

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03992

研究課題名(和文) がん微小環境亢進シグナルの攻略に寄与する高活性天然物の探索と機能解明

研究課題名(英文) Search and function elucidation of highly active natural products targeting cancer microenvironmental signals

研究代表者

石橋 正己 (Ishibashi, Masami)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：90212927

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、がん微小環境で亢進する細胞シグナルに作用する有用な低分子化合物を主に天然物から見出すことを目的として、幹細胞の自己複製に関わる細胞内シグナル、エピジェネティック遺伝子転写を制御するポリコム構成分子、癌細胞選択的なアポトーシス誘導因子等を標的としたスクリーニングを行った。その結果、植物、放線菌の天然物抽出エキスコレクション等から、Wntシグナル阻害作用、TRAIL耐性克服作用、Bmi1プロモーター阻害作用など、種々の有用な活性成分を単離し、それらの化学構造を明らかにするとともに、がんの進展に関わる各種タンパク質の発現への影響など作用機構に関する解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で対象とする「がん微小環境」で亢進する細胞シグナルは、正常な幹細胞の自己複製、胚の発生、分化、成人組織再生などにおいて重要な役割を担っていることからきわめて注目度が高く、これまでも世界的に熾烈な開発競争が繰り広げられてきている。しかしながら、まだ決して十分な状況ではなく、数多くの選択肢を用意することが強く求められている。本研究では「天然物」という独自の素材を用いて、これらのシグナルに作用する数種の低分子化合物が見出された。これらを有効に活用することにより、新しい切り口として創薬研究あるいは各種シグナルを介した生命システムの解明等、周辺分野の研究進展につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined screening programs using several kinds of luciferase cell-based assays mainly from natural products, with the aim of finding useful low-molecular compounds that act on cell signals that are enhanced in the cancer microenvironment. Screening studies were carried out targeting several intracellular signals involved in stem cell self-renewal and epigenetic gene transcription such as Wnt, Hedgehog, and Notch signals, cancer cell-selective apoptosis-inducing factors, and polycomb-constituting molecules. As a result, a number of useful bioactive natural products having Wnt signal inhibitory activity, TRAIL resistance overcoming activity, Bmi1 promoter inhibitory activity were isolated from our collection of plants and actinomycetes extracts, and their chemical structures were elucidated. We also investigated the mechanism of action of these active compounds through analyzing the effect on the expression of various proteins involved in cancer progression.

研究分野：天然資源系薬学

キーワード：生理活性 シグナル伝達 生体分子 有機化学 薬学

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんの発生と進展は多段階的な遺伝子変異によって誘発され、様々な突然変異の偶発的な蓄積による腫瘍悪性化、浸潤転移能や細胞死耐性の獲得等によって成り立つ。従って、これらのがん組織は多様な遺伝子変異段階からなる機能的・性質的にヘテロな細胞集団であるため、すべてのがん細胞が同程度の増殖能や未分化能を保持しているわけではなく、組織中にわずかに存在する「がん幹細胞」が大部分のがん細胞を生み出すことでがん組織が形成されると考えられている。

がん幹細胞は、正常な幹細胞と同様に、自分自身を再生する自己複製能と様々な分化細胞を産生する多分化能を併せ持つ。従来の抗がん剤の多くは分化が進んで激しく増殖するがん細胞を死滅させるものであったが、未分化の状態にあるがん幹細胞は増殖能が高くないために死滅しにくく、従来の抗がん剤や放射線治療に対して抵抗性を示し生き残る。最近では、分化したがん細胞が時としてがん幹細胞に戻るといった性質(可塑性)も報告されている。このような混沌としたがんを根絶させるための新たな治療戦略として、わずかに生き残るがん幹細胞を徹底的に攻略することが重要と考えられている。本研究では、このがん幹細胞の生存と分裂を支える「がん微小環境」を標的とし、がん微小環境で亢進するシグナル分子をターゲットとして、その機能を抑制し正常化を促進する低分子化合物を天然物から探索することを目的とする。

これらの細胞シグナルは正常な幹細胞の自己複製、胚の発生、分化、成人組織再生などにおいて重要な役割を担っていることからきわめて注目度が高く、これまでも熾烈な開発競争が繰り広げられてきている。すでにいくつかの市販薬やシグナル阻害剤、創薬候補分子等が開発されてきているものの、高度な不均一性と多様性をもつがん組織の攻略のためにはまだまだ決して十分な状況ではなく、数多くの選択肢を用意することが強く求められている。従ってこれら細胞シグナルに作用する有効な創薬候補の探索研究は、さらに継続して引き続き行われることが重要であることが、世界中の多くの研究者によって認識されていた。

2. 研究の目的

本研究では、がん幹細胞の生存と適度な分裂を支える「がん微小環境」を標的とし、がん微小環境で亢進するシグナル分子をターゲットとして、その機能を抑制し正常化を促進する高活性低分子化合物を天然物から探索し、その機能を解明することを目的とする。そのような標的シグナルとして、幹細胞の自己複製に関わるウイント(Wnt)、ヘッジホッグ(Hh)、およびノッチ(Notch)シグナル、あるいはエピジェネティック遺伝子転写を制御するポリコーム構成分子などを取り上げ、得られた活性化化合物(低分子天然物)の活性作用発現に関する分子機構の解析を行う。またスクリーニング対象としては、当研究室で独自に構築した天然物コレクションならびに天然物基盤合成化合物コレクションを活用し、さらにこれらのコレクションについて継続して拡充に努める。当研究室では、細胞スクリーニング、天然物探索、構造解析、有機合成、活性分子機構解明等に関する実験を遂行する準備が整っており、これら一連の包括的天然物化学(天然物ケミカルバイオロジー)の展開に基づき、新たな高活性天然物の創出を目指す。

3. 研究の方法

- (1) がん微小環境で亢進する細胞シグナルを標的としたスクリーニング：当研究室でこれまでに構築・導入済みである細胞シグナル(Wnt, Hh, Notch, TRAIL, Bmi1等)に関するルシフェラーゼ細胞アッセイシステムを活用して、当研究室保有の天然物抽出エキスコレクションを対象としたスクリーニングを行う。
- (2) 天然物抽出物コレクションの構築・拡充：(1)のスクリーニングを実施するために、植物および千葉県を中心として採取する土壌由来放線菌を中心とした天然薬用資源を用いた天然物抽出エキスコレクションの構築・拡充を行う。また活性天然物の化学構造を基盤として様々な誘導体を調製することにより合成化合物コレクションの拡充も継続して行う。
- (3) ヒット抽出物の分離精製および構造決定・再評価：スクリーニング試験によって、天然物抽出エキスコレクションの中から選別されたヒットサンプルに対して、各種クロマトグラフィーを行い、活性成分を単離する。単離された活性成分に対して、各種スペクトル的手法等に基づき化学構造を解明する。また、単離した化合物に対して抽出エキスで見られた活性に関して再評価を行う。
- (4) ヒット化合物の活性構造相関と作用機構解析：(3)で構造決定した天然物について、関連化合物との活性構造相関を解析し、活性発現のために重要な部分構造因子に関する情報を収集する。また、これまでに得られた興味深い活性成分について、その分子レベルでの作用メカニズムの解析に関する実験をさらに進展させ、活性化化合物の作用点や標的分子を解明するための実験方法を検討する。

4. 研究成果

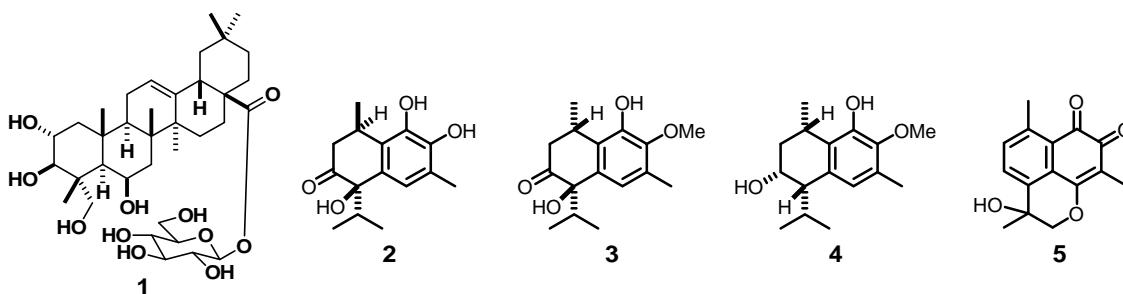
本研究は、がん微小環境で亢進する細胞シグナルに作用する天然物のスクリーニングを行い、有用な低分子化合物を見出すことを目的としており、とくに、幹細胞の自己複製に関わる細胞内シグナルとして知られるウイント(Wnt)、ヘッジホッグ(Hh)、ノッチ(Notch)シグナル、エピジェネティック遺伝子転写を制御するポリコーム構成分子Bmi1、および癌細胞選択的なアポトーシス誘導因子トレイル(TRAIL)を対象としたスクリーニングを行った。また天然物抽出

物コレクションの構築・拡充のために、新しい研究資源として病原性放線菌 *Nocardia* sp. を用いる研究を実施した。

(1) ウィント (Wnt) シグナル阻害作用をもつ天然物：

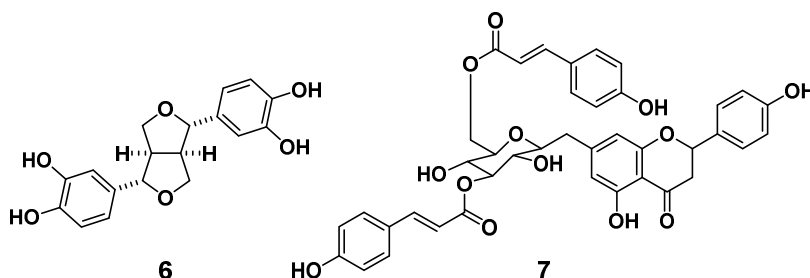
Wnt シグナル阻害作用に関するスクリーニングをルシフェラーゼ細胞アッセイ (TOP アッセイ) を用いて行った。その結果、タイ産カンラン科 *Canarium album* 葉部のメタノール抽出物に顕著な活性が認められたため、本抽出物を各種クロマトグラフィーで分画を行い、オレアラン型トリテルペン 2 種、ウルサン型トリテルペン 2 種、およびルバン型トリテルペン 1 種を単離した。これらのうち、1 種のオレアラン型トリテルペン chebloside II (1) を主要成分とするフラクションは、低濃度では TOP 活性を上昇させ、高濃度になると TOP 阻害作用を示した。これは、本化合物が本アッセイでルシフェラーゼ活性を一旦高めるために用いる GSK3 阻害剤 LiCl の作用に影響を及ぼすことが原因であることが示唆された。

一方、タイ産 *Santalum album* 木部のメタノール抽出物に顕著な活性が認められたため、本抽出物を各種クロマトグラフィーで分画を行い、3 種の新規セスキテルペン化合物 (2~4) と 5 種の既知セスキテルペンを単離した。これら 8 種の化合物のうち既知の mansonone I (5) がとくに顕著な Wnt シグナル阻害作用を示した (IC_{50} 値 $1.2 \mu\text{M}$)。本化合物は β -カテニンを減少させることなく標的タンパク質の CyclinD1 を減少させた。



また、ヒマシ粕 (*Ricinus communis*) のメタノール抽出物の酢酸エチル可溶部に Wnt シグナル阻害作用が認められたため、本画分を各種クロマトグラフィーを用いた精製を行い、2 種のリグナン型化合物、3 種のフラボノイド配糖体、およびピリドンアルカロイド 1 種を単離した。これらのうち、リグナン化合物 (6) およびフラバン配糖体 (7) が、変異を有するプラスミドを用いたルシフェラーゼ試験 (FOP アッセイ) には大きな影響を与えず、TOP アッセイのみに

顕著な阻害活性を示し、その IC_{50} 値は各々 21.7 および $11.1 \mu\text{M}$ であった。

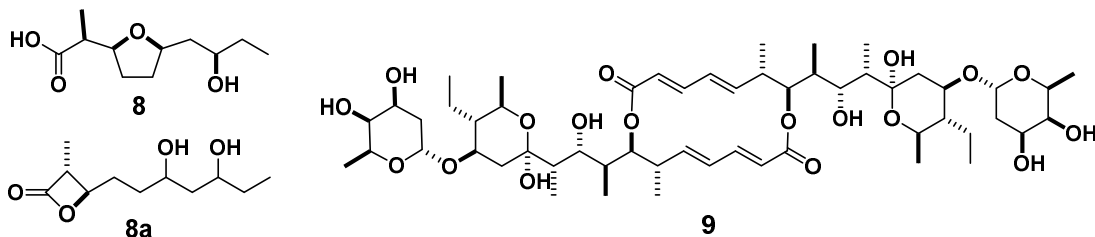


(2) BMI1 プロモーター阻害作用をもつ天然物：

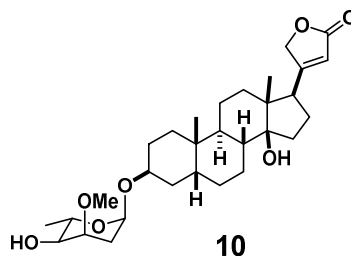
活性評価には、BMI1 プロモーター領域の下流にルシフェラーゼ配列を含むレポータープラスミドをヒト胎児由来腎臓上皮細胞 293T に導入することによって安定発現細胞を用いた。当研究室保有の放線菌培養エキスコレクションを用いたスクリーニングの結果、強い阻害活性を示した放線菌株 *Streptomyces werraensis* IFM12104 の大量培養エキスから、3 種の既知 nonactin 関連天然物を単離した。そのうちの 1 つ homononactin acid (8) は 4 員環ラクトン構造 (8a) をもつと報告されていた天然物とスペクトルデータが一致したが、X 線結晶解析の結果、本化合物は 5 員環エーテル構造をもつことが判明した。

また、強い阻害活性を示したもう 1 種の放線菌株 *Streptomyces* sp. IFM11958 株の大量培養エキスから、6 種の既知天然物を単離した。そのうち、最も強い活性を示したマクロリド二量体 elaiophylin (9) は、BMI1 プロモーター阻害作用に関する IC_{50} 値は 30 nM ときわめて強力であった。RT-PCR の結果、elaiophylin (9) は濃度依存的に BMI1 の転写量を減少させ、下流のがん抑制遺伝子 Ink4a の転写量を回復させることがわかった。また western blotting の結果、elaiophylin (9) は濃度依存的に BMI1 タンパク質を減少させ、さらに、BMI1 プロモーターの活性化因子である c-Myc も減少させた。本結果より elaiophylin (9) は c-Myc タンパク質を減少させ BMI1 の転写を抑制することにより BMI1 タンパク質量を減少させ、その結果クロマチン凝縮が緩和され、がん抑制遺伝子 Ink-4a の転写量が回復したことが示唆された。一方、がん幹細胞は足場のない状態で自身を取り囲むように増殖することで細胞塊 (スフェア) を形成する。従ってスフェア数はがん幹細胞数を反映するため、がんの幹細胞性の指標となる。Elaiophylin (9) によるスフェア数の変化を計測したところ、

elaiophyllin (9)は濃度依存的にスフェアの数を減少させることがわかった．これより elaiophyllin (9)は BMI1 の阻害を介してがんの幹細胞性を低下させることが示唆された．

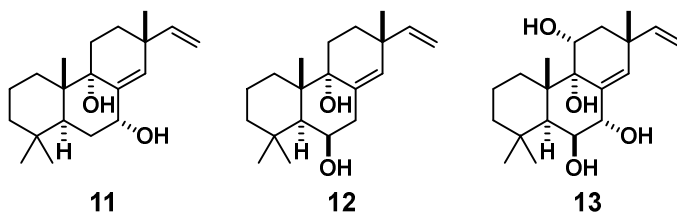


また，タイ産キョウチクトウ科植物 *Beaumontia murtonii* から活性成分としてカルデノリド配糖体 wallichoside (8) を単離した．本化合物はヒト結腸腺がん細胞 HCT116 に対する細胞毒性を示し，BMI1 タンパク質を減少させた他，ヒト肝がん細胞 Huh7 のスフェア形成を抑制し，がん幹細胞性を減少させることが判明した．



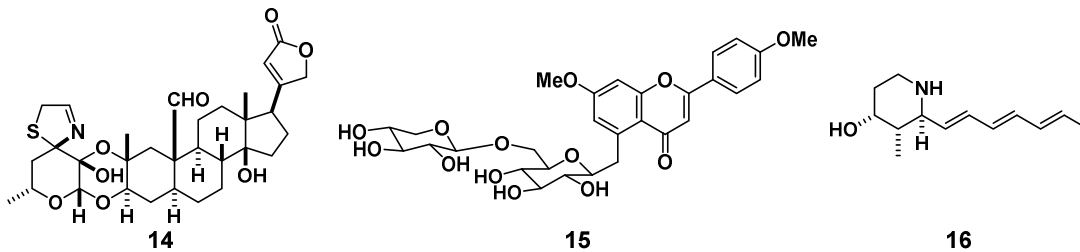
(3) TRAIL 耐性克服作用に関するスクリーニング：

キク科植物 *Enhydra fluctuans* より活性成分として 4 種のゲルマクラン型セスキテルペンラクトンを単離した．これらは $1\mu\text{M}$ 以下の比較的低濃度で TRAIL 耐性胃がん細胞 AGS に対して中程度の耐性克服作用を示した．また，ショウガ科 *Boesenbergia pandurata* の根茎から TRAIL 耐性克服作用を示す 3 種の新規イソピマラン型ジテルペン boesenberol I, J, K (11~13) と 2 種の既知ジテルペンを単離し，各種スペクトルデータの解析に基づきそれらの構造を決定した．これらの 5 つの化合物はヒト胃がん AGS 細胞に対して顕著な TRAIL 耐性克服作用を示した．



(4) Notchシグナルに対するスクリーニング：

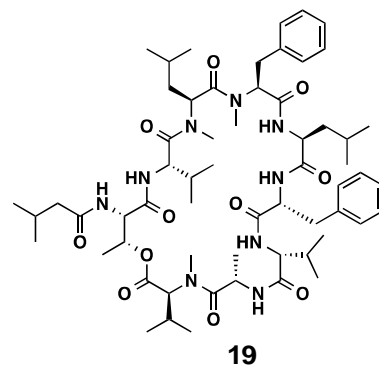
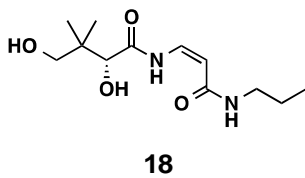
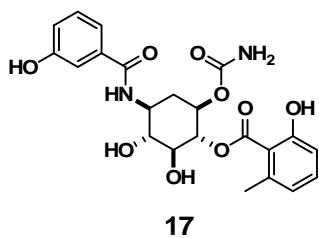
Notchシグナルに関して，当研究室で構築したルシフェラーゼ遺伝子を導入した細胞アクセスシステムを用いて，研究室保有の植物および放線菌培養物抽出エキスに対するスクリーニングを行った．その結果，ガガイモ科植物 *Calotropis gigantea* のメタノール抽出物に顕著な活性が認められたため，各種クロマトグラフィーを用いた分画精製を行い，活性成分として，8種のカルデノリド誘導体を単離した．これらのうち uscharin (14) について，その詳細な作用メカニズムの解析を行った結果，本化合物は HES1 および HES5 タンパク質の発現を減少させることが明らかとなった．また，Hes1 タンパク質を担持したビーズを用いたスクリーニングにより，フラボノイド配糖体 agalloside (15)，放線菌由来新規ペリジンアルカロイド inohanamine (16)，および新規マクロラクタム isomicromonolactam 等を単離し，作用メカニズムの解析を行った．また，agalloside (15) については全合成を達成した．



(5) 病原性放線菌 *Nocardia* sp. に関する研究：

新しい天然物探索資源として病原性放線菌 *Nocardia* sp. に注目し，培養条件の検討ならびに動物細胞との共培養という新規手法を用いることにより，新規化合物の単離に成功した．まず，*Nocardia abscessus* IFM 10029^T 株に対して種々の培地条件の検討を行った結果，modified Czapek-Dox (mCD) 液体培地で培養した際にのみ選択的に産生される成分の存在が示唆されたため，大量培養後，抽出物の分画を行った結果，nabscessin A (17) をはじめとする新規アミノシクリトール化合物 3 種を単離した．また，*Nocardia tenerifensis* IFM 10554^T 株をマウスマクロファージ様細胞 (J774.1) と共培養することにより，放線菌株の単独培養時には産生されない新規天然物 2 種 (18 および 19) を単離した．化合物 18 は全合成

により、化合物 **19** はX線結晶解析と改良マーフィー法により、すべての不斉炭素の絶対立体配置を含めた化学構造を決定した。化合物 **19** (nocarjamide) は Wnt シグナル活性化作用およびマウスマクロファージ様細胞 (J774.1) に対する細胞毒性を示した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yusuke Yokoyama, Midori A. Arai, Yasumasa Hara, Masami Ishibashi	4. 巻 27
2. 論文標題 Identification of BMI1 promoter inhibitors from <i>Streptomyces</i> sp. IFM-11958	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic and Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 2998-3003
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） DOI:10.1016/j.bmc.2019.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yusuke Yokoyama, Midori A. Arai, Yasumasa Hara, Masami Ishibashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Nonactic acid derivatives isolated from <i>Streptomyces werraensis</i> IFM12104 in a screening program for BMI1 promoter inhibitory activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Natural Products Communications	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） DOI:10.1177/1934578X19866583	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yuta Endo, Taku Kasahara, Kenta Asakura, Ayana Mori, Mariko Funasaki, Gokithi Akisue, Tadahiro Etoh, Kenichi Harada, Yoshiyasu Fukuyama, Keiichi Matsuzaki, Masami Ishibashi, Ayumi Ohsaki	4. 巻 75
2. 論文標題 Sucupiranins M-Q, five new furanocassane-type diterpenoids from the seeds of <i>Bowdichia virgilioides</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 130511
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） DOI:10.1016/j.tet.2019.130511	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Masami Ishibashi	4. 巻 73
2. 論文標題 Screening for natural products that affect Wnt signaling activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 697-705
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） DOI:10.1007/s11418-019-01304-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tomoyuki Sato, Midori A. Arai, Yixizhuoma, Yasumasa Hara, Takashi Koyano, Thaworn Kowithayakorn, Masami Ishibashi	4. 巻 74
2. 論文標題 Cadinane sesquiterpenoids isolated from Santalum album using a screening program for Wnt signal inhibitory activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 476-481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1007/s11418-019-01380-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yasumasa Hara, Midori A. Arai, Kazufumi Toume, Hyuma Masu, Tomoyuki Sato, Katsuko Komatsu, Takashi Yaguchi, Masami Ishibashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Coculture of a pathogenic actinomycete and animal cells to produce nocarjamide, a cyclic nonapeptide with Wnt signal-activating effect	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5831-5834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1021/acs.acs.orglett.8b02522	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shoko Hara, Yasumasa Hara, Midori A. Arai, Yoko Kusuya, Hiroki Takahashi, Takashi Yaguchi, Masami Ishibashi	4. 巻 66
2. 論文標題 Isolation of nabscessin C from Nocardia abscessus IFM 10029T and a study on biosynthetic pathway for nabscessins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletins	6. 最初と最後の頁 976-982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1248/cpb.c18-00430	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasumasa Hara, Midori A. Arai, Kanae Sakai, Naoki Ishikawa, Tohru Gono, Takashi Yaguchi, Masami Ishibashi	4. 巻 72
2. 論文標題 Dehydropropylpantothenamide isolated by a co-culture of Nocardia tenerifensis IFM 10554T in the presence of animal cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 280-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1007/s11418-019-01380-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaneta Yui, Arai Midori A., Ishikawa Naoki, Toume Kazufumi, Koyano Takashi, Kowithayakorn Thaworn, Chiba Tetsuhiro, Iwama Atsushi, Ishibashi Masami	4. 巻 80
2. 論文標題 Identification of BMI1 Promoter Inhibitors from <i>Beaumontia murtonii</i> and <i>Eugenia operculata</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 1853 ~ 1859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.7b00138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yixizhuoma, Ishikawa Naoki, Abdelfattah Mohamed S, Ishibashi Masami	4. 巻 70
2. 論文標題 Elmenols C-H, new angucycline derivatives isolated from a culture of <i>Streptomyces</i> sp. IFM 11490	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 601 ~ 606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ja.2016.158	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hara Shoko, Ishikawa Naoki, Hara Yasumasa, Nehira Tatsuo, Sakai Kanae, Gonoï Tohru, Ishibashi Masami	4. 巻 80
2. 論文標題 Nabscessins A and B, Aminocyclitol Derivatives from <i>Nocardia abscessus</i> IFM 10029T	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 565 ~ 568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.6b00935	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Arai Midori A., Tanaka Mitsuha, Tanouchi Kana, Ishikawa Naoki, Ahmed Firoj, Sadhu Samir K., Ishibashi Masami	4. 巻 80
2. 論文標題 Hes1-Binding Compounds Isolated by Target Protein Oriented Natural Products Isolation (TPO-NAPI)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 538 ~ 543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.6b01072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoneyama Tatsuro, Arai Midori A., Akamine Ryuta, Koryudzu Kazune, Tsuchiya Anna, Sadhu Samir K., Ahmed Firoj, Itoh Motoyuki, Okamoto Ryuichi, Ishibashi Masami	4. 巻 80
2. 論文標題 Notch Inhibitors from <i>Calotropis gigantea</i> That Induce Neuronal Differentiation of Neural Stem Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2453 ~ 2461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.7b00282	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Masami Ishibashi
2. 発表標題 Screening studies for bioactive natural products on disease and development pathways
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting and Conference of the Korean Society of Pharmacognosy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石橋正己
2. 発表標題 植物からの創薬分子のスクリーニング
3. 学会等名 千葉大学植物分子科学研究センター開所記念シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石橋正己
2. 発表標題 生物活性天然物化学：細胞シグナルに作用する天然物のスクリーニング
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masami Ishibashi
2. 発表標題 Natural products screening study on disease and development signals
3. 学会等名 The 1st Pharmaceutical Sciences Asia Conference 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横山夕将, 荒井緑, 原康雅, 石橋正己
2. 発表標題 放線菌からのBMI1 プロモーター阻害作用をもつ天然物の探索
3. 学会等名 第8回食品薬学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤知幸, 荒井緑, 原康雅, 益西卓瑪, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己
2. 発表標題 Santalum album からのWnt シグナル阻害作用をもつ天然物の探索
3. 学会等名 日本生薬学会第66回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石橋正己
2. 発表標題 生物活性天然機能性有機分子の探索
3. 学会等名 第28回万有福岡シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石橋正己
2. 発表標題 生物活性スクリーニングを基盤とする包括的天然物化学
3. 学会等名 日本生薬学会第65年会日本生薬学会賞受賞講演（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横山夕将, 荒井緑, 石橋正己
2. 発表標題 放線菌二次代謝産物からのBMI1プロモーター阻害剤の探索
3. 学会等名 日本生薬学会第65年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野崎はるか, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己
2. 発表標題 センダン科植物によるrocaglamide関連天然物の探索
3. 学会等名 日本生薬学会第65年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤知幸, 荒井緑, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己
2. 発表標題 植物成分からのWnt経路に影響を与える化合物の探索
3. 学会等名 第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masami Ishibashi
2. 発表標題 Search for bioactive constituents having effects on disease and development Pathways
3. 学会等名 The 2nd international conference on herbal and traditional medicine (HTM2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石橋正己
2. 発表標題 ものとのサイエンス：シグナル伝達分子を標的とした天然物の探索
3. 学会等名 第11回日本ポリフェノール学会年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石橋正己
2. 発表標題 ものとのサイエンス：天然物探索を基盤とする生薬学研究
3. 学会等名 日本生薬学会第64年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荒井緑, 越智富美江, 林奈留美, 橋本真波, 田中光葉, 田内加奈, 石川直樹, F. Ahmed, S. K. Sadhu, 石橋正己
2. 発表標題 標的タンパク質指向型天然物単離による生物活性天然物の探索
3. 学会等名 第59回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 越智富美江, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己
2. 発表標題 GL11ピーズを用いたヘッジホッグシグナル阻害剤の探索
3. 学会等名 第7回食品薬学シンポジウム
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学大学院薬学研究院活性構造化学研究室 http://www.p.chiba-u.jp/lab/kassei/index.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	荒井 緑 (ARAI Midori) (40373261)	千葉大学・大学院薬学研究院・准教授 (12501)	
研究分担者	原 康雅 (HARA Yasumasa) (10824625)	千葉大学・大学院薬学研究院・助教 (12501)	令和元年度のみ
研究分担者	石川 直樹 (ISHIKAWA Naoki) (20748826)	千葉大学・大学院薬学研究院・助教 (12501)	平成29年度のみ