

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：15301
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17K01949
研究課題名(和文) 微小管形成の起点となる γ -チューブリン複合体の特異的阻害剤の創製

研究課題名(英文) Development of γ -tubulin specific inhibitor

研究代表者
早川 一郎 (Hayakawa, Ichiro)

岡山大学・自然科学研究科・准教授

研究者番号：20375413
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：がん細胞などのシグナル伝達に関わる『微小管』は、 γ -チューブリンが重合することによって構成される。重合の起点になっているのが γ -チューブリンである。従って γ -チューブリンに特異的に作用する薬剤は、有効な抗がん剤リード化合物として期待できる。本研究課題では、代表者が開発した世界初の γ -チューブリン阻害剤であるガタスタチンをリード化合物として、更なる合成展開を行った結果、06-プロパルギルガタスタチンは、 γ -チューブリンには作用せず、ガタスタチンを凌ぐ細胞毒性と γ -チューブリン特異的阻害活性を示すことを明らかにした。この化合物を「ガタスタチンG2」と命名し市販されることになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
これまで抗がん剤の標的タンパク質であり、微小管を形成する γ -チューブリンに関する研究は多くあったが、微小管形成の重合起点となる γ -チューブリンの機能については不明な点が多かった。 γ -チューブリン特異的阻害剤は微小管形成の元から絶つことができるので、新たな創薬ターゲットや生命現象解明のツールとして期待できる。本研究ではこれまでに報告例のない強力な γ -チューブリン特異的阻害剤である「ガタスタチンG2」を開発した。今後ガタスタチンG2を用いることにより、新たな生命現象の解明につながる可能性が高く、その波及効果は大きい。

研究成果の概要(英文)：Inhibitors of γ -tubulin polymerization or depolymerization are cytotoxic against tumor cells. On the other hand, γ -tubulin forms the γ -tubulin ring complex (γ -TuRC), which is the starting point of γ -tubulin polymerization in cells. In light of this phenomenon, γ -tubulin is an attractive target protein for the development of novel types of anticancer drugs. Previously, we have developed gatastatin, which does not affect γ -tubulin polymerization and specifically inhibits γ -tubulin functions including GTP binding. In this research, we attempted to structure-activity relationship study of gatastatin. As a result, 06-propargyl gatastatin, named "gatastatin G2", showed potent cytotoxicity. And also, this derivative both inhibits γ -tubulin-dependent nucleation and induces abnormal spindle formation, suggesting that gatastatin G2 is a more potent γ -tubulin-specific inhibitor than gatastatin and is a useful tool for investigating γ -tubulin function in cells.

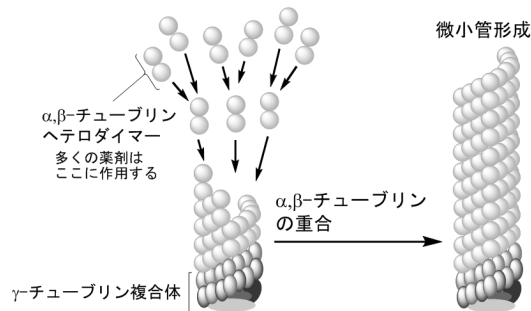
研究分野：天然物合成化学

キーワード： γ -チューブリン 分子設計 構造活性相関

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん細胞などのシグナル伝達に深く関わる『微小管』は、2つの球状タンパク質である α -チューブリンと β -チューブリンのヘテロダイマーが重合することによって構成されている。微小管のダイナミクスを阻害すると、がん細胞等の異常細胞の増殖を抑制できることから、 α 、 β -チューブリンは抗がん剤開発の標的タンパク質



となり、これまでにビンブラスチンやタキソールなどの抗がん剤が開発されてきた。この微小管形成における α 、 β -チューブリンの重合の起点となっているのが γ -チューブリンである。 γ -チューブリンは環状複合体を形成し、この複合体を足場として α 、 β -チューブリンヘテロダイマーが重合していくことで、微小管が構築される。これまでに、 γ -チューブリンの機能については、微小管形成の足場になること以外は不明な点が多かったが、最近 γ -チューブリンは、主に脳に発現する悪性腫瘍において過剰発現していることが報告された。従って、 γ -チューブリンに特異的に作用する薬剤は有効な抗がん剤リード化合物として期待できる。しかし、 γ -チューブリンは α 、 β -チューブリンを含めたチューブリン全体の1%未満しか存在せず、また γ -チューブリンと β -チューブリンは、アミノ酸残基の相同性が34%と高いため、これまでに報告されている γ -チューブリンに作用する化合物は、多量に存在する β -チューブリンにも結合してしまう。

微小管形成のメカニズム
 γ -チューブリンに特異的に作用する
薬剤は申請者が開発したガタスタチンのみ

これまでに筆者は、ブラジル産のマメ科植物から発見され、 α 、 β -チューブリンの重合阻害活性を示す天然物であるグラジオブリアニンA (1)をリード化合物として、有機合成化学的アプローチによる構造活性相関研究を展開してきた。そこで、 β -チューブリンと γ -チューブリンの相同性の高さに着目し、これまでに合成したグラジオブリアニンAの人工類縁体ライブラリーについて、 γ -チューブリン阻害活性を検討したところ、 O^7 -ベンジルグラジオブリアニンA (2) (以下『ガタスタチン (gatastatin: (gamma tubulin activity))』)は、 α 、 β -チューブリンには全く作用せず、 γ -チューブリンに対して特異的に作用することを明らかにし、世界初の γ -チューブリン特異的阻害剤として報告した¹。しかし、ガタスタチンは『水やDMSO』への溶解性が低く、動物実験を行うための高濃度溶液の調製が行えず、医薬品や生命現象解明のための試薬として用いるためには物性が悪い問題が新たに発覚した。

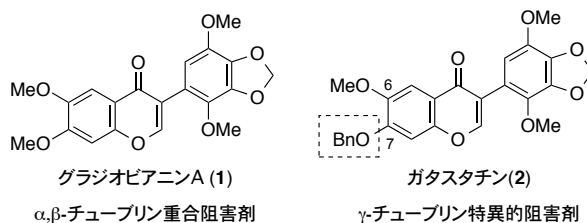


図1 グラジオブリアニンA (1)とガタスタチン(2)

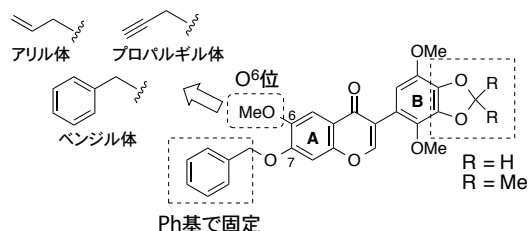
2. 研究の目的

以上の背景より申請者は、さらなる活性の向上を目指し、ガタスタチンの O^7 -ベンジル基上のベンゼン環をメドケム分野で用いられる方法論である『トプリスツリー』にしたがって類縁体を合成したが、いずれも α 、 β -および γ -チューブリンに対して相互作用を示さなかった²。このことは、 γ -チューブリンはガタスタチンの O^7 -ベンジル基を強く認識していることを示し

ている。そこで本申請課題では O^7 位はベンジル基で固定し、さらなる合成展開を行い、『ガスタチンの高い γ -チューブリン特異的阻害活性を保持し、より高活性で溶解性を克服した次世代型 γ -チューブリン特異的阻害剤の開発』を計画した。本提案課題によって、より使いやすく高活性な γ -チューブリン特異的阻害剤が開発できれば、医薬品開発や未解明な点が多い γ -チューブリンの機能解明のための試薬として、多くの生物化学者に利用していただけることが期待される。

3. 研究の方法

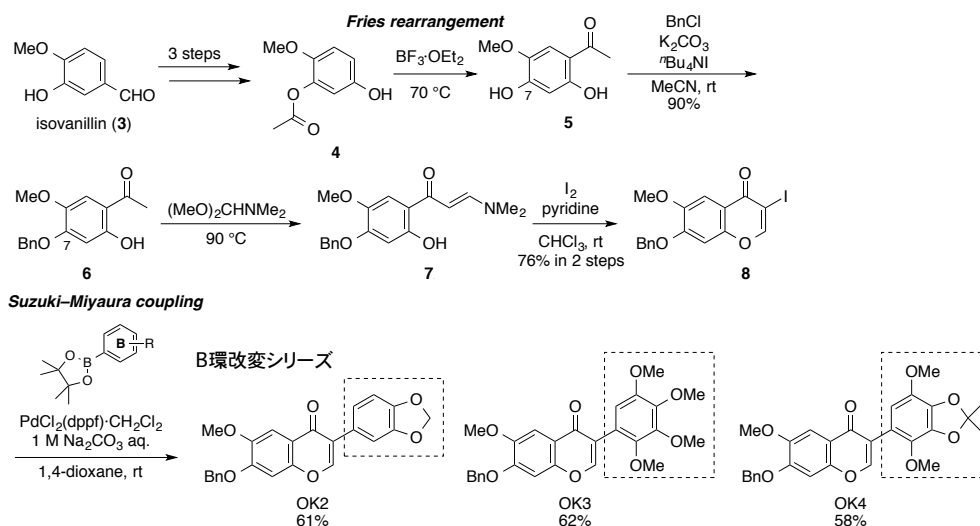
これまでに代表者らが行った構造活性相関研究の見知から、以下のような指針で分子設計を行うことにした。すなわちこれまでに展開してきた α,β -チューブリン阻害剤の開発において、B環部分をメチレンアセタールからアセトニドに変換すると α,β -チューブリンの重合阻害活性を示さなくなることが分かっている³。言い換えれば、B環部分にアセトニド基を導入すれば、 α,β -チューブリンと相互作用しなくなり、 γ -チューブリンと特異的に結合すると考えた。一方、 O^6 -ベンジルグラジオビアン A は、ガスタチン(2)に匹敵する γ -チューブリン阻害活性と、類縁体ライブラリーの中で最も強力な細胞毒性と α,β -チューブリン重合阻害活性を示した。この類縁体は活性は強いが、 α,β -および γ -チューブリンの両方に作用するため特異性は示さなかった⁴。しかし、 O^6 位の改変は γ -チューブリン阻害活性の向上につながる可能性が高いと考え、ガスタチンの O^6 位に各種アルキル基を導入することにした。そこで、これまで O^7 位に導入した官能基で特に有効であった、『アリル基、プロパルギル基、ベンジル基』の3つに絞って合成することにした。



4. 研究成果

B環改変体の合成

イソバニリン(3)を出発原料として3工程で得られるアセタート4を Fries 転位によりアセトフェノン5へと変換した (Scheme 1)⁵。 O^7 位を選択的にベンジル化後、2工程を経てヨードクロモン8を得た。得られたヨードクロモンとB環に対応する各種ピナコールボランを鈴木-宮浦カップリングでそれぞれ連結し、B環を改変した OK2-4 を合成した。



Scheme 1 B環改変体の合成

O⁶位改変体の合成

O⁶位の改変については、これまで合成経路上の都合により手つかずであったので、合成経路の開発から検討した (Scheme 2)。すなわち、O⁶位の保護基を種々検討したが、Fries 転位の条件など、これまでの合成経路の反応条件に耐えうる保護基を見出すことができなかった。そこで B 環改変体の中間体であるアセトフェノン **6** のメチルエーテル基を除去することを検討した。一般にメチルエーテル基は強力なルイス酸存在下、強熱をかけるなどの厳しい反応条件が必要であり、そのため官能基共存性に問題があった。検討の結果、アセトフェノン **6** 中の *p*-メトキシフェノール構造に着目し、ラジカルトラップ剤であるアスコルビン酸存在下、一電子酸化剤である CAN を作用させ、生じたパラベンゾキノン中間体を還元処理したところ、脱メチル化体であるヒドロキノン **10** が収率良く得られることを見出した。この反応は 0 °C で進行する温和な反応条件である。得られた脱メチル体 **10** の O⁶位を THP 基で保護し、B 環改変体の合成経路と同様にヨードクロモン **13** へと変換し、鈴木-宮浦カップリング、つづく THP 基の除去を行い、O⁶-ヒドロキシガタスタチン **15** を合成した。得られた O⁶-ヒドロキシガタスタチン **15** の O⁶位にアリルブロミド、プロパルギルブロミド、およびベンジルブロミドをそれぞれ作用させ、O⁶位に各種アルキル基を導入した OK11-13 を合成した。

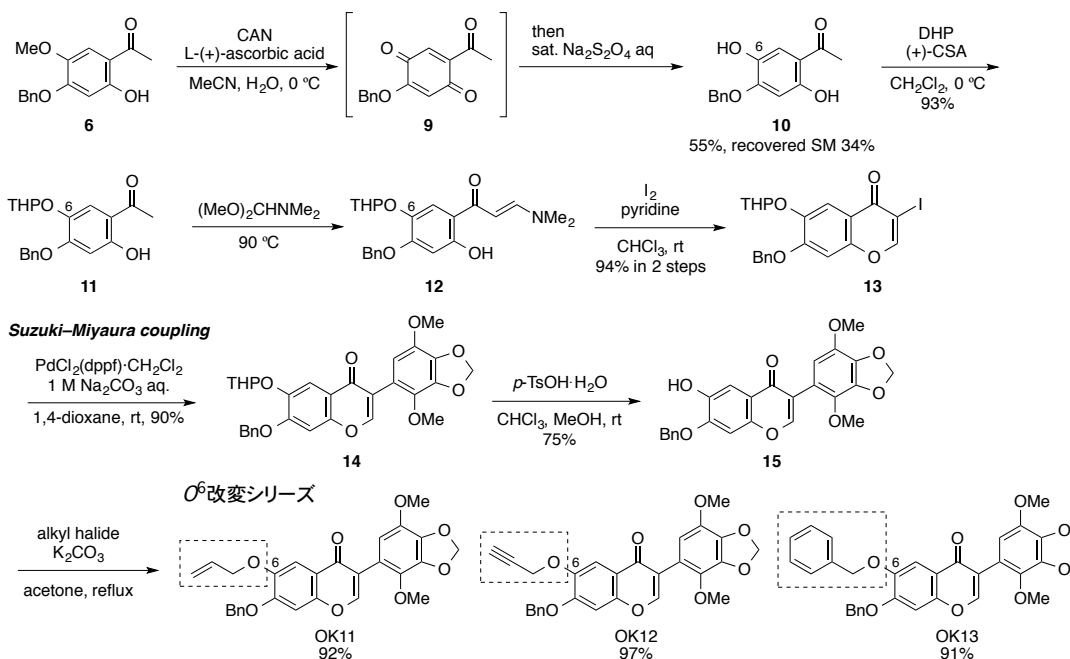
生物活性評価

合成した人工類縁体について、HeLa 細胞に対する細胞毒性、 α,β -チューブリン重合阻害活性、および γ -チューブリン阻害活性を評価した。B 環改変体である OK2-4 については、いずれも HeLa 細胞に対する細胞毒性は 100 μ M の濃度でも活性を示さず、また α,β -チューブリン重合阻害活性を示さなかった。また、B 環改変体は DMSO に対する溶解性が非常に低く、この点についても問題点を克服できなかった。

一方、A 環の O⁶位改変体については、B 環改変体と同様に α,β -チューブリン重合阻害活性を示さず、ガタスタチンよりも強い γ -チューブリン特異的阻害活性を示した。特にプロパルギル基を導入した OK12 とベンジル基を導入した OK13 は、腫瘍細胞増殖阻害活性もガタスタチン (IC₅₀ = 10.5 μ M) よりも強力な活性を示した (OK12: IC₅₀ = 0.80 μ M, OK13: IC₅₀ = 1.1 μ M)。OK12 の細胞毒性はガタスタチンより 13 倍も強い活性である。以上の検討により当初の目的だったガタスタチンよりも活性が強い γ -チューブリン特異的阻害剤を開発することができた⁶。

また、活性発現メカニズムを調べた結果、微小管重合を直接阻害することなく、細胞内中心体からの微小管伸長を阻害し、異常な紡錘体形成及び腫瘍細胞の増殖阻害を引き起こしていることが明らかになった。微小管の重合・脱重合を阻害する既存の抗がん剤は、間期微小管機能を阻害することによる副作用が問題となっているが、この 2 つの類縁体は細胞分裂期にリクルートされて活性化する γ -チューブリンを阻害することから、副作用の少ない抗がん剤として期待できる。今回合成した人工類縁体の中でも特に OK12 の活性が顕著だったため、大量スケールでの合成も実施した。今後は OK12 の動物実験へと展開し、in vivo でも有効であるか検証していきたいと考えている。

なお、この OK12 は「第 2 世代ガタスタチン」であるため「Gatastatin G2」と命名し、株式会社フナコシから研究用試薬として市販されることになった。



Scheme 2 O^6 位改变体の合成

参考論文

1. The γ -tubulin specific inhibitor gatastatin reveals temporal requirements of microtubule nucleation during the cell cycle
Chinen, T.; Liu, P.; Shioda, S.; Pagel, J.; Cerikan, B.; Lin, T.; Gruss, O.; Hayashi, Y.; Takeno, H.; Shima, T.; Okada, Y.; Hayakawa, I.; Hayashi, Y.; Kigoshi, H.; Usui, T.;* Schiebel, E.*
Nature Communications, **2015**, *6*, 8722.
2. Structure–activity relationship study of gatastatin based on the Topliss tree approach
Hayakawa, I.;* Shioda, S.; Chinen, T.; Usui, T.; Kigoshi, H.* *Heterocycle* **2019**, *99*, 238–247.
3. Design, synthesis, and biological evaluation of the analogues of glaziovianin A, a potent antitumor isoflavone
Hayakawa, I.;* Ikedo, A.; Chinen, T.; Usui, T.; Kigoshi, H.*
Bioorg. Med. Chem. **2012**, *20*, 5745–5756.
4. Discovery of O^6 -benzyl glaziovianin A, a potent cytotoxic substance and a potent inhibitor of α,β -tubulin polymerization”
Hayakawa, I.;* Shioda, S.; Chinen, T.; Hatanaka, H.; Ebisu, H.; Sakakura, A.; Usui, T.;* Kigoshi, H.*
Bioorg. Med. Chem. **2016**, *24*, 5639–5645.
5. Practical synthesis of glaziovianin A, a cytotoxic isoflavone, and its O^7 -propargyl analogue
Hayakawa, I.;* Shioda, S.; Ikedo, A.; Kigoshi, H.*
Bull. Chem. Soc. Jpn. **2014**, *87*, 544–549.
6. Structure optimization of gatastatin for the development of γ -tubulin-specific inhibitor
Shintani, K.; Ebisu, H.; Mukaiyama, M.; Hatanaka, T.; Chinen, T.; Takao, D.; Nagumo, Y.; Sakakura, A.; Hayakawa, I.;* Usui, T.*
ACS Med. Chem. Lett. **2020**, *11*, in press. DOI: 10.1021/acsmchemlett.9b00526

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shintani Kana, Ebisu Haruna, Mukaiyama Minagi, Hatanaka Taisei, Chinen Takumi, Takao Daisuke, Nagumo Yoko, Sakakura Akira, Hayakawa Ichiro, Usui Takeo	4. 巻 11
2. 論文標題 Structure optimization of gatastatin for the development of α -tubulin-specific inhibitor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.9b00526	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 Hayakawa Ichiro, Nagayasu Anna, Sakakura Akira	4. 巻 84
2. 論文標題 Toward the Synthesis of SB-203207: Construction of Four Contiguous Nitrogen-Containing Stereogenic Centers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15614 ~ 15623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02627	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 Hayakawa Ichiro, Nagatani Ryosuke, Ikeda Masaki, Yoo Dong-eun, Saito Keita, Kigoshi Hideo, Sakakura Akira	4. 巻 21
2. 論文標題 Toward the Synthesis of Yuzurimine-Type Alkaloids: Stereoselective Construction of the Heterocyclic Portions of Deoxyyuzurimine and Macrodaphnine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6337 ~ 6341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02232	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 Niwa Yutaro, Miyake Mayu, Hayakawa Ichiro, Sakakura Akira	4. 巻 55
2. 論文標題 Catalytic enantioselective Hosomi-Sakurai reaction of α -ketoesters promoted by chiral copper(II) complexes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 3923 ~ 3926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC01159E	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 Hayakawa Ichiro, Shioda Shuya, Chinen Takumi, Usui Takeo, Kigoshi Hideo	4. 巻 99
2. 論文標題 Structure-Activity Relationship Study of Gatastatin Based on the Topliss Tree Approach	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 238 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)16	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 Ohyoshi Takayuki, Takano Atsuhiko, Namiki Mayu, Ogura Tomotaka, Miyazaki Yuto, Ebihara Yuta, Takeno Koichi, Hayakawa Ichiro, Kigoshi Hideo	4. 巻 54
2. 論文標題 Development of a novel inducer of protein-protein interactions based on aplyronine A	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9537 ~ 9540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC04613A	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 Hayakawa, Ichiro, Saito Keita, Matsumoto Sachiko, Kobayashi Shinichi, Taniguchi Ayaka, Kobayashi Kenichi, Fujii Yusuke, Kaneko Takahiro, Kigoshi Hideo	4. 巻 15
2. 論文標題 Second-generation Total Synthesis of Aplyronine A Featuring Ni/Cr-Mediated Coupling Reaction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 124 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 101039/C60B02241C	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 Hayakawa Ichiro, Okamura Masami, Suzuki Kazuaki, Shimanuki Mami, Kimura Kizuku, Yamada Takuya, Ohyoshi Takayuki, Kigoshi Hideo	4. 巻 49
2. 論文標題 Total Synthesis of Biselide A, A Cytotoxic Macrolide of Marine Origin	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 2958 ~ 2970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1588169	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 Onda Kai, Hayakawa Ichiro, Sakakura Akira	4. 巻 28
2. 論文標題 Reinvestigation of the Biomimetic Cyclization of 3,5-Diketo Esters: Application to the Total Synthesis of Cyercene A, an -Methoxy- -Pyrone-Containing Polypropionate	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1596 ~ 1600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1588795	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 Semenova Irina, Gupta Dipika, Usui Takeo, Hayakawa Ichiro, Cowan Ann, Rodionov Vladimir	4. 巻 28
2. 論文標題 Stimulation of Microtubule-based Transport by Nucleation of Microtubules on Pigment Granules	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Biol. Cell.	6. 最初と最後の頁 1418 ~ 1425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E16-08-0571	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 Hayakawa Ichiro, Suzuki Kazuaki, Okamura Masami, Funakubo Shota, Onozaki Yuto, Kawamura Dai, Ohyoshi Takayuki, Kigoshi Hideo	4. 巻 19
2. 論文標題 Total Synthesis of Biselide E, a Marine Polyketide	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 5713 ~ 5716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b03009	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 Hayakawa Ichiro, Yamanaka Yuji, Mitsudo Koichi, Ota Hiromi, Sakakura Akira	4. 巻 94
2. 論文標題 Regioselective DMAD-Insertion Reaction of Silyl Dienol Ether of -Pyrone Under Catalyst- And Heating-free Conditions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 2299 ~ 2306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-17-13820	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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高西潤・榎谷貴洋・恒松雄太・磯谷智輝・早川一郎・坂倉彰・渡辺賢二
2. 発表標題 キノコ形成促進物質coprinoferrinの担子菌における普遍性証明と生合成解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松丸直睦・早川一郎・坂倉彰
2. 発表標題 テルペンドールEの連続不斉第四級炭素の合成研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 磯谷智輝・早川一郎・恒松雄太・高西潤・浅井しほり・渡辺賢二・坂倉彰
2. 発表標題 シデロフォアトリペプチド コプリノフェリンの合成と生物活性
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 早川一郎
2. 発表標題 多様な立体・骨格を有する人工類縁体合成を指向した天然物合成戦略
3. 学会等名 神奈川大学上村大輔特別招聘教授を囲む会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川一郎
2. 発表標題 人とは一味違うオレ流天然物合成
3. 学会等名 日本化学会秋季事業 第9回CSJ化学フェスタ2019 テーマ企画シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅麻由・重森圭介・早川一郎・坂倉彰
2. 発表標題 キラル銅(II)触媒を用いた α -ケトエステルの直截的な不斉Mannich反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会(2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永易杏菜・早川一郎・坂倉彰
2. 発表標題 アルテミシジン類のシクロペンタン部分の立体選択的合成研究
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会(2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川一郎・長谷亮介・池田将規・坂倉彰
2. 発表標題 ユズリミン類の複素環部分の立体選択的合成研究
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会(2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新谷佳菜・恵比須春菜・畑中大成・坂倉彰・早川一郎・南雲陽子・臼井健郎
2. 発表標題 -チューブリン特異的阻害剤gatastatin類緑化合物の構造活性相関検討
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川一郎・永易杏菜・坂倉彰
2. 発表標題 アルテミシジン類のシクロペンタン部の立体選択的合成研究
3. 学会等名 第116回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新谷佳菜・恵比須春菜・畑中大成・坂倉彰・早川一郎・南雲陽子・臼井健郎
2. 発表標題 -チューブリン特異的阻害剤gatastatin類緑化合物の構造活性相関検討
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永易杏菜・早川一郎・坂倉彰
2. 発表標題 アルテミシジン類の合成研究
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会(2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中重雄一・吉信拓哉・早川一郎・坂倉彰
2. 発表標題 ユズリミン類の炭素骨格の合成研究
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会(2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中野陽一郎・早川一郎・坂倉彰
2. 発表標題 N-アセチルコルヒノールの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会(2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂倉彰・藤井裕大・中尾亮太・早川一郎・溝口玄樹
2. 発表標題 キラルなプレnstेटド酸触媒を用いた 3-ニトロクマリンの不斉 Diels-Alder 反応と速度論的光学分割
3. 学会等名 第 11 回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高野敦弘・並木真悠・宮崎悠斗・小倉寛敬・大好孝幸・早川一郎・木越英夫
2. 発表標題 天然物のハイブリッド化によるAplyronine Aの構造活性相関研究
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 早川一郎・池田将規・新井田恵介・中重雄一・永易杏菜・野村紗希・齊藤啓太・木越英夫・坂倉彰
2. 発表標題 ユズリハアルカロイド・ユズリミン類の合成研究
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 早川一郎・畑中大成・塩田秀也・知念拓実・恵比寿春菜・白井健郎・木越英夫・坂倉彰
2. 発表標題 ガスタチンをリード化合物とした -チューブリン特異的阻害剤の開発研究
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 恵比須春菜・早川一郎・木越英夫・白井 健郎
2. 発表標題 薬剤共処理による -チューブリン特異的阻害剤 gatastatinの細胞毒性増強
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部2017年度大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 -チューブリン阻害剤	発明者 白井健郎, 早川一郎, 畑中大成, 坂倉彰	権利者 筑波大学
産業財産権の種類、番号 特許、2018-143346	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<http://www.cc.okayama-u.ac.jp/~sakakura/bioorgchem/member/hayakawa.html>
 研究内容
<http://www.cc.okayama-u.ac.jp/~sakakura/laboratory/index.html>
 研究業績
<http://www.cc.okayama-u.ac.jp/~sakakura/member/hayakawa.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
連携研究者	臼井 健郎 (Usui Takeo) (60281648)	筑波大学・生命環境系・教授 (12102)	