

平成22年 5月 7日現在

研究種目： 基盤研究（B）
 研究期間： 2007～2009
 課題番号： 19310136
 研究課題名（和文） シグナル伝達系に作用する小分子の開発を機軸とする包括的天然物創薬化学研究
 研究課題名（英文） Comprehensive natural products study for development of small molecules targeting signaling pathways
 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

研究成果の概要（和文）：

本研究では、主に癌に関連するシグナル伝達経路を標的として天然物を基盤とした低分子化合物の探索研究を行った。主に癌に関連するWntシグナル、ヘッジホッグ(Hh)シグナル、およびTRAILシグナルの3種シグナル伝達経路を標的とし、各々に対して当研究室において構築した生物活性試験システム（主に細胞アッセイ系）を用いてスクリーニングを行った。その結果、主に南アジア産植物成分等から、各々のシグナル伝達経路に活性を示す天然物を数多く単離した。

研究成果の概要（英文）：

In our laboratory, we are interested in comprehensive natural products chemistry study based on search for bioactive small molecules from unexplored natural resources. We recently examined extracts of various natural resources including unexplored myxomycetes, marine organisms, as well as several medicinal plants collected in South Asia. Recently we are particularly interested in screening studies targeting TRAIL, Wnt, and Hedgehog signaling pathways which are related to cancer diseases. As a result of these screening programs we have isolated a number of new bioactive natural products and investigated their unique biological effects.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2008年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2009年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：天然物有機化学

1. 研究開始当初の背景

本研究課題を開始当時（2007年4月時点において）、当研究室では、独自の天然物低分子ライブラリーを構築中であり、変形菌、熱

帯植物、放線菌等の未利用資源由来天然物ライブラリーをある程度保有していた。また、多様性指向型合成による天然物基盤合成低分子化合物ライブラリーの構築にも着手し

始めたところであった。一方、当時、スクリーニング研究のために当研究室において、Wnt シグナル、ヘッジホッグ(Hh)シグナル、および TRAIL シグナルを標的とした細胞アッセイシステムを構築したばかりであった。このようにスクリーニング対象となるライブラリーとスクリーニングのためのアッセイシステムに関する準備が、その時点においてほぼ整っていたので、本研究課題に対する本格的な取り組みを開始することができた。

2. 研究の目的

本研究では、主に癌に関連するシグナル伝達経路を標的として天然物を基盤とした小分子化合物の探索研究を行うことを目的とした。標的とするシグナル伝達経路は、主に Wnt シグナル、ヘッジホッグ(Hh)シグナル、および TRAIL シグナルの3種であり、各々において、当研究室において構築した生物活性試験システム（主に細胞アッセイ系）を用いる。また、本研究では低分子化合物のスクリーニングの対象として、当研究室独自に構築した変形菌、熱帯植物、放線菌等由来の未利用資源由来天然物ライブラリーを用いる。さらに、天然物骨格を基盤とした合成化合物ライブラリーの構築（多様性志向型合成）も併せて行い、当研究室ならではの独自性高い低分子化合物ライブラリーを構築し、活用する。

3. 研究の方法

- (1) スクリーニング：当研究室では、すでに、Wntシグナル、ヘッジホッグ(Hh)シグナル、およびTRAILシグナルを標的とした細胞アッセイシステムを構築済である。この各々のアッセイシステムを用いて、本研究チーム独自に構築した天然低分子ライブラリー（変形菌、熱帯植物、放線菌を始めとする未利用資源由来天然物ライブラリー）、ならびに合成化合物ライブラリー（多様性指向型合成および固相合成による低分子化合物ライブラリー）を対象として、スクリーニングを行い、ヒットサンプルを選別する。
- (2) ヒット化合物の精製および構造決定：(1)のスクリーニングにより、ヒットサンプルが得られたら、その低分子化合物の化学構造を正確に決定する。とくに、天然物抽出エキスにおいてヒットサンプルが得られた場合は、選別された生物種サンプルについて、再度材料の追加採集、アルコール等の有機溶媒での抽出、各種分離用担体を用いたクロマトグラフィーを行う。このとき、

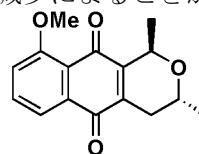
各精製段階において、指標となる上記アッセイ試験を繰り返し行うことにより、活性成分を単離する。単離された活性成分に対して、各種スペクトル的手法ならびに分解反応と光学活性体の合成などの化学的手法を組合せて、化学構造を解明する。

- (3) 活性物質の作用機構解析と分子設計：(2)で得られた低分子化合物（ヒット化合物）をモデルとして活性構造関連の検討を行い、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、種々の生化学的手法（Western blotting法、リアルタイムPCR法など）を用いてその活性発現作用機構の詳細を解析する。有望な化合物に対しては、ヒット化合物よりさらに有効な活性を示す低分子化合物を目指して分子設計し、有機合成化学的な手法を取り入れて調製する。

4. 研究成果

(1) Wntシグナル

Wntシグナルは細胞の発生、分化、増殖等において重要な役割を担っているが、一方で本シグナルの異常亢進が大腸がん等の発生や拡大の原因となることが知られている。そこで、本シグナル経路における転写因子TCFに着目し、その転写活性を阻害する天然物を探索した。ルシフェラーゼレポーター試験法を用いたスクリーニングの結果、選別されたアヤメ科*Eleutherine palmifolia*より新規化合物を含む15種のナフトレン配糖体等を単離した。このうちisoeleutherineはヒト大腸がん細胞に選択的な細胞毒性を示し、TCFの標的遺伝子であるc-mycの発現量を低下させた。また本化合物の転写阻害は核内のβ-cateninの減少によることが示唆された。

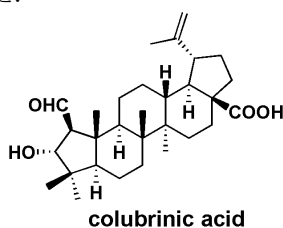


isoeleutherine

(2) ヘッジホッグ (Hh) シグナル

ヘッジホッグ (Hh) シグナル伝達経路は、胚発生における形態形成において重要な役割を果たしているが、一方で本シグナルの異常亢進が膵臓がん等の発生や拡大に関与することが報告されている。当研究室では本経路における転写因子GLI1の転写阻害活性に関する細胞アッセイ系を構築し、スクリーニング研究を行った。その結果、選別されたク

ロウメドキ科 *Zyzyphus cambodiana* より活性成分として数種のトリテルペンカルボン酸を単離した。このうち colubrinic acid は本経路が異常亢進しているヒト膵臓がん細胞 PANC1 に対して顕著な細胞毒性を示したが、比較対照としたマウス胚由来繊維芽細胞 C3H10T1/2 に対する細胞毒性は低く、GLI1 転写阻害活性との相関が示唆された。また本化合物は PANC1 細胞において GLI1 の標的遺伝子である Ptch の mRNA の発現およびタンパク質レベルを低下させることがリアルタイム PCR およびウェスタンブロット実験の結果明らかとなった。

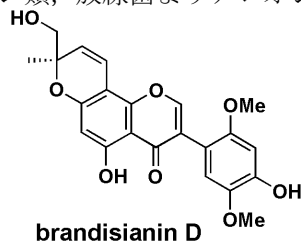


(3) TRAILシグナル

TRAIL (Tumor necrosis factor (TNF)-Related Apoptosis-Inducing Ligand) はがん選択的にアポトーシスを誘導するデスリガンドであり、新たながん治療標的として注目されている。しかし、TRAIL への耐性を示すがんも存在し、TRAIL の有効性の低下が問題となっている。そこで、当研究室では TRAIL シグナルに関する次の二つのスクリーニング研究に着手した。

① デス受容体発現誘導作用

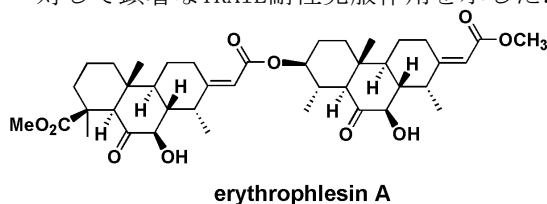
TRAIL の有効性が低下したがん細胞において、TRAIL への感受性を向上させるために、デスリガンド TRAIL が結合するデス受容体 DR5 の発現を誘導する天然物の探索を行った。ルシフェラーゼアッセイ法を用いたスクリーニングの結果、選別されたマメ科 *Millettia brandisiana* より新規イソフラボノイド brandisianin D 類を単離した。このうち、brandisianin D は DR5 プロモーター活性を顕著に上昇させ、また TRAIL 耐性 AGS 細胞に対して TRAIL との併用によりアポトーシスを誘導し、有意に細胞生存率を低下させた。この結果から、本化合物は DR5 の発現誘導を介して TRAIL 感受性を増強させることが示唆された。このほか本スクリーニングにより、マンゴスチン果皮よりキサントン類、放線菌よりテレオシジン等を



単離した。

② TRAIL耐性克服作用

一方、TRAIL 耐性細胞に対して、TRAIL 存在下および非存在下での細胞生存率を比較し、TRAIL 存在下において有意に細胞生存率を低下させる天然物を探索した。その結果、選別されたマメ科 *Erythrophleum succirubrum* より新規ジテルペン二量体 erythrophlesin A-D、キョウチクトウ科 *Thevetia peruviana* よりカルデノリド配糖体を単離した。これらは AGS 胃がん細胞に対して顕著な TRAIL 耐性克服作用を示した。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 35 件) (すべて査読有り)

- 1 Kikuchi, H.; Ohtsuki, T.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Sakai, T.; Ishibashi, M. "Activity of mangosteen xanthenes and teleocidin A-2 in death-receptor expression enhancement and tumor necrosis-factor related apoptosis-inducing ligand assays" *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 452-455
- 2 Arai, M. A.; Kobatake, E.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Kato, S.; Ishibashi, M. "A method for the rapid discovery of naturally occurring products by proteins immobilized on magnetic beads and reverse affinity chromatography" *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1802-1808
- 3 Arai, M. A.; Masada, A.; Ohtsuka, T.; Kageyama, R.; Ishibashi, M. "The first Hes1 dimer inhibitors from natural products" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5778-5781
- 4 Ohtsuki, T.; Kikuchi, H.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Sakai, T.; Ishibashi, M. "Death receptor 5 promoter-enhancing compounds isolated from *Catimbum speciosum* and their enhancement effect on TRAIL-induced apoptosis" *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6748-6754
- 5 Miyagawa, T.; Ohtsuki, T.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Cardenolide glycosides of *Thevetia peruviana* and triterpenoid saponins of *Sapindus emarginatus* as TRAIL resistance-overcoming compounds" *J. Nat.*

- Prod.* **2009**, *72*, 1507-1511
- 6 Miyagawa, T.; Ohtsuki, T.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Cassaine diterpenoid dimers isolated from *Erythrophleum succirubrum* with TRAIL-resistance overcoming activity" *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4658-4662
 - 7 Shintani, A.; Ohtsuki, T.; Yamamoto, Y.; Hakamatsuka, T.; Kawahara, N.; Goda, Y.; Ishibashi, M. "Fuligoic acid, a new yellow pigment with a chlorinated polyene-pyrone acid structure isolated from the myxomycete *Fuligo septica* f. *flava*" *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3189-3190
 - 8 Kikuchi, H.; Ohtsuki, T.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Sakai, T.; Ishibashi, M. "Death receptor 5 targeting activity-guided isolation of isoflavones from *Millettia brandisiana* and *Ardisia colorata* and evaluation of ability to induce TRAIL-mediated apoptosis" *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1181-1186
 - 9 Li, X.; Ohtsuki, T.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "New Wnt/ β -catenin signaling inhibitors isolated from *Eleutherine palmifolia*" *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 540-547
 - 10 Aida, W.; Ohtsuki, T.; Li, X.; Ishibashi, M. "Isolation of new carbamate- or pyridine-containing natural products, fuzanins A, B, C, and D from *Kitasatospora* sp. IFM10917" *Tetrahedron* **2009**, *65*, 369-373
 - 11 Sadhu, S. K.; Tamaki, M.; Ohtsuki, T.; Toume, K.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Two new cadinane sesquiterpenes from *Curcuma parviflora*" *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 782-783
 - 12 Arai, M. A.; Tateno, C.; Hosoya, T.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Hedgehog/GLI-mediated transcriptional inhibitors from *Zizyphus cambodiana*" *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9420-9424
 - 13 Ahmed, F.; Ohtsuki, T.; Aida, W.; Ishibashi, M. "Tyrosine derivatives isolated from *Streptomyces* sp. IFM 10937 in a screening program for TRAIL-resistance overcoming activity" *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1963-1966
 - 14 Arai, M. A.; Sato, M.; Sawada, K.; Hosoya, T.; Ishibashi, M. "Efficient Synthesis of Chromone and Flavonoid Derivatives with Diverse Heterocyclic Units" *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 2056-2064
 - 15 Hosoya, T.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Naturally occurring small-molecule inhibitors of Hedgehog/GLI-mediated transcription" *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1082-1092.
 - 16 Ohtsuki, T.; Tamaki, M.; Toume, K.; Ishibashi, M. "A novel sesquiterpenoid dimer parviflorene F induces apoptosis by upregulating the expression of TRAIL-R2 and a caspase-dependent mechanism" *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1756-1763.
 - 17 Hanazawa, S.; Arai, M. A.; Li, X.; Ishibashi, M. "Determination of absolute stereochemistry, total synthesis, and evaluation of peptides from the myxomycete *Physarum melleum*" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 95-98.
 - 18 Kikuchi, H.; Ohtsuki, T.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Sakai, T.; Ishibashi, M. "Brandisianins A-F, isoflavonoids isolated from *Millettia brandisiana* in a screening program for death-receptor expression enhancement activity" *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1910-1914.
 - 19 Hasegawa, H.; Yamada, Y.; Komiyama, K.; Hayashi, M.; Ishibashi, M.; Sunazuka, T.; Izuhara, T.; Sugahara, K.; Tsuruda, K.; Masuda, M.; Takasu, N.; Tsukasaki, K.; Tomonaga, M.; Kamihira, S. "A novel natural compound, a cycloanthranilylproline-derivative (Fulgocandin B), sensitizes leukemia cells to TRAIL-induced apoptosis through 15d-PGJ₂ production" *Blood* **2007**, *110*, 1664-1674.
 - 20 Kaniwa, K.; Arai, M. A.; Li, X.; Ishibashi, M. "Synthesis, determination of stereochemistry, and evaluation of new bisindole alkaloids from the myxomycete *Arcyria ferruginea*; an approach for Wnt signal inhibitor" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4254-4257.
- [学会発表] (計 73 件)
- 1 荒井緑, "神経幹細胞を標的とする有用低分子の探索～天然物を基盤として～", 第28回メディシナルケミストリーシンポジウム要旨集 54-55 (2009) 東京大学
 - 2 Midori A. Arai and Masami Ishibashi, "Approaches for discovery of naturally occurring products using immobilized proteins", The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (2009) Kyoto
 - 3 菊地博之, 大槻崇, 小谷野喬, Thaworn Kowithayakorn, 酒井敏行, 石橋正己, "レス受容体誘導作用をもつ天然物の探索: マンゴスチン(*Garcinia mangostana*), 月桃(*Catimbum speciosum*)等からの活性成分の単離と TRAIL 耐性克服作用", 第3回食品薬学シンポジウム講演要旨集

- 71-73 (2009) 大阪
- 4 石橋正己, "シグナル伝達分子を標的とする天然物の探索", 第7回機能性分子シンポジウム, 2009年10月31日, 筑波大学
 - 5 荒井緑, 小島英史, 正田亜矢子, 石橋正己, "標的タンパク質相互作用を指標とした天然物探索", 第51回天然有機化合物討論会講演要旨集 55-60 (2009) 名古屋
 - 6 石橋正己, "抗がん剤薬理活性化合物のスクリーニング—シグナル阻害を中心に", 第1回ちばバイオ交流フォーラム, 2009年9月16日, グリーントワーホテル幕張
 - 7 石橋正己, "癌に関するシグナルを標的とした天然物の探索", 第3回日本化学会関東支部大会講演要旨集 73, 2009年9月4日, 早稲田大学
 - 8 山口達弘, 大槻崇, 李曉帆, Alok K. Paul, M. Iqbal Ahmed, Samir K. Sadhu, 石橋正己, "*Excoecaria indica* からの Wnt シグナルを活性化する天然物の探索", 日本薬学会第129年会講演要旨集 2, 224 (2009) 京都
 - 9 荒井緑, 佐藤未奈, 澤田圭輔, 細谷孝博, 森實孟生, 石橋正己, "天然物骨格を基盤とする多様性化合物の効率的合成法と活性評価" 第38回複素環化学討論会講演要旨集 31-32 (2008) 福山
 - 10 菊地博之, 大槻崇, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 酒井敏行, 石橋正己, "デス受容体誘導作用をもつ天然物の探索: 新規イソフラボン等の単離と TRAIL 耐性克服作用", 第17回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集 111-112 (2008) 福岡
 - 11 李曉帆, 大槻崇, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "Wnt シグナル阻害作用をもつ天然物の探索", 第17回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集 113-114 (2008) 福岡
 - 12 T. Ohtsuki, H. Kikuchi, T. Sakai, and M. Ishibashi, "Studies on natural constituents inducing expression of death receptor 5", 第67回日本癌学会学術総会要旨集 347 (2008) 名古屋
 - 13 荒井緑, 花澤修和, 内野祐次郎, 李曉帆, 沼田輝美, 杉光則子, 石橋正己, "Wnt シグナル阻害剤の天然物を基盤とする開発研究", 第50回天然有機化合物討論会講演要旨集 191-196 (2008) 福岡
 - 14 M. A. Arai and M. Ishibashi, "Discovering the Hedgehog/GLI Signaling Inhibitor with Frameworks Trusted in Nature", 第22回内藤コンファレンス・ケミカルバイオロジー [I] 講演要旨集 95 (2008) 札幌
 - 15 M. Ishibashi, T. Hosoya, C. Tateno, and M. A. Arai, "Hedgehog signaling inhibitors isolated from myxomycetes and a Solanaceae plant", 7th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF (49th Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy); August 3-8, 2008, Athens, Greece, Abstract SL16.
 - 16 大槻崇, 菊地博之, 酒井敏行, 石橋正己, "熱帯植物由来のデスレセプター誘導作用をもつ天然物", 第12回がん分子標的治療研究会学術総会抄録集 108 (2008) 東京
 - 17 M. Ishibashi, "Search for bioactive natural products targeting signaling molecules mainly related to cancer-diseases", 4th Korea-Japan-China Joint Symposium on Pharmacognosy; June 18-20, 2008, Gangneung, Korea, Abstract, p.77-78.
 - 18 荒井緑, 石橋正己, "Wnt, Hedgehog シグナル阻害剤の探索と合成", シンポジウムモレキュラー・キラリティー2008, 56-58 (2008) 岡山
 - 19 荒井緑, "Wnt, Hedgehog シグナル阻害剤の天然物からの探索と合成研究", 神経組織の成長・再生・移植研究会第23回学術集会要旨集, 62 (2008) 千葉
 - 20 荒井緑, "タンデム反応を用いるフラボノイド誘導体の合成と天然物探索のための protein-または cell-based assay の構築", 日本薬学会第128年会シンポジウム講演要旨集 1, 217 (2008) 横浜
 - 21 M. A. Arai and M. Ishibashi, "Synthesis of small molecules based on natural products targeting signaling pathways" The 2007 International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC2007); December 16-21, 2007, Singapore, Abstract p. A314.
 - 22 M. Ishibashi, "Search for bioactive natural products targeting signaling molecules in cancer-related biological pathways" The 6th Princess Chulabhorn International Science Congress (PC VI); November 25-29, 2007, Bangkok, Thailand, Abstract Vol. 1, p.301-304
 - 23 T. Ohtsuki, H. Kikuchi, T. Sakai, and M. Ishibashi, "Studies on death receptor 5 inducing natural products of tropical medicinal plants", 第66回日本癌学会学術総会要旨集 365 (2007).
 - 24 細谷孝博, 荒井緑, 館野史, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "ヘッジホッグシグナル伝達経路を阻害する天然物の探索", 第49回天然有機化合物討論会講演要旨集 91-96 (2007).
 - 25 M. Ishibashi, "Search for Unexplored Natural Products Targeting Signaling Molecules", 2nd International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia; September 2-6, 2007, Pusan, Korea, Abstract

p.27

- 26 M. A. Arai, "Listen to natural products: Synthesis and biological evaluation of flavonoid-framework", 2nd International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia; September 2-6, 2007, Pusan, Korea, Abstract p.74
- 27 石橋正己, "真性粘菌からの生理活性物質の探索", 第25回日本植物細胞分子生物学会千葉大会シンポジウム講演要旨集43 (2007).

[図書] (計3件)

- 1 "ソレル有機化学(上)(下)", 村田道雄, 石橋正己, 木越英夫, 佐々木誠(監訳), 荒井孝義, 荒井緑, 有本博一, 石橋正己, 及川雅人, 大石徹, 木越英夫, 北将樹, 此木敬一, 佐竹真幸, 佐々木誠, 末永聖武, 早川一郎, 松岡茂, 松森信明, 村田道雄(共訳), 東京化学同人, 2009
- 2 "抗菌, 抗かび活性物質", 石橋正己, 天然物化学—海洋生物編, 山村庄介・長谷川宏司・木越英夫編, アイピーシー, 2008, 182-190.
- 3 "脂肪酸とポリケタイド", 石橋正己, パートナー天然物化学, 海老塚豊・森田博史編, 南江堂, 2007, 62-95.

[産業財産権]

○出願状況(計4件)

名称: エリスロフレンシンA, B, C及びD
発明者: 石橋正己・宮川高・大槻崇・小谷野喬
権利者: 千葉大学
種類: 特許
番号: 特願2009-108489
出願年月日: 2009年4月27日
国内外の別: 国内

名称: フザニンA, B, C及びD
発明者: 石橋正己・会田渉・大槻崇
権利者: 千葉大学
種類: 特許
番号: 特願2008-088760
出願年月日: 2008年3月28日
国内外の別: 国内

名称: エレウテリノシドA, B, C
発明者: 石橋正己・李暁帆・大槻崇・小谷野喬
権利者: 千葉大学
種類: 特許
番号: 特願2008-20163
出願年月日: 2008年1月31日
国内外の別: 国内

名称: フラボノイドの製造方法
発明者: 荒井緑・佐藤未奈・石橋正己
権利者: 千葉大学
種類: 特許
番号: 特願2007-224850
出願年月日: 2007年8月30日
国内外の別: 国内

○取得状況(計2件)

名称: ツビフェラルAおよびツビフェラルB
発明者: 石橋正己・鎌田和明
権利者: 千葉大学
種類: 特許
番号: 特許第4465466号
取得年月日: 2010年3月5日
国内外の別: 国内

名称: パルビフロレンHおよびパルビフロレンI
発明者: 石橋正己・當銘一文・小谷野喬
権利者: 千葉大学
種類: 特許
番号: 特許第4359683号
取得年月日: 2009年8月21日
国内外の別: 国内

[その他]

- 1 薬事日報「YAKU学・最前線」2008年6月20日, 石橋正己, 「天然物からの創薬～疾患シグナルを標的としたスクリーニング」
- 2 ホームページ等

<http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/kouzou/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石橋正己 (MASAMI ISHIBASHI)
千葉大学・大学院薬学研究院・教授
研究者番号: 90212927

(2) 研究分担者

荒井緑 (MIDORI A. ARAI)
千葉大学・大学院薬学研究院・准教授
研究者番号: 40373261

(平成19-20年度)

大槻崇 (TAKASHI OHTSUKI)
千葉大学・大学院薬学研究院・助教
研究者番号: 30401011