uesugi, Makoto Muroi, Yasumitsu Kondoh, Yoshihito Shiono, Hiroyuki Osada, Ken-ichi Kimura. Allantopyrone A activates Keap1-Nrf2 pathway and protects PC12 cells from oxidative stress-induced cell death. The Journal of Antibiotics, 70, 429-434, 2017. 査読有 DOI: 10.1038/ja.2016.99

Misuzu Harada, Kyoko Morimoto, Tetsuya Kondo, Reiko Hiramatsu, Yuji Okina, Ryo Muko, Iyo Matsuda, Takao Kataoka. Quinacrine inhibits ICAM-1 transcription by blocking DNA binding of the NF- $\kappa$ B subunit p65 and sensitizes human lung adenocarcinoma A549 cells to TNF- $\alpha$  and the Fas ligand. International Journal of Molecular Sciences, 18, 2603, 2017. 査読有 DOI: 10.3990/ijms18122603

Hue Tu Quach, Tetsuya Kondo, Megumi Watanabe, Ryuichi Tamura, Yoshiki Yajima, Shinsei Sayama, Masayoshi Ando, Takao Kataoka. Eudesmane-type sesquiterpene lactones inhibit nuclear translocation of the nuclear factor  $\kappa$ B subunit RelB in response to lymphotoxin stimulation. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 40, 1669-1677, 2017. 査読有 DOI: 10.1248/bpb.b17-00170

Hue Tu Quach, Riho Tanigaki, Junpei Yokoigawa, Yuriko Yamada, Masamitsu Niwa, Seiya Hirano, Yoshihito Shiono, Ken-ichi Kimura, Takao Kataoka. Allantopyrone A interferes with multiple components of the TNF receptor 1 complex and blocks RIP1 modifications

in the TNF- $\alpha$ -induced signaling pathway. The Journal of Antibiotics, 70, 929-936, 2017.  
査読有 DOI: 10.1038/ja.2017.74

Tomomi Abe, Miki Kobayashi, Yusuke Okawa, Tomoki Inui, Jun Yoshida, Hironori Higashio, Hisao Shinden, Shota Uesugi, Hiroyuki Koshino, Ken-ichi Kimura. Yeast Ca<sup>2+</sup>-signal transduction inhibitors isolated from Dominican amber prevent the degranulation of RBL-2H3 cells through the inhibition of Ca<sup>2+</sup>-influx. Fitoterapia, 113, 188-194, 2016.  
査読有 DOI: 10.1016/j.fitote.2016.07.018

〔学会発表〕(計 14 件)

谷垣 里穂、福原 早友里、木村 賢一、片岡 孝夫、Kujigamberol およびその類縁体は炎症性サイトカイン誘導性の細胞接着因子の発現と糖鎖修飾に作用する、2018 年度日本農芸化学会関西支部大会第 505 回講演会、2018

馬場 康輔、平松 令子、Benjamart Suradej、谷垣 里穂、小枝 清花、和久 友則、片岡 孝夫、NF- $\beta$  シグナル伝達経路とその標的遺伝子 ICAM-1 の発現に対する五環性トリテルペノイドの作用機序の解析、2018 年度日本農芸化学会関西支部大会第 505 回講演会、2018

阿部 純平、越野 広雪、下田 希、高橋 穂乃香、新田 久男、木村 賢一、酵母を用いて久慈産琥珀から単離された高極性の新規抗アレルギー物質、日本ケミカルバイオロジー学会第 13 回年会、2018

下田 希、川村 哲晃、清水 栄作、植田 直見、木村 賢一、久慈産と他の日本産琥珀の生物活性物質、生物活性、並びにバイオマーカーの比較、日本農芸化学会 2018 年度北海道支部・東北支部合同大会、2018

原田 美鈴、森元 今日子、近藤 哲也、平松 令子、翁 侑史、向 亮、松田 伊世、片岡 孝夫、キナクリンはヒト肺がん腫 A549 細胞において TNF- $\alpha$  および Fas リガンドに対する感受性を増強する、日本農芸化学会 2018 年度(平成 30 年度)大会、2018

馬場 康輔、平松 令子、片岡 孝夫、細胞接着因子 ICAM-1 の細胞内輸送に対するアシアチン酸の作用機序の解明、日本農芸化学会 2018 年度(平成 30 年度)大会、2018

谷垣 里穂、Nguyen Thi Thanh Mai, Nguyen Trung Nhan, Do Van Nhat Truong, 片岡 孝夫、TNF- $\alpha$  により誘導される NF- $\beta$  シグナル伝達経路に対する 4-hydroxypancuratin A と isopancuratin A の作用機序の解析、日本農芸化学会 2018 年度(平成 30 年度)大会、2018

近藤 哲也、Quach Hue、渡辺 萌、田村 隆一、矢島 愛樹、佐山 信成、安東 政義、片岡 孝夫、非古典的 NF- $\beta$  シグナル伝達経路に対するオイデスマン誘導体の作用機序の解析、2017 年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017)、2017

福原 早友里、木村 賢一、片岡 孝夫、炎症性サイトカインによって誘導される細胞接着因子に対する kujigamberol の作用機序の解明、日本農芸化学会 2017 年度(平成 29 年度)大会、2017

Hue Tu Quach, Junpei Yokoigawa, Yoshihito Shiono, Ken-ichi Kimura, Takao Kataoka, Allantopyrone A binds or crosslinks TNF receptor 1 and inhibits TNF- $\alpha$ -induced signaling pathway、日本農芸化学会 2017 年度(平成 29 年度)大会、2017

平松 令子、馬場 康輔、片岡 孝夫、細胞接着因子の発現誘導と糖鎖修飾に対する五環性トリテルペノイドの作用機序の解析、日本農芸化学会 2017 年度(平成 29 年度)大会、2017

近藤 哲也、武田 賢治、馬替 純二、片岡 孝夫、低酸素誘導因子の分子間相互作用や転写活性に対する 4-O-メチルアスコクロリンの作用機序の解析、日本農芸化学会 2017 年度(平成 29 年度)大会、2017

高橋 穂乃香、越野 広雪、川村 哲晃、清水 栄作、新田 久男、上杉 祥太、大野 美紗、木村 賢一、久慈産琥珀に含まれる生物活性物質の精製法の改良と新規物質の探索、日本農芸化学会 2017 年度(平成 29 年度)大会、2017

渡辺 萌、竹内 文彦、片岡 孝夫、NF- $\beta$  サブユニット RelB の転写制御機構の解析、第 39 回日本分子生物学会年会、2016

〔図書〕(計 1 件)

Hiroyuki Osada, Nobumoto Watanabe, Akihiro Ito, Minoru Yoshida, Etsu Tashiro, Mitsuhiro Kitagawa, Masaya Imoto, Takao Kataoka, Hiroyuki Koshino, Takeo Usui, Springer, Bioprobes: Biochemical Tools for Investigating Cell Function, Second Edition, Editor: Hiroyuki Osada, 2017, 384

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 木村 賢一

ローマ字氏名: KIMURA, Ken-ichi

所属研究機関名: 岩手大学

部局名: 農学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 30344625