

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02583

研究課題名(和文) 希少熱帯資源から新規創薬リードへの展開

研究課題名(英文) Development of novel drug leads based on rare tropical resources

研究代表者

後藤 享子 (Goto, Kyoko)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：50180245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：植物化学的な精査が行われていない熱帯雨林産植物8種より、ユニークな化学構造を含む50種以上の新規天然物を単離精製し、それらの化学構造を決定した。さらに、有望な抗腫瘍活性が認められた天然物5種については、全合成ルートの開発、誘導体合成による構造活性相関研究、作用機序の解明の一連の研究を行い、それぞれについて創薬シードとしての可能性を提示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

熱帯雨林は生物多様性に富むことが知られ、生息する植物からこれまでに多くの医薬品が誕生してきた。アメリカ国立がん研究所NCIが所有する、抗腫瘍活性を有し且つ未解析の熱帯雨林産植物エキスから単離した新規天然物、ならびに合成を通して得られた生物活性天然物誘導体は、構造多様性に富む化合物ライブラリーの拡充につながり、がんや新型感染症等に対する将来の創薬研究への寄与が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Over 50 novel natural products were isolated from phytochemically untouched rainforest plants, elucidated their chemical structure, and evaluated for antiproliferative activity against tumor cell lines. The synthetic routs of bioactive natural products were developed, and various derivatives were synthesized. The structure-activity relationships and their mechanisms of action of bioactive derivatives were also investigated.

研究分野：天然物化学

キーワード：熱帯雨林産植物 生物活性天然物

1. 研究開始当初の背景

宿主特有の酵素反応によって生成される天然物は、他種に対して様々な生物活性を示し、時には人の疾病治療や健康増進に大きく寄与する。構造的にも、薬理作用的にも多様性に富む天然物は医薬品の起源であり、事実、現在臨床で使用されている抗がん剤の約 65%、小分子製剤に限れば約 84%が天然物由来である。天然物から得られた膨大な英知は創薬に重要な役割を果たしてきた。植物からの医薬品探索の歴史は古いが、驚くことに高等植物の中で植物化学的に精査されているのは僅か 15%程度であるとも言われている。さらに生物多様性に富む熱帯林には、今なお未解析の希少植物が数多く存在する。故に調査対象を厳選することにより、独特な基本骨格や未知の生理活性を有する天然物が発見される可能性は大いにある。しかしながら近年、森林破壊と気候変動により熱帯林の消滅が危惧されている。以上の背景は、熱帯林産の植物からの医薬品探索を早急に進めるべきであることを示唆している。アメリカ国立がん研究所(NCI)には、全世界から集められた約 8 万種の植物エキスが保管されているが、20 µg/mL で抗腫瘍活性を示すものは約 3 千種、その内 70%が熱帯林産であったと報告されている。このことは、熱帯林産の植物には未知の可能性があることを強く支持している。

一方、がんは我が国の死因の第一位であり、生涯罹患率も約 50%と非常に高い。中でも乳がんは、罹患率、死亡率ともに一貫して年々増加の傾向を示している。腫瘍抑制性遺伝子、BRCA1 や BRCA2 のヘテロ変異を遺伝的に持つ女性の罹患率は 60-90%であり若年 (20-30 代) で発症する可能性が高く、高い確率で悪性度の高いトリプルネガティブ乳がん (TNBC) となる。遺伝性であり遺伝子診断が可能なることから、変異を持つ女性は発がん前に両乳房と卵巣の切除術を選択する可能性がある。p53 遺伝子突然変異が見られる Li-Fraumeni 症候群もまた同様で、全乳がん患者の約 5%がこの症候群である。従って、BRCA や p53 遺伝子の変異が関わる乳がんと転移性乳がんを克服できる抗がん剤の開発は特に重要である。また、化学療法における大きな障害である正常細胞への毒性とがん多剤耐性化も解決すべき課題である。

2. 研究の目的

次世代の抗がん剤候補を希少熱帯林産植物に含まれる天然物から見出し、それらの生物活性を化学的手法で極限まで誘導した化合物を創成する統合的創薬化学研究を行った。これにより、これまで見出されていなかった生物活性創薬リード化合物の発見を目的とした。米国立がん研究所 (NCI) に未解析のまま保存されている、強力な抗腫瘍作用を持つ熱帯林植物抽出液を本研究の基盤とし、化学構造並びに生物活性が新規な活性本体の単離、構造決定を行った。得られた有望な天然物については、創薬化学的展開、すなわち化学合成・修飾による有効性の向上、構造活性相関研究、生理活性機序解析へと繋げた。並行して、既に独自に単離した新規熱帯林産天然物の内、主として転移性乳がんを標的とした抗がん剤候補となるリード化合物については、さらなる改良に向けて全合成ルートの開発を行い、創薬化学的に展開を行った。これらを通して、新規創薬リードの発見につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 熱帯林植物抽出液から新規生物活性・天然物の単離と構造決定

NCI より供与される熱帯林植物の未解析粗抽出液は、100 属以上 1700 種類ほどある。これまでに解析報告例がないか、あるいは限られているもの、さらには植物によっては今後入手不可能な貴重なものも多く含まれている。その中から、特に乳がん細胞に対する抗腫瘍活性の強い化合物を 7 つ優先的に選択した。それらを申請者のもとで再び試験を行い、特に乳がん細胞に顕著な活性を示すものに厳選した結果、絶滅危惧種であるミズキ科 *Alangium longiflorum* (N033539)、クスノキ科 *Cryptocarya laevigata* (N025439)、ハスノハギリ科 *Hernandia peltata* (N053499) を含め、センダン科、フクギ科植物 (N133535, N02577) の計 5 種を研究対象とした。さらに、独自に採取したインドネシア産イラクサ科およびフトモモ科植物の 2 種についても植物化学的精査を行った。解析は、最低 5 種類のがん細胞株により構成されるがん細胞パネルに対する選択性および抗腫瘍活性を指標に、LH20、HP20、シリカゲル等各種担体を使用したカラムクロマトグラフィー、HPLC 等を駆使して精製し、構造的に未知の活性本体を優先的に単離した。精製した化合物は、それぞれ HRMS により分子量・化学式の情報を得たのち、各種 1D、2D-NMR を駆使し、必要に応じて計算化学や合成化学も導入し、絶対立体構造を含めてその構造を決定した。

(2) リード化合物の全合成・化学的修飾による最適化・構造活性相関研究・作用機序の解析

研究開始当初に手元にあったリード化合物ならびに本研究期間中に新たに見出した生物活性天然物から、①プロモノルエレモフィラン PC-A、②スピロ [3.5] ノナン骨格を有するメロテルペノイド *Cryptolaevilactone* 類、③キノロンアルカロイド *Waltherione* 類、④プレニルアセトフェノンダイマー *Acrotrifoliolane A* の初の全合成ルートの開発を行い、化学的修飾による最適化・構造活性相関研究・作用機序の解析へと繋げた。主として効果的な治療法がない TNBC に対しての選択的細胞増殖抑制効果を検証することにより、TNBC に選択的かつ有効なシードの探索を優先した。⑤アビエタン型ジテルペン *Parviflorone* 類では、その誘導体が TNBC 選択的に抗腫瘍活性を示すことを見出したことから、作用機序の解析を行った。さらに⑥天然物骨格から、より有効な分裂期阻害による細胞増殖抑制効果を引き出すこと、ならびにケミカルスペースの拡

充を目的に、ベンゾチオフェン (BT) 環を様々なフラボノイドならびにリグナンに導入した誘導体をデザイン・合成し、環構造の変換と置換基効果の検証とともに構造活性相関、作用機序の解明を行った。

4. 研究成果

(1) 熱帯林植物抽出液から新規生物活性・天然物の単離と構造決定

NCI 植物抽出液 *A. Longiflorum* (N033539)、*C. Laevigata* (N025439)、*H. peltata* (N053499) からは、それぞれ新規 3 種/既知 14 種、新規 14 種、新規 7 種/既知 12 種を単離し、国際学術誌に報告した。すなわち、*A. Longiflorum* (N033539) から単離された新規アルカロイド二量体は、NCI-60 パネルスクリーニングにおいて、多剤耐性ががんを除くほとんどのがん細胞を半抑制濃度サブマイクロモル程度での増殖阻害活性を示した (*J Nat Prod*, **2018**, *81*, 1884)。*C. Laevigata* (N025439) から単離した新規化合物のうち 12 種は、スピロ[3.5]ノナンと 6 つの不斉炭素を含むこれまでにない珍しい骨格を有するメロテルペノイドラクトン類であった (*Org Lett*, **2018**, *20*, 2282; *J Nat Prod*, **2019**, *82*, 2368)。残念ながら、10 g 弱という限られた粗抽出液からの精製のため、単離量が非常に少なく生物活性評価は行えていない。*H. peltata* (N053499) からはブテノリド、リグナンが新規に単離された。顕著ながん細胞増殖抑制効果は認められなかったが、単離物から生合成経路の考察を行った (*Molecules*, **2019**, *24*, 4005)。学術論文に報告済みの上記 3 種の他、センダン科植物 (N133535) についても解析が終了したところで、14 種の新規テルペノイドを含む全 51 種の天然物の単離・構造決定に成功した。十分量得られた単離物についてがん細胞増殖抑制効果を検証し、これらの結果を近日中にまとめ国際学術誌に投稿予定である。フクギ科植物 (N02577) では、現在までに新規ビスフェノールを単離しているが、さらなる単離と構造解析を続行中である。インドネシア産イラクサ科、フトモモ科の精製は現在続行中であるが、特に後者の植物エキスからはこれまでにない珍しい骨格を有するテルペノイドが単離されており、詳細な解析を進めているところである。

(2) リード化合物の全合成・化学的修飾による最適化・構造活性相関研究・作用機序の解析

① PC-A: 本化合物は臭素含有培地による植物共生菌培養液から疑似天然物として単離・同定され、TNBC 選択的ながん細胞増殖を抑制する生物活性を有するが、全合成の報告例はない。(R)-Carvone を出発原料として不斉全合成に取り掛かり、本研究期間中に合成ルートの確立に成功した。いくつかの誘導体合成とその構造活性相関研究により、ブロモ基の存在が活性、選択性ともに重要な役割を果たしていることが示唆された。これらの研究成果については、日本薬学会第 142 年会、第 141 年会にて発表、現在国際学術論文誌への投稿準備中である。

② Cryptolaevilactone 類: *C. Laevigata* (N025439) から単離されたユニークなスピロ[3.5]ノナン骨格を有する化合物であるが、上述のように生物活性評価を行えておらず、全合成に着手した。6 つの不斉炭素を有しており、これらを全てコントロールしながらの合成は困難と考え、まず一部を単純化したモデル化合物を想定し、その合成ルートの確立に成功した。本研究成果については、アメリカ化学会主催の国際学会 258th ACS National Meeting を初め、日本薬学会第 139-141 年会、第 47 回反応と合成の進歩シンポジウムにて発表するとともに、国際学術論文誌への投稿準備中である。

③ Waltherione 類: インドネシア産 *Melochia umbellata* から新規 paliasanines A-E と共に単離された既知類縁体 Waltherione A が、がん細胞種選択的にその増殖を抑制したことから、全合成に着手した。その結果、1-ベンゾスベロンを出発原料とした初の不斉全合成に成功した。本研究成果は第 50 回複素環化学討論会にて発表し、さらなる誘導体合成による構造活性相関研究を進めており、国際学術誌投稿に向けた執筆を行っている。

④ Acrotrifoliolane A: 本研究課題申請前に NCI 植物エキス *Acronychia trifoliolata* (N089419) より単離・報告した天然物で、2 つのプレニルアセトフェノンがピラン環を介して結合した希有な構造を有するが、こちらも単離量の少なから生物活性評価を行えていない。全合成に着手し、低収率ながら 3 環性の基本骨格の合成まで達成している。引き続き全合成に向けた詳細な検討を行っているところである。研究成果を日本化学会 102 年会、日本薬学会 139 年会にて報告した。

⑤ アビエタン型ジテルペン Parviflorone 類 (PFs): 本研究期間に PF 類の全合成に成功し、新たに TNBC 選択的ながん細胞増殖抑制効果を示す PF 誘導体を見出した (*Org Lett*, **2018**, *20*, 628; *J Org Chem*, **2019**, *84*, 3239)。本誘導体を用い、FG-beads でラベル化後、独自のサブトラクション法を適応することにより、TNBC 細胞抽出液から特異的にアフィニティー精製された 2 種のタンパク質が標的である可能性が示唆された。現在、これらの PF 誘導体への結合強度およびタンパク質の活性制御解析、および TNBC 選択的増殖活性化への関与を検証している。

⑥ ベンゾチオフェニル (BT) 化天然物誘導体: BT を様々なフラボノイドやリグナン骨格に導入した誘導体を合成し、がん細胞増殖抑制効果を検証した。その結果、オーロン以外のフラボノイドについて、BT 環置換により分裂期細胞に選択的に作用する顕著ながん細胞増殖抑制効果を引き出すことが可能であることを明らかにした。またベンゾフランリグナンを BT-リグナンに変換することによる有効性についても検証することができた。有望な活性が見られた化合物については、フローサイトメトリー・免疫細胞染色等によりその作用機序を解明した。これらの成果は、以下の国際学術誌 3 誌、*Eur J Med Chem*, **2021**, *222*, 113578; *J Org Chem*, **2021**, *86*, 7092; *ACS Omega*, **2021**, *6*, 4842 に掲載された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 17件 / うちオープンアクセス 3件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Hirazawa S, Saito Y, Sagano M, Goto M, Nakagawa-Goto K. | 4. 巻 85 |
| 2. 論文標題 Chemical space expansion of flavonoids: Induction of mitotic inhibition by replacing ring-B with a 10 ⁻ electron system, benzo[b]thiophene | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 J. Nat. Prod. | 6. 最初と最後の頁 136-147 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.1c00867 | 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 Rahim A, Saito Y, Miyake K, Goto M, Nakagawa-Goto K. | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 Novel Seco-phenanthroquinolizidine Alkaloids from Indonesian Boehmeria virgata | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Phytochem. Lett. | 6. 最初と最後の頁 132-136 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phytol.2021.08.003 | 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 Saito Y, Yoshida N, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 50 |
| 2. 論文標題 Boroxazolidone formation under physiological conditions toward chemical modification of biomolecules | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Chem. Lett. | 6. 最初と最後の頁 1695-1698 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210352 | 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 Saito Y, Mizokami A, Izumi K, Naito R, Goto M, Nakagawa-Goto K. | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 -Trifluoromethyl Chalcones as Potent Anticancer Agents for Androgen Receptor-Independent Prostate Cancer | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Molecules | 6. 最初と最後の頁 2812-2825 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26092812 | 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 該当する |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Saito Y, Taniguchi Y, Hirazawa S, Miura Y, Tsurimoto H, Nakayoshi T, Oda A, Hamel E, Yamashita K, Goto M, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 222 |
| 2. 論文標題 Effects of substituent pattern on the intracellular target of antiproliferative benzo[b]thiophenyl chromone derivatives | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Eur. J. Med. Chem. | 6. 最初と最後の頁 113578 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2021.113578 | 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 Saito Y, Kobayashi Y, Yoshida N, Goto M, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 86 |
| 2. 論文標題 Synthesis of Thio-lignane Analogue, Bioequivalent Salvinal without Unfavored Aldehyde | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J. Org. Chem. | 6. 最初と最後の頁 7092-7106 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c00348 | 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 Yamashita M, Saito Y, Rahim A, Fukuyoshi S, Miyake K, Goto M, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 Novel Furoquinolinones from an Indonesian Plant, Lunasia amara | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Tetrahedron Lett. | 6. 最初と最後の頁 151861 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2020.151861 | 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 Miura Y, Saito Y, Goto M, Nakagawa-Goto K. | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 First Total Synthesis of a Pavine Alkaloid, (±)-Neocaryachine, and its Optical Resolution | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull. | 6. 最初と最後の頁 899-902 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00370 | 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 Sonehara J, Tamai T, Isawa H, Hotei Y, Kasai K, Kikuchi N, Ishikawa T, Kobayashi M, Ozawa T, Suzuki R, Kobayashi M, Aina T, Nishimura M, Saito Y, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Development of an efficient scale-up synthesis for 3-adrenergic receptor agonist, ritobegron ethyl hydrochloride | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Org. Proc. Res. Dev | 6. 最初と最後の頁 1675-1682 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.0c00278 | 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 Rahim A, Saito Y, Fukuyoshi S, Miyake K, Goto M, Chen CH, Alam G, Lee KH, Nakagawa-Goto K. | 4. 巻 83 |
| 2. 論文標題 Palasanes A-E, 3,4-Methylenedioxyquinoline Alkaloids Fused with a Phenyl-14-oxabicyclo[3.2.1]octane Unit from <i>Melochia umbellata</i> var. <i>deglabrata</i> | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J. Nat. Prod. | 6. 最初と最後の頁 2931-2939 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.0c00454 | 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 Saito Y, Mizokami M, Maeda S, Takahashi K, Izumi K, Goto M, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Bicyclic Chalcones as Mitotic Inhibitors for Overcoming Androgen Receptor-Independent and Multidrug Resistant Prostate Cancer | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ACS Omega | 6. 最初と最後の頁 4842-4849 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c05822 | 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 Miyagishi S, Saito Y, Goto M, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Anti-proliferative and chemosensitizing effects of diarylheptanoids on human tumor cell lines | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 ACS Omega | 6. 最初と最後の頁 2053-2062 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.8b03215 | 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 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Miyajima Y, Takeya M, Saito Y, Goto M, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 84 |
| 2. 論文標題 Synthesis of 4-epi-parviflorons A, C and E: Structure-activity relationship study of antiproliferative abietane derivatives | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Org Chem | 6. 最初と最後の頁 3239-3248 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b02832 | 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 Tsurumi F, Miura Y, Nakano M, Saito Y, Fukuyoshi S, Newman DJ, O'Keefe BR, Lee KH, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 82 |
| 2. 論文標題 Spiro[3.5]nonenyl meroterpenoid lactones, cryptolaevilactones G-L, an ionone derivative and total synthesis of cryptolaevilactone M from <i>Cryptocarya laevigata</i> | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Nat Prod | 6. 最初と最後の頁 2368-2378 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.8b00732 | 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 Miyake K, Morita C, Suzuki A, Matsushita N, Saito Y, Goto M, Newman DJ, O'Keefe BR, Lee KH, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 82 |
| 2. 論文標題 Prenylated acetophloroglucinol dimers from <i>Acronychia trifoliolata</i> : Structure elucidation and total synthesis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Nat Prod | 6. 最初と最後の頁 2852-2858 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.9b00596 | 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 Aimaiti S, Saito Y, Fukuyoshi S, Goto M, Miyake K, Newman DJ, O'Keefe BR, Lee KH, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Isolation, Structure Elucidation, and Antiproliferative Activity of Butanolides and Lignan Glycosides from the Fruit of <i>Hernandia nymphaeifolia</i> | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Molecules | 6. 最初と最後の頁 4005-4021 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24214005 | 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 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Takeuchi M, Saito Y, Goto M, Miyake K, Newman DJ, O' Keefe BR, Lee KH, Nakagawa-Goto K. | 4. 巻 81 |
| 2. 論文標題 Antiproliferative alkaloids from <i>Alangium longiflorum</i> , an endangered tropical plant species | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Nat Prod | 6. 最初と最後の頁 1884-1891 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.8b00411 | 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 Saito Y, Mizokami A, Tsurimoto H, Izumi K, Goto M, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 157 |
| 2. 論文標題 5'-Chloro-2,2'-dihydroxychalcone and Related Flavanoids as Treatments for Prostate Cancer | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Eur J Med Chem | 6. 最初と最後の頁 1143-1152 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2018.08.069 | 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 Tsurumi F, Miura Y, Saito Y, Miyake K, Fujie T, Newman DJ, O' Keefe BR, Lee KH, Nakagawa-Goto K | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Secondary metabolites, monoterpene-polyketides containing a spiro[3.5]nonane from <i>Cryptocarya laevigata</i> | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Org Lett | 6. 最初と最後の頁 2282-2286 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b00624 | 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34件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 新田夕莉, 松下夏子, 斎藤洋平, 後藤 (中川) 享子 |
| 2. 発表標題 プレニルアセトフェノン二量体、アクトリフォリオラン Aの合成研究 |
| 3. 学会等名 日本化学会102年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田部井透矢, 後藤(中川)享子, 斎藤洋平 |
| 2. 発表標題 ジアリールポリリン酸を利用した標的タンパク質同定法の開発 |
| 3. 学会等名 日本化学会102年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 賈旦夏阿木提, 斎藤 洋平, 三宅克典, David J. Newman, Barry O'Keefe, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 熱帯雨林産植物Trichilia rubescensの成分探索と生理活性評価 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中山わかな, 前田 紗弥加, 佐賀野 桃子, 斎藤 洋平, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 抗トリプルネガティブ乳がんを志向したノルエレモフィラン誘導体の合成と構造活性相関研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 Drug discovery and development based on natural products, |
| 3. 学会等名 1st Makassar International Conference in Pharmaceutical Sciences (招待講演)(国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yui Miyajima, Yohei Saito, Munehisa Takeya, Masuo Goto, Kyoko Nakagawa-Goto, |
| 2. 発表標題 Structure-Activity Relationship Study of Antiproliferative Abietane Diterpenes: Syntheses of 4-epi- Parviflorons and its Derivatives |
| 3. 学会等名 258th ACS National Meeting & Exposition (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuta Miura, Yohei Saito, Kyoko Nakagawa-Goto |
| 2. 発表標題 Total Synthesis of Unique Monoterpene-Polyketides, Cryptolaevilactones, from <i>Cryptocarya laevigata</i> |
| 3. 学会等名 258th ACS National Meeting & Exposition (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中山わかな, 前田 紗弥加, 佐賀野 桃子, 齋藤 洋平, 後藤(中川) 享子 |
| 2. 発表標題 抗トリプルネガティブ乳がんを志向したノルエレモフィラン誘導体の合成と構造活性相関研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 賈旦夏阿木提, 齋藤 洋平, 三宅克典, David J. Newman, Barry O'Keefe, 後藤(中川) 享子 |
| 2. 発表標題 熱帯雨林産植物 <i>Trichilia rubescens</i> の成分探索と生理活性評価 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田部井透矢, 後藤(中川)享子, 斎藤洋平 |
| 2. 発表標題 ジアリールポリリン酸を利用した標的タンパク質同定法の開発 |
| 3. 学会等名 日本化学会102年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 新田夕莉, 松下夏子, 斎藤洋平, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 プレニルアセトフェノン二量体、アクロトリフオリオラン Aの合成研究 |
| 3. 学会等名 日本化学会102年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 下井涼介, 三浦悠太, 斎藤洋平, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 抗腫瘍活性キノロンアルカロイドWaltherione A の全合成 |
| 3. 学会等名 第50回複素環化学討論会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 三浦悠太, 斎藤洋平, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 スピロ[3.5]ノナン骨格含有天然物Cryptolaevilactone類モデル化合物の合成研究 |
| 3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 Drug discovery and development based on natural products |
| 3. 学会等名 1st Makassar International Conference in Pharmaceutical Sciences (招待講演)(国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 三浦悠太, 齋藤洋平, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 スピロ[3.5]ノナン骨格含有メロテルペノイドCryptolaevi lactone類の全合成研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 前田 紗弥加, 佐賀野 桃子, 齋藤 洋平, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 トリプルネガティブ乳がん選択的な細胞増殖抑制効果をもつエレモフィラン型セスキテルペンPC-Aの合成 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 齋藤 洋平, 溝上 敦, 泉 浩二, 内藤 伶奈人, 後藤 益生, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 勢抵抗性前立腺がんにも有効なカルコン誘導体の創出と標的タンパク質の探索 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 薬用生理活性天然物の単離精製・合成・メディシナルケミストリーへの展開 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会(招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 三浦悠太, 斎藤洋平, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 モノテルペン - ポリケチドCryptolaevi lactone類の合成研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 前田 紗弥加, 佐賀野 桃子, 斎藤 洋平, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 プロモエレモフィランPC-Aの全合成と抗トリプルネガティブ乳がん選択性における構造活性相関研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 斎藤 洋平, 溝上 敦, 泉 浩二, 内藤 伶奈人, 後藤 益生, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 再燃前立腺がんの有効な 置換フェニルスチリルケトン誘導体の創出と作用機序に関する研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 齋藤洋平, 吉田菜々美, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 生体分子の化学修飾を志向した温和な条件におけるポロキサゾリドン形成 |
| 3. 学会等名 日本化学会第101春季年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 吉田奈々美, 小林由希子, 齋藤洋平, 後藤益生, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 Thio-salvinal 誘導体群の合成, がん細胞増殖抑制効果と構造活性相関研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 坂田耕一, 齋藤洋平, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 トリプルネガティブ乳がん選択的に増殖抑制活性を示す天然物誘導体プロープの設計と合成 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 三浦悠太, 齋藤洋平, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 Cryptocarya laevigata由来モノテルペン-ポリケチドcryptolaevilactones A-Fの合成 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 松下夏子, 森田千尋, 斎藤洋平, 後藤益生, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 Acronychia trifoliolata 由来の新規アセトフェノンダイマー類の合成とがん細胞増殖抑制効果 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 斎藤 洋平, 小林 佑希子, 後藤 益生, 後藤(中川) 享子 |
| 2. 発表標題 生理活性フラボノイドTEDB-TBのアミノ誘導体合成と活性評価 |
| 3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第 13回年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 佐賀野桃子, 斎藤洋平, 後藤益生, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 エレモフィラン型セスキテルペンPC-Aの合成とトリプルネガティブ乳がん細胞選択的増殖抑制評価 |
| 3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 宮岸佐衣, 斎藤洋平, 後藤益生, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 ジアリールヘプタノイド誘導体のがん化学療法増感効果 |
| 3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 平澤幸香 , 谷口由花子, 佐賀野桃子, 斎藤洋平, 後藤益生, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 各種ベンゾチオフェンフラボノイド誘導体の合成とがん細胞増殖抑制効果 |
| 3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 吉田奈々美, 小林由希子, 斎藤洋平, 後藤益生, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 Thio-salvinal 誘導体群の合成, がん細胞増殖抑制効果と構造活性相関研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 坂田耕一, 斎藤洋平, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 トリプルネガティブ乳がん選択的に増殖抑制活性を示す天然物誘導体プロープの設計と合成 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 三浦悠太, 斎藤洋平, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 Cryptocarya laevigata由来モノテルペン-ポリケチドcryptolaevilactones A-Fの合成 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 松下夏子, 森田千尋, 斎藤洋平, 後藤益生, 後藤(中川)享子 |
| 2. 発表標題 Acronychia trifoliolata 由来の新規アセトフェノンダイマー類の合成とがん細胞増殖抑制効果 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 | 三宅 克典 (Miyake Katsunori) (20597687) | 東京薬科大学・薬学部・講師 (32659) | |
| 研究分担者 | 斎藤 洋平 (Saito Yohei) (90723825) | 金沢大学・先進予防医学研究センター・助教 (13301) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 | | | |
|---------|------------|------------|--------|--|
| | | | | |
| 米国 | ノースカロライナ大学 | 国立がん研究所 | デューク大学 | |
| インドネシア | ハサヌディン大学 | | | |
| 米国 | 米国国立がん研究所 | ノースカロライナ大学 | | |