

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02840

研究課題名(和文) 低酸素応答シグナルを制御する生物活性物質に関するケミカルバイオロジー

研究課題名(英文) Chemical biology on a bioactive substance regulating the hypoxia response signal

研究代表者

掛谷 秀昭 (Takeya, Hideaki)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：00270596

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：低酸素誘導因子HIFsはがんの分子標的として期待されているが、未だ上市された薬剤はない。HIFsの中でもHIF-1に関する知見に比較して特異的阻害剤が乏しいHIF-2に関するがん細胞の悪性化(増殖・浸潤・転移など)における意義の未解明などもその要因の一つである。HIF-2機能阻害物質の探索を行い、希少天然物saccharothriolide (STL)類を見出し構造活性相関研究及び薬効評価を行った。STLs類の類縁化合物検出のための高感度検出プローブを開発し、希少放線菌Saccharothrix sp. A1506株が生産するpreSTL-Zを同定し、化学的全合成を達成し構造を確定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍血管に富んだ腎細胞がんにおいては、がん抑制遺伝子vhlに異常が認められ、VHLタンパク質の機能喪失によってHIF-2 が蓄積し、多くのがん関連標的遺伝子(血管内皮増殖因子VEGFなど)が活性化されている。したがって、見出したHIF-2の機能阻害物質は、腎細胞がんをはじめとして過剰なHIF-2シグナルに起因する各種疾病のメカニズム解析用ツール及び創薬シーズとして期待される。さらに、希少天然物を高感度に検出可能な検出プローブは、いままで存在量が極微量がゆえに見出されていない様々な天然資源における希少天然物の探索・同定に利用可能である。

研究成果の概要(英文)：HIFs are promising molecular targets for cancer chemotherapy. Among HIFs family, HIF-2 promotes pVHL-deficient renal carcinoma. Thus, development of HIF-2 inhibitors is a promising therapeutic strategy for HIF-2 -driven tumors such as ccRCC (clear cell renal cell carcinoma). In this research, we found saccharothriolides (STLs), microbial metabolites produced by a rare actinomycete Saccharothrix sp., exhibited selective cytotoxic activity in VHL-deficient RCC4 cells via decrease of a protein level of HIF-2 . Next, to obtain further scarce derivatives of STLs, our original highly sensitive labeling probe was developed. The crude extract of the actinomycete was directly treated with the labeling reagent, enabling us to the detection of a new derivative preSTL-Z, whose chemical structure was confirmed by the first chemical synthesis of saccharothriolide-class macrolides. This total synthesis enabled us the structural elucidation and bioassay of STL-Z.

研究分野：ケミカルバイオロジー、天然物化学

キーワード：ケミカルバイオロジー 低酸素誘導因子 抗がん剤 天然物化学 分子プローブ

## 1. 研究開始当初の背景

がんは、我が国において 1981 年に脳卒中を抜いて死因のトップとなって以降、今日まで増加し続けている。主な治療方法は、手術、抗がん剤による化学療法、放射線治療などであるが、特に近年、分子標的抗がん剤による化学療法の進展は目覚ましい。分子標的抗がん剤は、正常細胞と比較して、がん細胞に特異的な標的分子に対する作用を指標に開発されている抗がん剤である。Hanahan らは、がん細胞の特徴として、細胞の不死化、浸潤・転移の活性化、増殖シグナルの持続、血管新生の誘導、細胞内エネルギー代謝異常など 10 項目を挙げている [Cell, 144, 646 (2011)]。乳がん、腎がん、肝がんをはじめとして様々な固形がん組織もこれらがん細胞特有の性質を有するものが多く、十分な酸素が供給されない低酸素状態に曝されている。このような低酸素ストレスに曝された細胞が適応応答するメカニズムの主役を担っているのが、低酸素誘導因子(hypoxia-inducible factors: HIFs)である。様々ながん種 (臨床検体由来) において転写因子である HIFs (HIF-1 及び HIF-2; 約 50%の相同性)の発現量と予後不良との相関が報告されており [Trends Cancer, 2, 758 (2016)]、HIFs はがん化学療法の有望な分子標的として期待されているが、未だ上市された薬剤はない。その最も大きな要因の一つは、HIFs ファミリーの中でも HIF-1 に関する知見に比較して、特異的阻害剤がない HIF-2 のがん細胞の悪性化 (増殖・浸潤・転移など) における意義が未解明であることが考えられる。なお、HIFs ファミリーに関しては HIF-3 も発見されているが、C-terminal transactivation domain (C-TAD)を欠損しており、HIF-1 や HIF-2 と競合することで、その転写活性を抑制する。

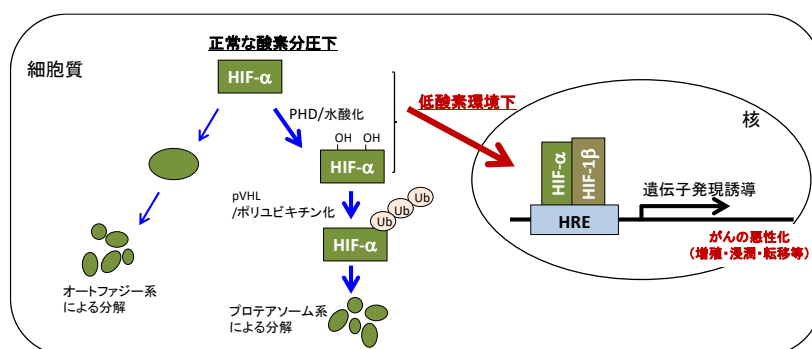


図 1. HIF-αの酸素依存的調節機構

HIF-2αのサブユニットには酸素依存的分解ドメイン(oxygen-dependent degradation (ODD) domain)という領域があり、通常酸素環境下では、この領域内の 2 つのプロリン残基が prolyl hydroxylase (PHD)により水酸化されたのち、E3 ユビキチンリガーゼ Von Hippel-Lindau (VHL)によりユビキチン化され、速やかにプロテアソーム依存的に分解される。しかし、腫瘍血管に富んだ腎細胞がんにおいては、がん抑制遺伝子 *vhl* に異常が認められ、VHL タンパク質の機能喪失によって HIF-2α が蓄積し、多くのがん関連標的遺伝子(血管内皮増殖因子 VEGF など)を活性化しがん細胞の悪性化に寄与していることが報告されている [Trends Biochem. Sci. 37, 364 (2012)]。

## 2. 研究の目的

*vhl* 欠損ヒト腎細胞株 *vhl(-)/RCC4*、恒常的に *vhl* を発現させたヒト腎がん細胞株 *vhl(+)/RCC4* 細胞等を活用して、HIF-2 依存的活性化シグナルを阻害可能な希少天然物を見出し薬効評価を行うこと、さらには、その類縁化合物を検出するための高感度検出プローブの開発を行い活用することで、HIF-2 依存的活性化シグナルを標的とする抗がん剤シーズを開発することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) HIF-2 機能阻害物質の探索

*vhl(-)/RCC4* 細胞、*vhl(+)/RCC4* 細胞を用いて、*vhl(-)/RCC4* 細胞に対して優先的に細胞増殖抑制効果を示す化合物を *in-house* 化合物ライブラリーを用いて探索する。

### (2) Saccharothriolide 類の HIF-2 タンパク質及び mRNA 量に与える影響

3-(1)で見出した化合物を用いて、Western blotting 法及び RT-PCR 法により HIF-2αのタンパク質量、mRNA 量等に与える影響を検討する。

### (3) 希少天然物を検出するための高感度検出プローブの開発

創薬シーズ開発を指向して、我々が開発した高感度アミノ酸検出試薬 L-FDVDA (1-fluoro-2,4-dinitrophenyl-5-L-valine-*N,N*-dimethylethylenediamine-amide) 及び L-FDLDA (1-fluoro-2,4-dinitrophenyl-5-L-leucine-*N,N*-dimethylethylenediamine-amide)の原理を活用して、希少天然物を検出するための高感度検出プローブを設計・創製する。

### (4) 希少放線菌 *Saccharothrix* sp. A1506 株が生産する preSTL-Z の存在確認と化学的全合成による構造決定

3-(3)で開発した検出プローブを用いて、希少放線菌 *Saccharothrix* sp. A1506 株が生産する preSTL-Z の検出を行い、化学的全合成により構造決定を行う。

## 4. 研究成果

### (1) HIF-2 機能阻害物質の探索

*vhl(-)*/RCC4 細胞、*vhl(+)*/RCC4 細胞を用いて、*vhl(-)*/RCC4 細胞に対して優先的に細胞増殖抑制効果を示す化合物を *in-house* 化合物ライブラリーを用いて探索した。その結果、希少放線菌 *Saccharothrix* sp. A1506 株が生産する saccharothriolide 類 (STLs) に目的の活性を見出した。我々は、これまでに同菌より天然物として STLsA-F を見出している (図 2A)<sup>1,2)</sup>。図 2B に示した通り、STL-X (未発表のため STL-X と記載) は 48 時間処理条件下において、濃度依存的に *vhl(-)*/RCC4 細胞に対して、細胞増殖抑制効果を示した。また、STLsA-F は興味深い構造活性相関を示した。

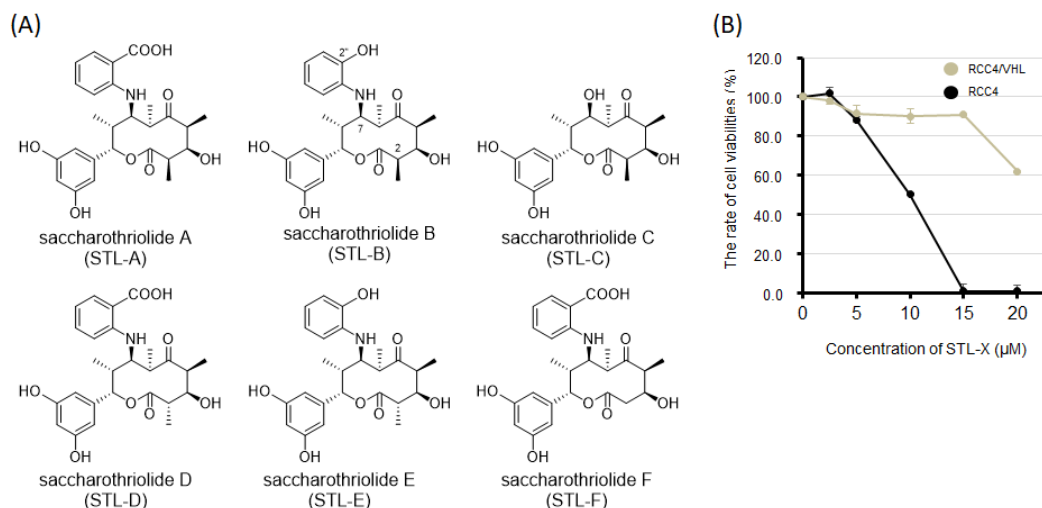


図 2. Saccharothriolides A-F の化学構造と STL-X の細胞増殖抑制効果

### (2) Saccharothriolide 類の HIF-2 タンパク質及び mRNA 量に与える影響

そこで、saccharothriolide X (STL-X)の *vhl(-)*/RCC4 細胞における HIF-2 $\alpha$ タンパク質に与える影響を Western blotting 法により検討した。STL-X は図 3A に示した通り (2.5 時間処理)、HIF-1 $\alpha$ タ

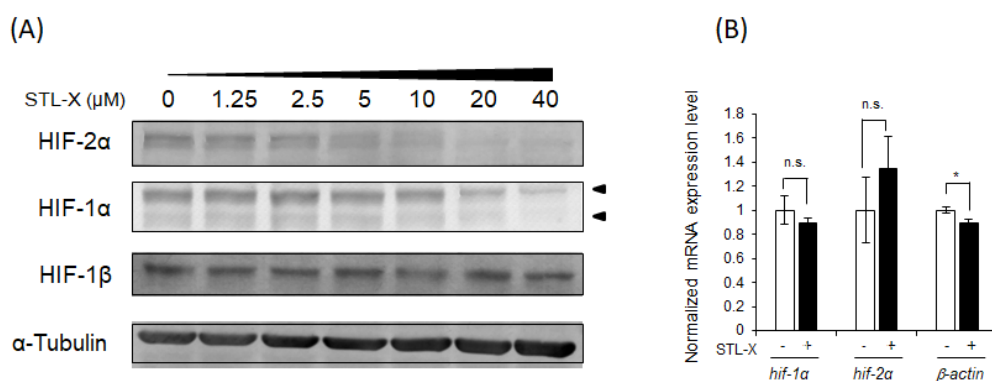


図 3. STL-X の HIF-2 タンパク質及び mRNA 量に与える影響

ンパク質に比較して、HIF-2 $\alpha$ タンパク質を濃度依存的に減少させた。また、STL-X は HIF-1 $\beta$ 及び $\alpha$ -tubulin のタンパク質量には影響を与えなかった。一方、STL-X の mRNA 量に与える影響を RT-PCR 法により検討した結果 (2 時間処理)、STL-X は、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$  の mRNA 量には影響を与えないことが判明した。さらに、STL-X と各種阻害剤 (プロテアソーム阻害剤、オートファジー阻害剤等) との併用試験を行った結果、STL-X の作用機序に興味深い知見が得られた。

### (3) 希少天然物を検出するための高感度検出プローブの開発

我々は、海綿より単離された希少ペプチド系ラクアミド類 [*J. Am. Chem. Soc.* 132, 9443 (2010); *J. Am. Chem. Soc.* 137, 9443 (2015)] の分子構造の特性に着想を得て、オリジナルな新規高感度ラベル化剤 L-FDVDA 及び L-FDLDA を用いた高感度アミノ酸の検出法 (Highly Sensitive-Advanced Marfey's Method; HS-Advanced Marfey 法と命名) の開発に成功した<sup>3)</sup>。続いて、本原理を応用して希少天然物を検出するための高感度検出プローブ X の開発を行った。すなわち、highly sensitive MS tag, trap tag, isotopic tag, UV tag をコンパクトに含むよう高感度検出プローブ X を設計・創製し、既存の検出試薬 **1** と天然物 parthenolide を用いて感度比較を行った。その結果、高感度検出プローブ X は、LC-MS との組み合わせることで、検出試薬 **1** より高度に優れていることを明らかにした<sup>3)</sup>。

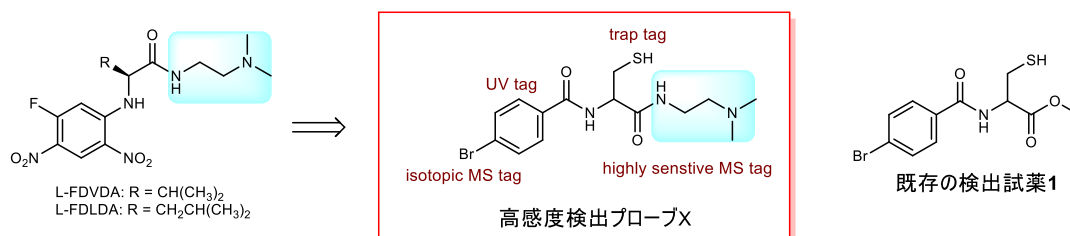


図 4. 高感度検出プローブ X の設計・創製

### (4) 希少放線菌 *Saccharothrix* sp. A1506 株が生産する preSTL-Z の存在確認と化学的全合成による構造決定

HIF-2 依存的活性化シグナルを抑制する微生物代謝産物として STL-X を見出したので、高感度検出プローブ X を利用して、未知の saccharothriolide 類を検出することを試みた。これまでに我々は、STL-B の前駆体 preSTL-X の単離精製、構造解析には成功していたが、未同定の STL-Z の前駆体 preSTL-Z も生産されているのではないかと考えた (図 5A)。実際に、C-7 位の置換基が異なる STL-F を見出していたことから、preSTL-Z の存在に非常に興味をもたれた。

そこで、*Saccharothrix* sp. A1506 株の培養抽出液を高感度検出プローブ X と  $\text{NEt}_3$ 、TCEP  $\cdot$  HCl 存在下で反応後、LC-MS 分析を行った結果、preSTL-Z と検出プローブ X との反応生成物 Y (検出プロダクト Y) の  $m/z$  (708.1961 ( $^{79}\text{Br}$ ), 710.1960 ( $^{81}\text{Br}$ )) が観測され、preSTL-Z の存在が強く示唆された (図 5B)。

続いて、preSTL-X の構造確定及び生物活性試験に供するするために化学的全合成を行うこととした。詳細は割愛するが、図 5C に逆合成経路を示した。すなわち、ヨウ化物 **3** 及びアルデヒド **4** を鍵中間体として、Nozaki-Hiyama-Kishi reaction によりヒドロキシカルボン酸 **2** を得た後、Shiina macrolactonization を鍵反応として、最終的に、図 5C に示した立体化学を示す preSTL-Z の全合成を達成した。さらに、合成した preSTL-Z と検出プローブ X を前述と同条件で反応させ反応生成物の LC-MS 分析を行った結果、*Saccharothrix* sp. A1506 株培養抽出物由来時の生成物と保持時間、分子量とも良い一致を示した。したがって、希少天然物 preSTL Z の存在が確定するとともに、生物活性試験に供する量を得ることができた<sup>4)</sup>。

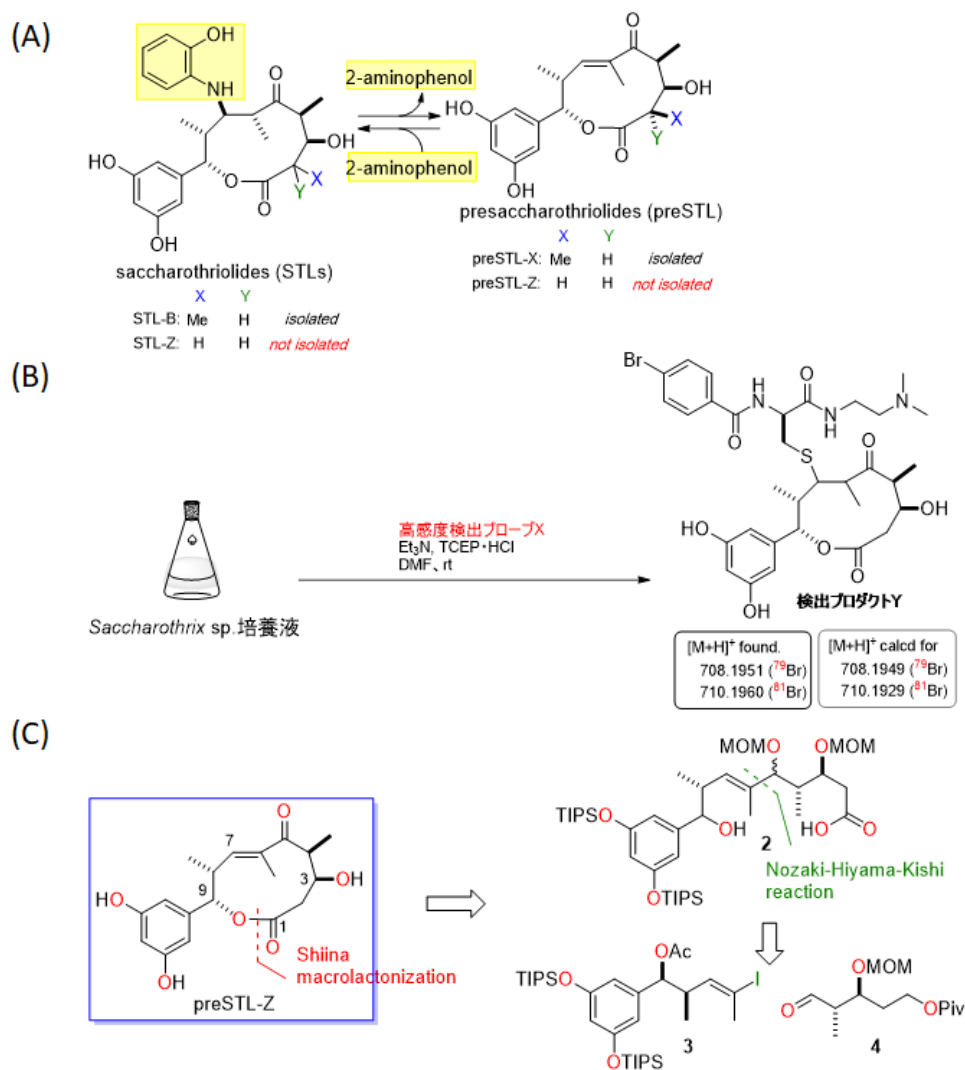


図 5. preSTL-Z の化学構造と検出プローブ X による探索・同定、及び逆合成経路

引用文献：

- 1) Lu, S., Nishimura, S., Hirai, G., Ito, M., Kawahara, T., Izumikawa, M., Sodeoka, M., Shin-ya, K., Tsuchida, T., Kakeya, H. Saccharothriolides A-C, novel phenyl-substituted 10-membered macrolides from a rare actinomycete *Saccharothrix* sp. *Chem. Commun.* 51, 8074-8077, 2015.
- 2) Lu, S., Nishimura, S., Ito, M., Tsuchida, T., Kakeya, H. Isolation and structure elucidation of cytotoxic saccharothriolides D to F from a rare actinomycete *Saccharothrix* sp. and their structure-activity relationship. *J. Nat. Prod.* 79, 1891-1895, 2016.
- 3) Kuranaga, T., Minote, M., Morimoto, R., Pan, C., Ogawa, H., Kakeya, H. Highly sensitive labeling reagents for scarce natural products. *ACS Chem. Biol.* 15, 2499-2506, 2020.
- 4) Kuranaga, T., Tamura, M., Ikeda, H., Terada, S., Nakagawa, Y., Kakeya, H. Identification and total synthesis of an unstable anticancer macrolide presaccharothriolide Z produced by *Saccharothrix* sp. *Org. Lett.* 23, 7106-7111, 2021.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kuranaga, T., Kakeya, H.	4. 巻 665
2. 論文標題 Development and application of highly sensitive labeling reagents for amino acids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods in Enzymol.	6. 最初と最後の頁 105-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.mie.2021.11.004	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 Sakai, M., Takahashi, N., Ikeda, H., Furutani, Y., Higuchi, S., Suzuki, T., Dohmae, N., Kobayashi, S., Harada, H., Kojima, S., Matsuura, T., Hattori, A., Kakeya, H.	4. 巻 46
2. 論文標題 Design, synthesis, and target identification of new hypoxia-induced factor 1 (HIF-1) inhibitors containing 1-alkyl-1H-pyrazole-3-carboxamide moiety	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 no.116375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116375	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 Kuranaga, T., Tamura, M., Ikeda, H., Terada, S., Nakagawa, Y., Kakeya, H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Identification and total synthesis of an unstable anticancer macrolide presaccharothriolide Z produced by Saccharothrix sp.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 7106-7111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c02506	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 Morimoto, R., Matsumoto, T., Minote, M., Yanagisawa, M., Yamada, R., Kuranaga, T., Kakeya, H.	4. 巻 69
2. 論文標題 Highly sensitive determination of amino acids by LC-MS under neutral conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 265-270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00958	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 Ikeda, H., Kakeya, H.	4. 巻 74
2. 論文標題 Targeting hypoxia-inducible factor (HIF-1) signaling with natural products toward cancer chemotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 687-695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-021-00451-0	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 Pan, C., Kuranaga, T., Cao, X., Suzuki, T., Dohmae, N., Shinzato, N., Onaka, H., Kakeya, H	4. 巻 86
2. 論文標題 Amycolapeptins A and B, cyclic nonadepsipeptides produced by combined-culture of <i>Amiclatopsis</i> sp. and <i>Tsukamurella pulmonis</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1843-1849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c02660	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 Jiang, Y., Matsumoto, T., Kuranaga, T., Lu, S., Wang, W., Onaka, H., Kakeya, H	4. 巻 74
2. 論文標題 Longicatenamides A-D, two diastereomeric pairs of cyclic hexapeptides produced by combined-culture of <i>Streptomyces</i> sp. KUSC_F05 and <i>Tsukamurella pulmonis</i> TP-B0596	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 307-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-020-00400-3	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 Kuranaga, T., Minote, M., Morimoto, R., Pan, C., Ogawa, H., Kakeya, H	4. 巻 15
2. 論文標題 Highly sensitive labeling reagents for scarce natural products	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ASC Chem. Biol.	6. 最初と最後の頁 2499-2506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.0c00517	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 Ozawa-Umeta, H., Kishimoto, A., Imaizumi, A., Hashimoto, T., Kakeya, H., Kanai, M	4. 巻 111
2. 論文標題 Curcumin beta-D-glucuronide (CMG) exhibits anti-tumor effects on oxaliplatin-resistant colon cancer with less toxicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1785-1793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14383	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 Baba, K., Kuwada, S., Nakao, A., Li, X., Okuda, A., Nishida, A., Matsuda, S., Fukuoka, N., Kakeya, H., Kataoka, T	4. 巻 153
2. 論文標題 Different localization of lysosomal-associated membrane protein 1(LAMP1) in mammalian cultured cell lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histochem. Cell. Biol.	6. 最初と最後の頁 199-213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-019-01842-z	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 Takahashi, N., Kaneko, K., Kakeya, H.	4. 巻 85
2. 論文標題 Total synthesis and antimicrobial activity of tumescenamides C and its derivatives.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 4530-4535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b03516	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 Li, X., Hattori, A., Takahashi, S., Goto, Y., Harada, H., Kakeya, H.	4. 巻 131
2. 論文標題 Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 promotes hypoxia-inducible factor 1-dependent tumor cell malignancy in spheroid models.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 239-252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14236	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 Takahashi, N., Hayashi, H., Poznaks, V., Kakeya, H.	4. 巻 55
2. 論文標題 Total synthesis of verucopeptin, an inhibitor of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 11956-11959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc06169j	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 Yoshimura, A., Nishimura, S., Suzuki, T., Hattori, A., Dohmae, N. Kato, T., Kakeya, H	4. 巻 21
2. 論文標題 Isolation, structure elucidation and conformational regulation of myropeptins, lipopeptides from a fungus Myrothecium rodium.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 7524-7528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02801	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 Sugiyama, R., Nakatani, T., Nishimura, S., Takenaka, K., Ozaki, T., Asamizu, S., Onaka, Y., Kakeya, H.	4. 巻 54
2. 論文標題 Chemical interaction of cryptic actinomycete metabolite 5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines through aggregate formation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 13486-13491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201905970	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11件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Kakeya, H.
2. 発表標題 Chemical communication research toward the development of novel antibiotics. (#182 Antibiotics Discovery)
3. 学会等名 PACIFICHEM2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒井麻利奈, 高橋伸明, 古谷 裕, 鈴木健裕, 堂前 直, 小林清香, 服部 明, 原田 浩, 掛谷秀昭
2. 発表標題 ピラゾール骨格を有する新規低酸素誘導因子HIF-1阻害剤の開発研究
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 掛谷秀昭
2. 発表標題 自然に学ぶ生理化学研究：分子プローブ開発と創薬
3. 学会等名 京都大学学際融合教育推進センター・生理化学研究ユニット第10回公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Pan, C., Kuranaga, T., Liu, C., Lu, S., Shinzato, N., Kakeya, H
2. 発表標題 Discovery of sulfur-containing cyclic lipopeptides thioamycolamides A-E, produced by the rare actinomycete Amycolatopsis sp.
3. 学会等名 The 62nd Symposium on the Chemistry of Natural Products
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kakeya, H.
2. 発表標題 Continuing Fascination with Discovery Science: Phenotypic Screening to Chemical Biology.
3. 学会等名 Mona Symposium 2020: Natural Product Chemistry and Medicinal Chemistry. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kakeya, H.
2. 発表標題 Chemical communication research toward the development of useful chemical probes.
3. 学会等名 The 4th A3 Roundtable Meeting on Asia Chemical Probe Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kakeya, H.
2. 発表標題 Natural products-prompted chemical biology: Phenotypic screening and a new platform for target identification.
3. 学会等名 The 6th Tishler-Omura Sympoium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kuranaga, T., Kakeya, H.
2. 発表標題 Highly sensitive labeling reagents inspired by a scarce marine natural product.
3. 学会等名 10th Korea-Japan Chemical Biology Symposium. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 掛谷秀昭
2. 発表標題 有用生物活性リガンドの開発を志向した化学コミュニケーション研究
3. 学会等名 有機合成のニュートレンド2020 (有機合成化学協会関西支部主催) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 掛谷秀昭
2. 発表標題 微生物間化学コミュニケーションの理解と有用生物活性リガンドの開発
3. 学会等名 新学術領域研究「化学コミュニケーションのフロンティア」・第6回公開シンポジウム. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 掛谷秀昭
2. 発表標題 微生物間化学コミュニケーションの利活用による新規有用生物活性リガンドの開発研究
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会 合同年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 掛谷秀昭 (監修)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ニュートンプレス	5. 総ページ数 175
3. 書名 くすりの科学知識：薬のしくみと、奥深き創薬の世界	

1. 著者名 掛谷秀昭 (監修)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ニュートンプレス	5. 総ページ数 176
3. 書名 くすりの科学知識-今こそ知っておきたいくすりの効能、しくみ、正しい付き合い方- (増補 第3版)	

1. 著者名 掛谷秀昭 (監修)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ニュートンプレス	5. 総ページ数 208
3. 書名 薬の大図鑑, Newton大図鑑シリーズ	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 含窒素複素環式化合物	発明者 1)掛谷秀昭, 酒井麻利奈, 古谷裕	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-209649	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

京都大学大学院薬学研究科 医薬創成情報科学専攻 システムケモセラピー (制御分子学) 分野 <a href="https://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/sc-molsci/">https://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/sc-molsci/</a>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

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			
中国	浙江大学			
米国	ジョンズホプキンス大学			
カナダ	トロント大学			