

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03394

研究課題名(和文) がん不均一性の克服に寄与する高活性天然物の探索と機能解明

研究課題名(英文) Search for bioactive natural products with overcoming effects on cancer-heterogeneity

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、がん幹細胞の生存と分裂を支えるがん微小環境(ニッチ)で亢進するシグナル分子をターゲットとして、「がん不均一性の克服」に寄与する低分子化合物を天然物から探索することを目的として、幹細胞の自己複製に関わる細胞シグナルやエピジェネティック遺伝子転写を制御するポリコーム構成分子などを標的としてスクリーニング研究を行った。その結果、植物、放線菌の天然物エキスコレクションから、Wntシグナル阻害作用、TRAIL耐性克服作用、Bmi1プロモーター阻害作用など、種々の有用な活性成分を単離し、それらの化学構造を明らかにした。また、がんの進展に関わる各種タンパク質の発現への影響などに関する解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、「がん不均一性の克服」に寄与する細胞シグナルをスクリーニング標的としており、注目度が高いため世界的に熾烈な競争が展開されているが、まだ決して十分な状況ではないため、新たな活性化合物の発見が期待されている。本研究では、研究室に保有する植物・放線菌等の天然物エキスという独自の研究対象を用いたスクリーニングを行うことにより、目的のシグナルに作用する数種の低分子化合物が見出された。これらを独自性の高い分子ツールとして有効に活用することにより、細胞シグナルを介した生命現象の解明や、がん不均一性の克服を対象とした創薬研究の一助となるなど、周辺分野の研究進展につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：This study is aiming at searching natural products for small-molecular compounds that contribute to "overcoming cancer heterogeneity" by targeting signaling molecules that are enhanced in the cancer microenvironment (niche) that supports the survival and division of cancer stem cells. For this purpose, screening studies were carried out targeting cell signals involved in self-renewal of stem cells and polycomb molecules that regulate epigenetic gene transcription. As a result, various useful active components were isolated from natural product extract collections of plants and actinomycetes, such as Wnt signal inhibitory activity, TRAIL resistance overcoming activity, and Bmi1 promoter inhibitory activity, and chemical structures of active natural products were elucidated. In addition, analysis on their activity mechanisms was examined such as the effects on the expression of various proteins involved in cancer progression.

研究分野：天然資源系薬学

キーワード：生理活性 シグナル伝達 生体分子 有機化学 薬学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん組織は様々な分化状態と多様な遺伝子的背景をもった不均一な細胞集団から形成されている。この不均一 (heterogeneity) な階層 (ヒエラルキー) の頂点に位置するのが「がん幹細胞」であり、がん幹細胞を取り囲むがん微小環境 (ニッチ) によりがん幹細胞の生存と適度な分裂が調節されている。このような混沌としたがんを根絶させるための新たな治療戦略としてがん幹細胞を標的とすることが現在世界的なトピックスとなっている。がん幹細胞は、正常な幹細胞と同様に、自分自身を再生する自己複製能と様々な分化細胞を産生する多分化能を併せ持つ。従来抗がん剤の多くは分化が進んで激しく増殖するがん細胞を死滅させるものであったが、未分化の状態にあるがん幹細胞は増殖能が高くないために死滅しにくく、従来抗がん剤や放射線治療に対して抵抗性を示し生き残る。最近では、分化したがん細胞が時としてがん幹細胞に戻るといった性質 (可塑性) も報告されている。このような混沌としたがんを根絶させるための新たな治療戦略として、わずかに生き残るがん幹細胞を徹底的に攻略することが重要と考えられている。

本研究では、このがん幹細胞の生存と分裂を支えるがん微小環境 (ニッチ) で亢進するシグナル分子をターゲットとして、その機能を抑制し、「がん不均一性の克服」に寄与する低分子化合物を天然物から探索する。そのような標的シグナルは「幹細胞ニッチシグナル」とも呼ばれ、正常な幹細胞の自己複製、発生、分化、成人組織再生などにおいても重要な役割を担っていることからきわめて注目度が高く、いくつかのシグナル阻害剤や創薬候補が開発されているものの、いまだ決して十分な状況ではなく、数多くの選択肢を用意することが強く求められている。従ってこれら細胞シグナルに作用する有効な創薬候補の探索研究は、さらに継続して引き続き行われることが重要であることが、世界中の多くの研究者によって認識されていた。本研究では天然物を素材対象として、これらシグナルに有効な作用を示す高活性天然機能分子の探索と開拓および機能解明を行う。

2. 研究の目的

がん組織は様々な分化状態と多様な遺伝子的背景をもった不均一な細胞集団から形成されており、この不均一な階層 (ヒエラルキー) の頂点に位置するのが「がん幹細胞」である。本研究では、がん幹細胞の生存と分裂を支えるがん微小環境 (ニッチ) で亢進するシグナル分子をターゲットとして、「がん不均一性の克服」に寄与する低分子化合物を天然物から探索することを目的とする。そのような標的シグナルとして、幹細胞の自己複製に関わる Wnt (Wnt)、がん選択的にアポトーシスを誘導する TRAIL (TRAIL)、NO 産生抑制活性と NFκB シグナル経路、およびエピジェネティック遺伝子転写を制御するポリコーム構成分子などを取り上げる。これらは「幹細胞ニッチシグナル」とも呼ばれ、正常な幹細胞の自己複製、発生、分化、成人組織再生などにおいても重要な役割を担っている。本研究では天然物を素材対象として、これらシグナルに有効な作用を示す高活性天然機能分子の探索と開拓および機能解明を行う。またこれまでの研究で当研究グループにより見出してきた活性化化合物について、その分子レベルでの作用機構の解析を行う。

3. 研究の方法

(1) 天然物抽出物コレクションの構築・拡充：(2) のスクリーニングを実施するために、これまでに当研究室内で積極的に構築してきた独自の植物サンプルと菌株コレクション、およびこれらの天然物抽出エキスおよび単離した天然物コレクションを有効に活用する。とくに千葉県産土壌由来放線菌・真菌を中心とした天然薬用資源を用いた天然物抽出エキスコレクションを拡充するとともに、病原性放線菌・真菌からのスクリーニングサンプルも拡大してコレクションを作製する。

(2) 細胞アッセイシステムを用いたスクリーニング：当研究室では、次の ~ に関して主に細胞アッセイによるスクリーニングシステムを構築しており、これらを活用した高活性天然物の探索を目的として、さらに有効な抽出エキスを得るべくスクリーニングを継続して行う。

Wnt シグナル：転写因子 TCF の転写阻害活性を評価するルシフェラーゼレポーターアッセイシステム。

TRAIL シグナル：がん細胞選択的にアポトーシスを誘導するデスリガンド TRAIL の効果を増強する作用に関するスクリーニング

NO 産生抑制活性に関する Griss 法を用いた細胞アッセイシステム

ポリコーム構成分子 Bmi1 : Bmi1 プロモーター活性を評価するルシフェラーゼアッセイシステム

(3) 活性成分の分離・精製：(1) でヒットした抽出物について、上記アッセイを指標として、活性成分の分離・精製を行い、活性成分を単離し、機器分析等に基づき、その化学構造を解明する。また、単離した化合物に対して抽出エキスで見られた活性に関する再評価を行う。

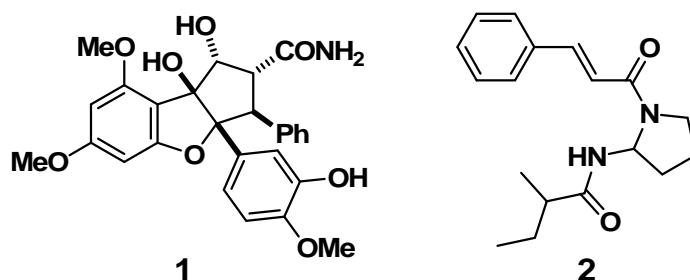
(4) 活性化化合物の活性構造相関と作用機構解析：(3) で得られた興味深い活性成分について関連化合物との活性構造相関を解析し、活性発現のために重要な部分構造因子に関する情報を収

集する。また、これまでに得られた興味深い活性成分（TRAIL耐性克服作用をもつ植物成分，BMI1スクリーニングにより得られた植物成分等）について，その分子レベルでの作用メカニズムの解析に関する実験を行い，作用メカニズムの解析を行う。

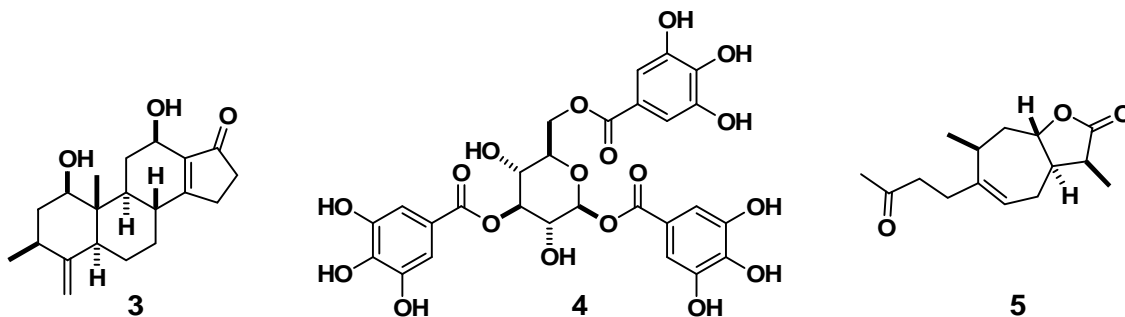
4. 研究成果

本研究では，がん幹細胞の生存と分裂を支えるがん微小環境で亢進するシグナル分子をターゲットとして，「がん不均一性の克服」に寄与する低分子化合物を天然物から探索することを目的とする。今回，幹細胞の自己複製に関わるウィント（Wnt），がん選択的にアポトーシスを誘導するトレイル（TRAIL），およびエピジェネティック遺伝子転写を制御するポリコム構成分子の一つである BMI1 のプロモーター阻害作用等に関するスクリーニングを植物成分や真菌等の微生物由来成分を対象として行った。

- (1) Wnt シグナル阻害作用に関する細胞アッセイシステム（TCF/ β -catenin 転写活性（TOP 活性）を評価するシステム）を用いたスクリーニングを行い，センダン科植物 *Aglaia odorata* および *Amoora cucullata* よりロカグラミド関連天然物 6 種を単離した。そのうちロカグラミド化合物 1 およびジアミド天然物 odorine(2)は，TOP 活性を低下させ、IC₅₀ はそれぞれ 95.0 nM, 13.7 μ M であった。また 2 はウェスタンブロットの結果，Wnt シグナルの転写活性化因子である β -catenin および標的の一つである c-Myc のタンパク質発現量を減少させた，また定量 PCR により，同化合物は c-Myc の mRNA の発現を低下させた。



- (2) TRAIL 耐性胃がん細胞 AGS を用いたスクリーニングにより，マメ科植物 *Acacia mangium* から新規炭素骨格をもつ C20 テルペノイド化合物 acacienone(3)を単離した。本化合物は，テルペン骨格の 4 位から 3 位ヘメチル基が転位し，さらに 13 位メチル基が脱離した稀少な炭素骨格をもつ天然物であり，X 線結晶解析により化学構造を確定した。バングラデシュ産シクンクシ科植物 *Terminalia bellirica* から 2 種の新規化合物を含む 4 種のリグナンおよびガロイル化配糖体を単離した。このうちトリガロイル化グルコピラノースの 1 種(4)は顕著な TRAIL 耐性克服作用を示した。また，タイ産のミカン科植物 *Murraya exotica* から，TRAIL 耐性克服作用をもつ一連のセスキテルペン類を単離した。そのうち 11 α ,13-dihydroxanthinin(5)はカスパーゼ 3 及び 8 の活性化，ならびにデスレセプター DR5 等のタンパク質の発現増強，抗アポトーシス分子 Bcl2 の発現抑制等の作用を示した。千葉市産土壌から分離した真菌 *Clonostachys rogersoniana* IFM66735 の玄米培地培養エキスから，ジまたはトリスルフィド結合を含むインドール二量体型アルカロイド化合物を 7 種単離した。その中の 1 種のジスルフィド型二量体化合物 sch52901(6)は顕著な TRAIL 耐性克服作用を示した。また，ムクロジ科 *Nephelium hypoleucum* 樹皮から単離したカテキン三量体 cinnamtannin B-1(7)について作用解析を行った結果，デスレセプター経路およびミトコンドリア経路の両方を介してアポトーシスを誘導することが示唆された。一方，ナス科 *Physalis minima* 全草から単離した一連の physalin 類は顕著な TRAIL 耐性克服作用を示したが，その中の一つ physalin F(8)はヒト胃腺がん細胞 AGS に対してアポトーシス抑制因子 cFLIP と Bcl2 を減少させることが判明した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 5件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Manome Teruhisa, Hara Yasumasa, Ishibashi Masami | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Isolation of various flavonoids with TRAIL resistance-overcoming activity from <i>Blumea lacera</i> | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Molecules | 6. 最初と最後の頁 264 ~ 264 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules28010264 | 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 Fujii Kazuki, Hara Yasumasa, Arai Midori A., Sadhu Samir K., Ahmed Firoj, Ishibashi Masami | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 Natural Compounds with BMI1 Promoter Inhibitory Activity from <i>Mammea siamensis</i> and <i>Andrographis paniculata</i> | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin | 6. 最初と最後の頁 885 ~ 891 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00556 | 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 Jitrangsri Kritamorn, Hara Yasumasa, Takaya Akiko, Ishibashi Masami | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 New polyoxygenated cyclohexenes isolated from <i>Uvaria rufa</i> and cinnamtannin B1 isolated from <i>Nephelium hypoleucum</i> with TRAIL-resistance-overcoming activity | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Phytochemistry Letters | 6. 最初と最後の頁 7 ~ 9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phytol.2022.08.010 | 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 Yasumasa Hara, Keiichiro Watanabe, Akiko Takaya, Itsuki Ebihara, Teruhisa Manome, Midori A. Arai, Takashi Yaguchi, Masami Ishibashi | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Two bioactive compounds, uniformides A and B, isolated from a culture of <i>Nocardia uniformis</i> IFM0856T in the presence of animal cells | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Organic Letters | 6. 最初と最後の頁 4998 ~ 5002 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.acs.orglett.2c02092 | 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 Manome Teruhisa, Hara Yasumasa, Ahmed Firoj, Sadhu Samir K., Ishibashi Masami | 4. 巻 76 |
| 2. 論文標題 Thannilignan glucoside and 2-(-glucopyranosyl)-3-isoxazolin-5-one derivative, two new compounds isolated from Terminalia bellirica | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines | 6. 最初と最後の頁 482 ~ 489 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-021-01593-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 該当する |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Midori A. Arai, Kota Sakuraba, Yoshinori Makita, Yasumasa Hara, Masami Ishibashi | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Evaluation of naturally occurring HIF-1 inhibitors for pulmonary arterial hypertension | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ChemBioChem | 6. 最初と最後の頁 2799-2804 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.202100223 | 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 Yasushi Ohizumi, Michi Kawada, Maki Kamada, Akira Nakajima, Koji Kajima, Nobuyuki Uozumi, Yasumasa Hara, Yuanqiang Guo, Masami Ishibashi | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Isolation of adenosine and cordysin B from Anredera cordifolia that stimulates CRE-mediated transcription in PC12 cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Planta Medica International Open | 6. 最初と最後の頁 e19-e24 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1395-6510 | 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 Masami Ishibashi | 4. 巻 74 |
| 2. 論文標題 Screening study of cancer-related cellular signals from microbial natural products | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Antibiotics | 6. 最初と最後の頁 629-638 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-021-00434-1 | 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 Tomoyuki Sato, Midori A. Arai, Yixizhuoma, Yasumasa Hara, Takashi Koyano, Thaworn Kowithayakorn, Masami Ishibashi | 4. 巻 74 |
| 2. 論文標題 Cadinane sesquiterpenoids isolated from Santalum album using a screening program for Wnt signal inhibitory activity | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines | 6. 最初と最後の頁 476-481 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-019-01380-x | 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 Midori A. Arai, Kaori Morita, Haruka Kawano, Yuna Makita, Manami Hashimoto, Akiko Suganami, Yutaka Tamura, Samir K. Sadhu, Firoj Ahmed, Masami Ishibashi | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Target protein-oriented isolation of Hes1 dimer inhibitors using protein based methods | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 1381 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58451-3 | 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 Midori A. Arai, Yuna Makita, Yumi Yamaguchi, Haruka Kawano, Akiko Suganami, Yutaka Tamura, Masami Ishibashi | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Total synthesis of lindbladione, a Hes1 dimerization inhibitor and neural stem cell activator isolated from Lindbladia tubulina | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 21433 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78524-7 | 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 Yasumasa Hara, Yuichi Totsugi, Hiroshi Ichikawa, Shinji Harada, Kazuki Fujii, Firoj Ahmed, Samir K. Sadhu, Midori A. Arai, Masami Ishibashi | 4. 巻 75 |
| 2. 論文標題 Acacienone, a terpenoid-like natural product having an unprecedented C20 framework isolated from Acacia mangium leaves | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines | 6. 最初と最後の頁 99-104 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-020-01457-y | 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20件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 7件）

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 石橋正己 |
| 2. 発表標題 天然物に学ぶ：Nocardia属放線菌成分 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第143年会シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masami Ishibashi |
| 2. 発表標題 Learning from natural products: Screening study on pathogenic actinomycetes Nocardia sp. |
| 3. 学会等名 Specialized Academy of Organic Chemistry (Suzuki-juku), the 15 th Interactive Seminar（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 馬日照久，原康雅，石橋正己 |
| 2. 発表標題 Physalis minimaからの新規 physalin 探索とその TRAIL 耐性克服作用の作用機序解析 |
| 3. 学会等名 日本生薬学会第68年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 原康雅，渡邊圭一郎，高屋明子，馬日照久，矢口貴志，石橋正己 |
| 2. 発表標題 動物細胞存在下Nocardia uniformisの培養を用いた生物活性天然物の探索 |
| 3. 学会等名 日本生薬学会第68年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 藤井一樹, 原康雅, 石橋正己 |
| 2. 発表標題 BMI1プロモーター阻害作用をもつ植物成分の探索研究 |
| 3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kazuki Fujii, Yasumasa Hara, Midori A. Arai, Samir K. Sadhu, Firoj Ahmed, Masami Ishibashi |
| 2. 発表標題 Search for natural products with BMI1 promoter inhibitory effect from <i>Andrographis paniculata</i> |
| 3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yasumasa Hara, Midori A. Arai, Takashi Yaguchi, Masami Ishibashi |
| 2. 発表標題 Search for new natural products from pathogenic actinomycetes of the genus <i>Nocardia</i> by co-culture with animal cells |
| 3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Teruhisa Manome, Yasumasa Hara, Firoj Ahmed, Samir K. Sadhu, Masami Ishibashi |
| 2. 発表標題 Search for natural products from <i>Terminalia bellirica</i> and <i>Blumea lacera</i> |
| 3. 学会等名 The 2nd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Masami Ishibashi |
| 2. 発表標題 Search for natural products from actinomycetes of the genus Nocardia |
| 3. 学会等名 The 2nd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kritamorn Jitrangsri, Yasumasa Hara, Akiko Takaya, and Masami Ishibashi |
| 2. 発表標題 Bioactive compounds with TRAIL-resistance overcoming activity from <i>Murraya exotica</i> |
| 3. 学会等名 The 11th JSP-CSP-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Teruhisa Manome, Yasumasa Hara, Firoj Ahmed, Samir K. Sadhu, Masami Ishibashi |
| 2. 発表標題 Search for natural products from <i>Terminalia bellirica</i> with AGS cytotoxicity |
| 3. 学会等名 The 11th JSP-CSP-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 原康雅 |
| 2. 発表標題 病原性放線菌Nocardia属からの新規天然物の探索 |
| 3. 学会等名 日本生薬学会第67年会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 原康雅, 矢口貴志, 石橋正己 |
| 2. 発表標題 動物細胞との共培養法による病原性放線菌Nocardia属からの新規天然物の探索 |
| 3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 蒔田吉功, 荒井緑, 石橋正己 |
| 2. 発表標題 ヘテロ環含有口カグラミド誘導体の合成とがん細胞への効果 |
| 3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計3件

| | |
|---------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 石橋正己 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 南江堂 | 5. 総ページ数 315 |
| 3. 書名 パートナー天然物化学 改訂第4版, 森田博史・阿部郁朗編 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Midori A. Arai, Masami Ishibashi | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 Elsevier | 5. 総ページ数 553 |
| 3. 書名 "Target protein-oriented natural products isolation methods", Comprehensive Natural Products Chemistry , Chemistry & Biology | |

| | |
|--|------------------|
| 1. 著者名 石橋正己 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 丸善 | 5. 総ページ数 1509 |
| 3. 書名 "5.2.1アミノ酸, ペプチドおよびタンパク質", 化学便覧基礎編改訂6版5.2節「生体物質の性質」 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| <p>活性構造化学研究室 http://www.p.chiba-u.jp/lab/kassei/index.html</p> |
|---|

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 | 高屋 明子 (Takaya Akiko) (80334217) | 千葉大学・大学院薬学研究院・准教授 (12501) | |
| 研究分担者 | 原 康雅 (Hara Yasumasa) (10824625) | 千葉大学・大学院薬学研究院・助教 (12501) | |
| 研究分担者 | 荒井 緑 (Arai Midori) (40373261) | 慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授 (32612) | |

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 | | | |
|---------|---------|-------|--|--|
| バングラデシュ | クルナ大学 | ダッカ大学 | | |