

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06732

研究課題名(和文)成人T細胞白血病治療薬を目指した新規天然有機化合物の探索と生物学的特性の解析

研究課題名(英文)The search of the new natural organic compounds and analysis of their biochemical characters for development of the therapeutic drug against adult T-cell leukemia.

研究代表者

濱田 季之(Hamada, Toshiyuki)

鹿児島大学・理工学域理学系・准教授

研究者番号：40321799

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：難治性疾患のひとつである成人T細胞白血病(ATL)の治療のために、これまでの抗がん剤と異なる作用メカニズムで、かつ薬剤耐性を克服しうる新規抗がん剤の開発が求められている。我々が開発した新規抗がん剤候補化合物ヒプトシドの探索過程で用いた手法を用いて、国内産およびマレーシア産の水圏生物や植物の中からATLに対する新規リード化合物を探索した。

その結果、ヒプトシドとは異なる炭素骨格を有する41種の抗ATL化合物を単離し、主に核磁気共鳴(NMR)分光法を用いて化学構造を明らかにした。そのうち、8種類が新規化合物であり、今後、構造活性相関研究や作用機序を明らかにしていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ATLは国内のみでなく、東南アジア、北米、中南米、オセアニア、アフリカにも感染者が分布しており、患者数は依然として増え続けている。一方、この難病に対する治療法の開発は、最近になって日本で本腰を入れて研究が進められているが、国外ではほとんど進んでいない。

本研究によって、ATLのみならず、多くの癌の治療方法が改善されること、また、多剤耐性を克服しうる多くの薬剤が開発されることを期待する。

研究成果の概要(英文)：The search of the new natural organic compounds and analysis of their biochemical characters for development of the therapeutic drug against adult T-cell leukemia. For treatment of adult T cell leukemia (ATL) that is one of the intractable diseases, the development of the newly anticancer agents which have unique action mechanism are demanded. Using the technique that we used by a search process of newly anticancer agent candidate compound hyptoside, we searched for a new lead compound for ATL from marine organisms and plants in Japan and Malaysia.

As a result, we isolated 41 kinds of anti-ATL compounds having carbon skeleton unlike hyptoside and determined their chemical structure using nuclear magnetic resonance (NMR) techniques mainly. Among them, eight compounds are new and will try to do the structure active relationship study and clarify their action mechanism in future soon.

研究分野：天然物有機化学

キーワード：成人T細胞白血病 抗がん剤 植物 海綿 海藻 ソフトコーラル

1. 研究開始当初の背景

難治性の白血病の一種、ATL (成人 T 細胞白血病: Adult T-cell leukemia) は、白血球中の T 細胞に HTLV-1 (human T-cell Leukemia virus type 1) というウイルスが感染して発症する血液のガンである¹⁾。2014~2015 年において、HTLV-1 感染者は全国に約 71.6~82 万人と推定され²⁾、患者の多くは九州・沖縄地方に偏在している³⁾。発症すると皮膚の発疹やリンパ節の腫脹、高カルシウム血症が起きる。また、強い免疫不全が起こることにより、日和見感染症を高頻度に合併する¹⁾。発症率は感染者数の 5% と低いが、現在において ATL に有用な治療薬がないため、寛解する確率が低い。ATL に対する治療は、化学療法、特異抗体療法、幹細胞移植療法などが開発されてきた。化学療法において、特に急性型やリンパ腫型の ATL 治療は、エトポシド (etoposide) やソブゾキサン (sobuzoxane) のように単剤で用いられる方法もあるが、LSG15 療法、EPOCH 療法、CHOP 療法といった複数の抗がん剤やホルモンを組み合わせた治療が一般的である。しかしながら、これらの化学療法は一部の病型で成功例が出ているものの、本疾患のほとんどの患者にとっては福音となっていない。また、さらに ATL は容易に再発し、薬剤耐性を獲得することも多い。現在最も成功しているといわれる mLSG15 療法でも、5 年生存率は 20% 未満というのが現状である。従って、ATL の治療成績を向上させるためには、新たな機序に基づく抗がん剤の発見が急務となっている。

海洋無脊椎動物や植物は生態系ピラミッドではかなり弱い立場にありながら自ら移動することが出来ないため、過酷な自然環境に適応し存在するため、病害菌や捕食者などに対する化学的防御物質やパートナー等を誘引したり紫外線などのストレスを緩和したりする物質として「二次代謝産物」を産生し、体内に蓄積していると考えられている。それらの二次代謝産物の中には、稀有な化学構造や生物活性を有するモノが含まれており、医薬品リード化合物としての利用やドラッグデザインおよび薬剤開発研究における化学構造データベースの拡大が期待されている。天然物から得られる医薬品候補の化合物の中には、人工的に開発される医薬品化合物とは違う化学構造や機能を持っていることが多い⁴⁻⁵⁾。そのため、天然物から医薬品候補の二次代謝産物を探索することによって、未だ決定的な治療薬が開発されていない疾患や希少難治性疾患に対する新たな医薬品を提供することが出来る。

今回、我々は、南方系植物、海綿、ソフトコーラル、および海藻を探索源として、エトポシドのような単剤で用いる新規抗がん剤の開発に加え、mLSG15 などの多剤併用療法を組み合わせることで、治療成績の改善が期待される生物活性物質の開発を目指した。

2. 研究の目的

当研究室では、これまで上記の生物資源を用いて SIT 細胞 (ATL 患者由来の癌細胞) に対する細胞傷害性 (以下、抗 ATL 活性) を指標にした抗 ATL 化合物の探索研究を行ってきており、数年前には、ジャマイカのシソ科植物 *H. vertillata* から多剤耐性克服活性も示す新規抗 ATL 化合物ヒプトシドを発見した⁶⁻⁹⁾。また、我々は、マレーシア産の海洋無脊椎動物 (海綿および軟体サンゴ) に含まれる天然有機化合物の中からヒプトシドとは異なる炭素骨格を有する数種の抗 ATL 化合物を発見した¹⁰⁻¹³⁾。更なる新規抗 ATL 治療薬リード化合物を開発するために、国内、特に薩南諸島の薬用植物および海洋無脊椎動物を探索源として、これまでの抗がん剤と異なる作用機序を持っている抗 ATL 化合物を探索することを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 試料採集

薩南諸島産の水圏生物については、甌島、奄美大島、与論島などの近海でスキューバダイビングやドレッジ採集によって少量ずつ採集した。抗 ATL 活性を示す海洋生物については、単一化合物レベルでの化学構造解析が可能な量 (大体、湿重量で 500g から 1kg 程度) を採集した。また、シダ植物を主とした薬用植物については、霧島、奄美大島、西表島などに自生するものを採集した。

(2) 抗 ATL 活性物質の単離

採集した海洋生物や薬用植物については、メタノール等で抽出後、抗 ATL 活性試験を指標にして溶媒分画、フラッシュクロマトグラフィー、ゲルろ過、および逆相 HPLC (高速液体クロマトグラフィー) により目的の抗 ATL 化合物を単離した。

(3) 活性試験

投稿済論文⁸⁻⁹⁾で示した活性試験法を用いた。一次スクリーニングについては、10 $\mu\text{g/mL}$ のサンプル濃度で 50% 以上の細胞傷害性を示す画分を「活性有り」と評価した。最終的に得られた抗 ATL 化合物については IC_{50} 値を算出した。

(4) 抗 ATL 活性物質の化学構造の決定

得られた抗 ATL 活性物質の構造は、主に NMR (核磁気共鳴) 法を用いて決定した。また、

質量分析法、赤外吸収分光法、紫外吸収分光法なども NMR 法と相補的に用いることで立体化学を含めた化学構造を決定した。

4. 研究成果

(1) 植物由来の抗 ATL 化合物の探索

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センターとの共同研究において、国内産薬用植物ライブラリーとして 7,675 種の国内産薬用植物メタノール抽出物を提供していただき、その中から抗 ATL 活性を有するエキスを探索するためのスクリーニングを行った。九州大学化合物ライブラリー創薬先端研究・教育基盤センターのご協力のもと、九州大学グリーンファルマ研究所の自動分注装置 Biomek NXP や Multidrop Combi (Beckman Coulter 社) を使い、一次スクリーニングとして、サンプル濃度を 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度でシングル ($n = 1$) にて試験した。その結果、細胞生存率が 40% 以下の抽出物 252 種が得られた。その中に、数種のシダ植物が含まれることが分かった。シダ植物は、維管束植物の中の非種子植物のことであり、種子 (高等) 植物には見られない特徴的な化学構造 (diplopterol) のようなシダ類植物固有の骨格の 3 位に酸素官能基を欠いたトリテルペンやワラビ由来のプタキロシド (ptaquiloside)¹⁴⁻¹⁶⁾ のような三員環を有する化合物などを持つ二次代謝産物を生産することが明らかとなっている。しかし、抗がん物質に関する研究例はかなり少なく、プタキロシドなどのような発がん物質が数例報告されているのみであった。そこで、2019 年 9 月から、国内で採取可能なシダ植物全 32 科のうち、28 科 89 種 112 個の試料を少量ずつ採集した。それぞれのシダ植物において、分けられるものは栄養茎の地上部 (Leaf) と地下部 (Root) および孢子茎 (Spore Stem) に分けた。約 30 種については、MeOH および MeOH / CH₂Cl₂ (1:1) で抽出し、得られた有機溶媒抽出物を酢酸エチルと水で二層分配し、それぞれの画分について抗 ATL 活性を調べた。また、それぞれの抽出物については、各種カラムクロマトグラフィー法を用いて分離している。既に数種の化合物が単離されているが、論文投稿準備中のため、公開は控える。

(2) 紅藻ハナヤナギ (*C. armata*) 由来の抗 ATL 化合物の探索¹⁷⁻¹⁸⁾

鹿児島県南九州市の番所鼻で採取したハナヤナギ (湿重量 9 kg) を MeOH で抽出し、減圧濃縮を行うことによって 680 g の抽出物を得た。この濃縮物のうち、346 g を CH₂Cl₂ と 50% MeOH aq. で二層分配を行った。得られた CH₂Cl₂ 層 (15 g) のうち 4.0 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、化合物 1 (2.5 mg)、化合物 2 (4.2 mg)、化合物 3 (0.3 mg)、化合物 4 (1.5 mg)、および化合物 5 (0.8 mg) を単離した。

全ての化合物について S1T 細胞に対する生物活性試験を行ったところ、やや強い抗 ATL 活性を持つことが分かった。また、同じ CH₂Cl₂ 抽出物の中から aplysiol 類の既知化合物 aplysiol C¹⁹⁾ を単離、構造決定した。得られた 3 つのタイプのトリテルペン類は、いずれも中程度の抗 ATL 活性を示す。ハナヤナギには、他にもトリテルペン類が含まれているので、引き続き分離、精製を行い、構造活性相関研究や新規炭素骨格の探索を進める。

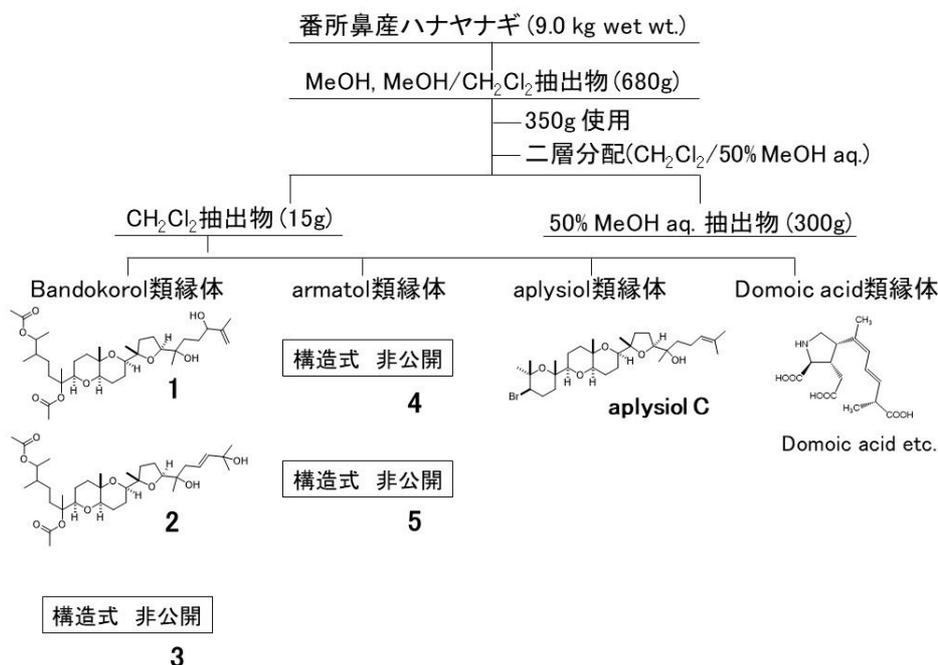


Figure 1. 番所鼻産ハナヤナギから単離した化合物

(3) 海綿 *Aaptos aaptos* 由来の抗 ATL 化合物の探索²⁰⁾

2015 年にマレーシアボルネオ島のセパンガー島近海で採取した海綿 *Aaptos aaptos* の MeOH 抽出物 (19 g) を AcOEt と H₂O で二層分配した。強い抗 ATL 活性を示した AcOEt 層 (335 mg) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーや HPLC などを駆使して分離・精製し、化合物 6 (2.7 mg)、化合物 7 (6.2 mg)、化合物 8 (1.1 mg)、化合物 9 (3.1 mg)、および化合物 10 (1.2 mg) を得た。

化合物 8 は過去に Aaptamin の類縁体として全合成された報告例²¹⁾はあるが、天然物から単離された前例はないため、化合物 8 は天然物として新規な構造を有する化合物であると考えられる。残りの化合物のうち、化合物 6 および 9 についても同様の化学構造決定を行い、それぞれ既知化合物である 8,9,9-Trimethoxy-9H-benzo[de][1,6]naphthyridine および aaptamine であることが分かった²²⁾。新規化合物 3 は強い抗 ATL 活性 (IC₅₀ 0.29 μg/mL) を示した。

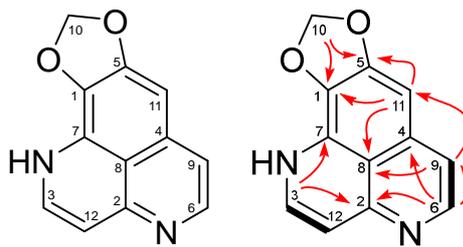


Figure 2. 化合物 8 の化学構造

(4) ソフトコーラル *Xenia sp.* および *Capnella imbricata* 由来の抗 ATL 化合物の探索²³⁻²⁴⁾

2017 年にマレーシア Mengalum 島近海で採取した *Xenia* 属ソフトコーラル (0.7 kg) の MeOH 抽出物を AcOEt と H₂O で二層分配し、AcOEt 抽出物をさらに *n*-ヘキサンと 90% MeOH aq. で二層分配した。得られたヘキサン層 (1.0 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーや prep. TLC などを駆使して分離・精製し、化合物 11 (9.0 mg)、化合物 12 (1.8 mg)、化合物 13 (38.2 mg)、および化合物 14 (34.2 mg) を得た²³⁾。

化合物 11 は無色オイルとして得られた。HR-ESI-MS [M+H]⁺ の *m/z* 253.2151 より分子式 C₁₆H₂₈O₂ と決定した。¹H、¹³C および各種二次元の NMR スペクトルデータの詳細な分析により、化合物 11 の化学構造を決定した (Figure 9)。この化合物 11 は新規な天然物であった。

残りの化合物、化合物 12~14 についても同様の化学構造決定を行い、それぞれ既知化合物である 12-*epi*-9-deacetoxy-8-hydroperoxyxenicin, alismol および germacrene C であることが分かった。

また、これらの化合物について、ATL 患者由来の S1T 細胞株に対する細胞傷害活性を調べた。その結果、化合物 11 と 12 は、それぞれ IC₅₀ 値が 5.89 および 6.45 μg/mL で S1T 細胞に対する細胞傷害性を示した。

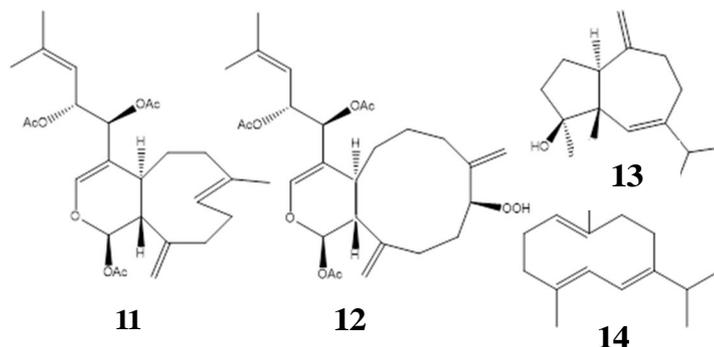


Figure 3. *Xenia* 属ソフトコーラル由来の化合物の化学構造

2013 年にマレーシア Mantanani 島近海で採取したソフトコーラル *C. imbricata* (0.9 kg) の MeOH 抽出物を AcOEt と H₂O で二層分配し、AcOEt 層をさらに *n*-ヘキサンと 90% MeOH aq. で二層分配した。抗 ATL 活性を示したヘキサン層 (600 mg) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーや HPLC 法などを駆使して分離・精製し、新規化合物 15 (2.0 mg) と既知化合物 Capgermacrenes A-G (16~22) を単離した²⁴⁾。

また、化合物 18 を除く全ての化合物について、ATL 患者由来の S1T 細胞株に対する細胞傷害活性を調べた。その結果、新規化合物 15 は抗 ATL 活性はかなり弱かった (IC₅₀ > 30.0 μg/mL) が、化合物 16 は IC₅₀ 値 0.79 μg/mL と強く、化合物 17、19、20、21 および 22 もそれぞれ 7.79、6.19、4.75、2.39 および 3.97 μg/mL とやや強い抗 ATL 活性を示した。

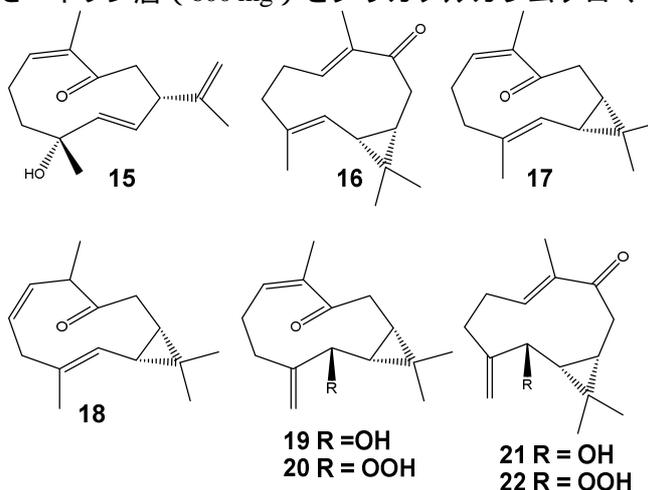


Figure 4. *C. imbricata* 由来の化合物の化学構造

(5) 今後の予定

上述の研究を継続しつつ、更に水圏生物や植物由来の抗 ATL 化合物を探索する。また、これまでに得られた抗 ATL 化合物の作用機序の解明や特許化、実用化を目指した生物学的研究を進める。さらに、これまで活性試験してきた SIT 細胞のみならず、他の ATL 細胞やウイルスに対して効果のある二次代謝産物の探索を進めていく予定である。

(6) 謝辞

国内産薬用植物の植物エキスをご提供いただいた医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物センター、そして、その活性試験スクリーニングでご協力いただいた九州大学化合物ライブラリー創薬先端研究・教育基盤センターに深謝する。マレーシアでの生物採集、試料調製にご協力いただいたマレーシアサバ大学の Charles S. Vairappan 教授に感謝する。シダ植物の採集でお世話になった喜界島獣医の高坂嘉孝博士、鹿児島大学総合研究博物館の田金秀一郎博士、国際島嶼教育研究センターの鈴木英治特任教授、理工学研究科の宮本旬子教授に深く感謝する。

本研究の一部は、「物質・デバイス領域共同研究拠点」の基盤共同研究 (No. 20181302、No. 20191349 および 20201355) ならびに科研費補助金 (No. 17K05838 および No. 18K06732) によるものである。

<引用文献>

1. 厚生労働省, 成人 T 細胞白血病の治療を受ける患者さん・ご家族へ 患者さんやご家族が納得した治療を受けていただくために, 2011.
2. 浜口功 他, 平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (新興・再興感染症に関する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書 [HTLV-1 疫学研究および検査法の標準化に関する研究], 2017.
3. 国立がん研究センター, がん情報サービス, 2021.
4. T. Kajimoto, *Science & Technology Trends Quarterly Review*, 2005, 11-25.
5. G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1830(6), 3670-3695.
6. [特許第 5892508 号] 抗腫瘍剤及びその製造方法, 濱田 季之, 有馬 直道, ヨハン ホワイト, 中島 充賀, 特願 2011-258221, 登録日; 平成 28 年 3 月 4 日.
7. 有馬 直道, Y. White, 吉満 誠、濱田 季之, *化学工業*, 2015, 66, 41-45.
8. T. Hamada, Y. White, M. Nakashima, Y. Oiso, M. Fujita, H. Okamura, T. Iwagawa, N. Arima. *Molecules*, 2012, 17, 9931-9938.
9. Y. White, T. Hamada, M. Yoshimitsu, M. Nakashima, M. Hachiman, T. Kozako, K. Matsushita, K. Uozumi, S. Suzuki, H. Kofune, T. Furukawa, N. Arima. *Anticancer Res.*, 2011, 31, 4251-4258.
10. C.S. Phan, T. Kamada, K. Kobayashi, T. Hamada, C.S Vairappan. *Nat. Prod. Res.*, 2017, 32(2), 202-207.
11. T. Hamada, D. Harada, M. Hirata, K. Yamashita, K. Palaniveloo, H. Okamura, T. Iwagawa, N. Arima, T. Iriguchi, N. J. de Voogd, C. S. Vairappan. *Nat. Prod. Comm.*, 2015, 10, 863-864.
12. T. Kamada, C.-S. Phan, T. Hamada, K. Hatai, C. S. Vairappan, *Nat. Prod. Comm.*, 2018, 13(1), 17-19.
13. C.-S. Phan, T. Kamada, T. Ishii, T. Hamada, C. S. Vairappan, *Nat. Prod. Comm.*, 2018, 13(1), 15-16.
14. H. Niwa, M. Ojika, K. Wakawatsu, K. Yamada, I. Hirano, K. Matsushita, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 4117-4120.
15. 山田静之, 小鹿一, 木越英夫, 杉浦幸雄, *蛋白質核酸酵素*, 1998, 43(6), 752-761.
16. A. R. Smith, K. M. Pryer, E. Schuettpeitz, P. Korall, H. Schneider, P. G. Wolf, *Taxon*, 2006, 55(3), 705-731.
17. T. Hamada, S. Onitsuka, H. Okamura. *The Osumi Islands*, Kagoshima University Research Center for the Pacific Islands, 2017, 89-94.
18. T. Hamada, K. Kobayashi, N. Arima, F. Tani, C. S. Vairappan, S. Onitsuka, H. Okamura. *Nat. Prod. Res.*, 2020, 1-6. DOI: 10.1080/14786419.2020.1777411.
19. A. R. B. Ola, A. M. Babey, C. Motti, B. F. Bowden. *Aust. J. Chem.*, 2010, 63, 907-914.
20. T. Hamada, Y. Matsumoto, C. S. Phan, T. Kamada, S. Onitsuka, H. Okamura, T. Iwagawa, N. Arima, F. Tani, C. S. Vairappan, *Nat. Prod. Comm.*, 2019, 14(9), 1-3.
21. Walz A. J., Sundberg R. J. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8001-8010.
22. Caleul L. et al. *Tetrahedron*, 2003, 59, 6539-6544.
23. C.-S. Phan, T. Kamada, T. Ishii, T. Hamada, C. S. Vairappan, *Nat. Prod. Res.*, 2019, 33(6), 808-813.
24. C.-S. Phan, T. Kamada, T. Ishii, T. Hamada and C. S. Vairappan, *Nat. Prod. Comm.*, 2019, 14(6), 1-4.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 7件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Toshiyuki Hamada, Yoshito Matsumoto, Chin-Soon Phan, Takashi Kamada, Satoaki Onitsuka, Hiroaki Okamura, Tetsuo Iwagawa, Naomichi Arima, Fumito Tani and Charles S. Vairappan	4. 巻 14
2. 論文標題 Aaptamine-related Alkaloid from the Marine Sponge <i>Aaptos aaptos</i> .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Natural Product Communications	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1934578X19863935	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 Chin-Soon Phan, Takashi Kamada, Takahiro Ishii, Toshiyuki Hamada, Charles Santhanaraju Vairappan	4. 巻 33
2. 論文標題 12-Epi-9-deacetoxynenicin, new cytotoxic diterpenoid from a Bornean soft coral, <i>Xenia</i> sp.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Natural Product Research	6. 最初と最後の頁 808-813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14786419.2017.1410812	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 Chin-Soon Phan, Takashi Kamada, Takahiro Ishii, Toshiyuki Hamada and Charles Santhanaraju Vairappan	4. 巻 14
2. 論文標題 Cytotoxic Sesquiterpenoids From Soft Soral <i>Capnella imbricate</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Natural Product Communications	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1934578X19857494	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 T. Kawahata, K. Kawahara, M. Shimokawa, A. Sakiyama, T. Shiraishi, K. Minami, M. Yamamoto, Y. Shinsato, K. Arima, T. Hamada, and T. Furukawa	4. 巻 19
2. 論文標題 Involvement of ribosomal protein L11 expression in sensitivity of gastric cancer against 5-FU	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ONCOLOGY LETTERS	6. 最初と最後の頁 2258-2264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11352	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 Chin-Soon Phan, Takashi Kamada, Toshiyuki Hamada, Charles S. Vairappan	4. 巻 12
2. 論文標題 Cytotoxic Sesterterpenoids from Bornean Sponge <i>Spongia</i> sp.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Records of Natural Products	6. 最初と最後の頁 643-647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.25135/rnp.69.18.01.209	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 Satoaki Onitsuka, Toshiyuki Hamada, Hiroaki Okamura	4. 巻 173
2. 論文標題 Preparation of antimicrobial gold and silver nanoparticles from tea leaf extracts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 242-248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2018.09.055	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 Hamada Toshiyuki, Harano Kanako, Niihara Rino, Kitahara Hiromi, Yamamoto Masashi, Vairappan Charles S., Tani Fumito, Onitsuka Satoaki, Okamura Hiroaki	4. 巻 69
2. 論文標題 Composition and Monthly Changes of the Volatile Constituents in the Sour Hetsuka-daidai Citrus Peel	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oleo Science	6. 最初と最後の頁 643 ~ 648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5650/jos.ess19296	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 Hamada Toshiyuki, Kobayashi Kazushi, Arima Naomichi, Tani Fumito, Vairappan Charles Santhanaraju, Onitsuka Satoaki, Okamura Hiroaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Two cytotoxic squalene-derived polyethers from the Japanese red alga <i>Chondria armata</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Natural Product Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14786419.2020.1777411	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 Ng Shean-Yeaw, Phan Chin-Soon, Ishii Takahiro, Kamada Takashi, Hamada Toshiyuki, Vairappan Charles Santhanaraju	4. 巻 25
2. 論文標題 Terpenoids from Marine Soft Coral of the Genus Xenia in 1977 to 2019	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 5386 ~ 5386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25225386	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

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Takuto Kawahata, kohichi Kawahara, Michiko Shimokawa, Akie Sakiyama, Takehiro Shiraishi, Kentaro Minami, Masatatsu Yamamoto, Yoshinari Shinsato, Kazunari Arima, Toshiyuki Hamada, Tatsuhiko Furukawa
2. 発表標題 Identification of Ribosomal Protein L11 as a Novel Biomarker of 5-FU Sensitivity for Gastric Cancer.
3. 学会等名 ICBMB 2019 (International Conference on Biochemistry and Molecular Biology) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiyuki Hamada, Kazushi Kobayashi, Naomichi Arima, Fumito Tani, Charles Santhanaraju Vairappan, Yuka Motoi, Satoaki Onitsuka and Hiroaki Okamura
2. 発表標題 Squalene-derived polyethers, inhibiting Adult T-cell Leukemia cell, isolated from the red alga, Chondria armata.
3. 学会等名 第23回国際海藻学会 (23rd International Seaweed Symposium) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澄川 琳太郎、岡村 浩昭、濱田 季之、鬼束 聡明
2. 発表標題 天然由来のジヒドロナフタレンリグナン類の構造修正と全合成
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原野 加奈子、新原 吏乃、北原 ひろみ、山本 雅史、鬼束 聡明、岡村 浩昭、濱田 季之
2. 発表標題 辺塚ダイダイの果皮香気成分の特徴および時期別変化
3. 学会等名 第63回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 パンチンスン、鎌田 昂、濱田 季之、石井 貴広、パイラパンチャールズ
2. 発表標題 マレーシアサバ州に分布する軟質サンゴ由来の新規テルペンとその生物活性
3. 学会等名 第63回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田 季之
2. 発表標題 鹿児島産紅藻ハナヤナギ由来の成人T細胞白血病(ATL)治療薬リード化合物の探索
3. 学会等名 第32回海洋生物活性談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前田 和人、鬼束 聡明、濱田 季之、岡村 浩昭
2. 発表標題 Dihydronaphthalenelignan類の全合成および構造訂正
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林 和史、鬼束 聡明、岡村 浩昭、谷 文都、濱田 季之
2. 発表標題 鹿児島産紅藻ハナヤナギ由来の成人T細胞白血病(ATL)治療リード化合物の探索
3. 学会等名 第62回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴丸 広樹、小林 和史、松山 紘士、山元 麗音、八木田 颯都、谷 文都、鬼束 聡明、岡村 浩昭、濱田 季之
2. 発表標題 紅藻ハナヤナギ(Chondria armata)由来のトリテルペン類の構造と生物活性
3. 学会等名 第64回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 濱田季之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南方新社	5. 総ページ数 6
3. 書名 奄美群島の水生生物(コラム3 海の宝探し-海綿からの毒や薬となる化学物質の探索-)	

〔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
研究協力者	有馬 直道 (Arima Naomichi)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	古川 龍彦 (Furukawa Tatsuhiko)		

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