

令和 5 年 5 月 12 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16024

研究課題名（和文）微生物の生育環境を模倣した共培養法による新規医薬シーズ探索とその産生機構解明

研究課題名（英文）Search for new drug seeds by co-culture method that mimics the growth environment of microorganisms

研究代表者

原 康雅（Hara, Yasumasa）

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：10824625

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、同一土壌中に存在する微生物同士の相互作用や、動物細胞(免疫細胞)と病原微生物を含む微生物との相互作用を用いた、微生物の生育環境を模倣した培養を用いて、新規天然物や生物活性天然物の探索を実施した。その結果、細胞死誘導作用や抗炎症作用を有する新規天然物や既知天然物を単離するとともに、生物活性を有する天然物については、作用機序に関する解析を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

微生物の天然物産生に関与する休眠状態の遺伝子を活性化することは、新規天然物を探索する上で重要であり、これまでに様々な手法が開発されてきた。本研究では、微生物の生育環境を模倣した培養により新規天然物を見出したことから、本手法が医薬シードに繋がる新規天然物や生物活性天然物を探索するための有用な手法の一つにつながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we searched for new natural products and bioactive natural products by using culture methods that mimics the growth environment of microorganisms such as interactions between microorganisms existing in the same soil, and interactions between animal cells (immune cells) and microorganisms including pathogenic microorganisms. As a result, we isolated new natural products with cell death-inducing and anti-inflammatory effects and several known natural products, and analyzed the mechanisms of action of bioactive natural products.

研究分野：天然物化学

キーワード：共培養 微生物資源 培養抽出物ライブラリー構築 土壌由来放線菌 放線菌Nocardia

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

微生物が産生する天然有機化合物(天然物)は、多彩な化学構造を有し、様々な生物活性をもつため、数多くの天然物が医薬品または医薬シーズとして利用されてきた。近年、微生物のゲノム解析が進み、微生物には、発現していない、休眠状態の天然物生合成遺伝子(休眠遺伝子)が数多く存在することが明らかにされた。そこで現在、新規天然物の探索のために、様々な休眠遺伝子の活性化方法の開発が行われている。その一例として、放線菌と他生物との培養(共培養)により、休眠遺伝子を活性化させ新規天然物を産生させる試みが行われており、世界的にも共培養法を用いた新規天然物探索の報告例は増加している。

これまでに研究代表者は、動物細胞とそれに感染する放線菌 *Nocardia* の相互作用に着目し、動物細胞 J774.1 存在下放線菌 *Nocardia* の培養を行い、新規天然物を見出したことで、「放線菌と動物細胞の共培養」を用いた新規の天然物探索手法を提唱した。また、海綿に生育している微生物同士が相互作用している知見に着目し、海綿由来の真菌と細菌、同一海綿由来の真菌と真菌の2種の微生物の共培養を行い、共培養選択的な天然物や生物活性を見出してきた。これらの研究成果から、研究代表者は、自然界にて微生物が同一環境に存在する他の生物と行っている直接的あるいは間接的な相互作用を模した培養法、すなわち、微生物の生育環境を模倣した共培養が休眠遺伝子の活性化に有効であると考えた。しかし、生育環境を模倣した難培養微生物の単培養の報告はあるものの、同一環境に生育する微生物2種の共培養やそれを利用した天然物探索の例は少ない。

### 2. 研究の目的

本研究では、同一環境に存在する「微生物」と「微生物を含む生物」の相互作用に着目した、微生物の生育環境を模倣した共培養を実施することで、微生物の休眠遺伝子を活性化させ、これまでにない新規骨格や生物活性を有する天然物を単離し、その機能や生合成遺伝子解析などの天然物が持つ特徴の解明を目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 微生物の生育環境を模倣した共培養による抽出物コレクションの構築とスクリーニング

本研究では、「微生物の生育環境を模倣した共培養」として、① 同一環境より分離した微生物と微生物の共培養と、② 動物細胞存在下での微生物の培養(微生物と動物細胞の共培養)の2種類の培養を実施し、それぞれ下記の方法で抽出物コレクションの構築とスクリーニングを行う。

##### ① 同一環境より分離した微生物と微生物の共培養

研究代表者の所属研究室では、土壌や河川、海砂から分離した1,500株以上の放線菌(CKK)を保有し、その放線菌の Waksman 液体培地での単独培養(単培養)抽出物や分離源の情報を蓄積している。そこで、この単培養抽出物コレクションについて、グラム陽性細菌 *Bacillus subtilis* IFM 2060 を用いて MTT 法による抗菌活性試験およびアズール耐性をもつ真菌 *Aspergillus fumigatus* IFM 60237 を用いて JSMM-F による抗真菌活性試験によりスクリーニングする。単培養抽出物コレクションが生物活性を示さなかった放線菌を、同一土壌より分離された放線菌2種の組み合わせで Waksman 液体培地にて共培養を実施し、得られた共培養抽出物を抗菌活性および抗真菌活性でスクリーニングする。スクリーニングの結果、生物活性をもつ共培養抽出物を分画対象とする。

##### ② 動物細胞存在下での微生物の培養

千葉大学真菌医学研究センターより入手した *Nocardia* 基準株を単培養し得られた抽出物コレクションについて、マウスマクロファージ様細胞株 J774.1 の細胞死誘導作用でスクリーニングする。単培養抽出物コレクションが生物活性を示さなかった *Nocardia* を複数選択し、動物細胞 J774.1 存在下(共培養)、非存在下(単培養)で複数の培養条件にて培養し、得られた抽出物を、J774.1 の細胞死誘導作用および LCMS 分析にてスクリーニングする。スクリーニングの結果、生物活性を示した共培養抽出物、LCMS にて共培養優先的なピークを見出した共培養抽出物を分画対象とする。

#### (2) 共培養抽出物からの新規骨格構造および生物活性を有する天然物の探索

(1) で選択した共培養抽出物について、シリカゲルや ODS などの各種担体を用いたカラムクロマトグラフィーや HPLC を用いて、生物活性を指標に天然物を単離する。また、LCMS 分析で見出した、共培養下優先的に産生される天然物を単離する。単離した天然物について各種スペクトルデータを基にその構造を決定する。

#### (3) 単離天然物の特徴の把握

(2) で単離した天然物に関して、再度、生物活性試験を実施する。顕著な生物活性を示した天然物に関しては、ウェスタンブロッティングなどの分子生物学的手法により、作用機序の解析を試みる。また、天然物の産生に関与する生合成遺伝子の推定も試みる。

#### 4. 研究成果

##### (1) 同一環境より分離した微生物と微生物の共培養からの天然物探索

放線菌単培養抽出物コレクション 1242 種に対して、*Bacillus subtilis* IFM 2060 を用いた抗菌活性試験を実施したところ、805 種が抗菌活性を示さなかった。この放線菌 805 種を用いて、同一土壌から分離された放線菌 2 種の組み合わせでの共培養 602 種を行い、抗菌活性試験および真菌 *Aspergillus fumigatus* IFM 60237 を用いた抗真菌活性試験を行った。その結果、放線菌の単培養抽出物に比べて抗菌活性が強い共培養抽出物は 602 種中 31 種であり、中でも強い抗菌活性を示した CKK1702 と CKK1706 の菌株の組み合わせを分画対象とした。さらに、*A. fumigatus* に抗真菌活性を示した共培養抽出物は 602 種中 5 種であり、中でも強い活性を示した *Streptomyces albidoflavus* IFM 12233 と *Streptomyces tendae* IFM 12234 の組み合わせを分画対象とした。

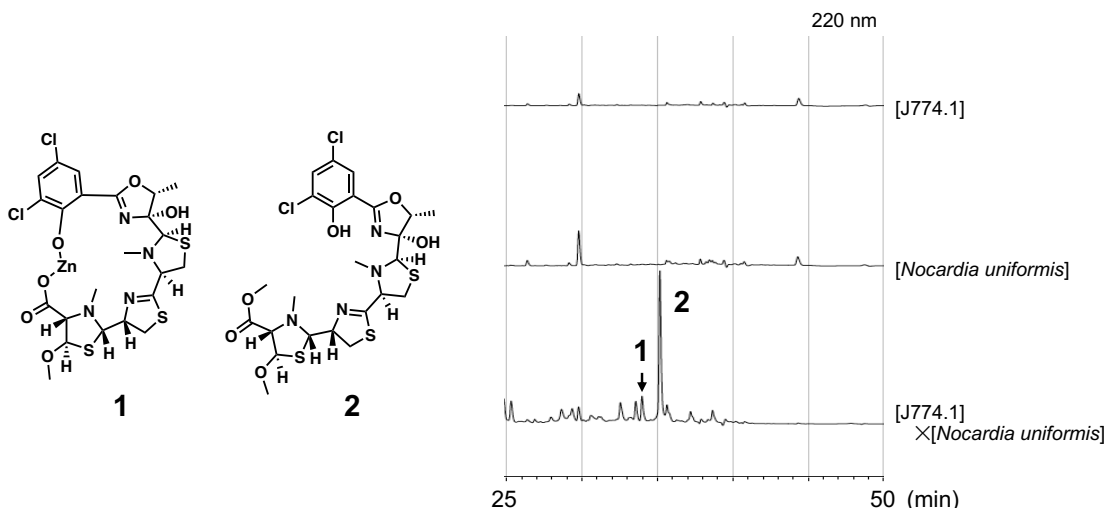
CKK1702 および CKK1706 は、福岡県福岡市警固神社にて採取した土壌より分離された放線菌である。これら 2 種の Waksman 培地での共培養より得られた抽出物を、抗菌活性を指標に分画した結果、3 種の既知天然物を単離した。単離天然物はいずれも抗菌活性を示した。単離天然物のうち 2 種は共培養下優先的に産生される化合物であった。

*Streptomyces albidoflavus* IFM12233 と *Streptomyces tendae* IFM12234 は、滋賀県長浜市にて採取した土壌より分離された放線菌である。同様の手法で培養し、得られた培養抽出物を、抗真菌活性を指標に分画した結果、既知ブレノライド 4 種を単離した。この内、2 種の天然物はジアステレオマーの混合物として得た。これら 4 種の天然物は、共培養下優先的に産生される天然物であり、いずれも弱い抗真菌活性を示した。

##### (2) 動物細胞存在下での微生物の培養

*Nocardia* の基準株 66 種の単培養抽出物をマウスマクロファージ様細胞株 J774.1 の細胞死誘導作用でスクリーニングした。J774.1 の細胞生存率が高い培養物を産生した菌株のうち、9 種を J774.1 存在下 4 種の培養条件で培養した。各培養抽出物について、J774.1 に対する細胞死誘導作用と LCMS 分析結果でのスクリーニングを実施した結果、J774.1 存在下、modified Czapek-Dox 2 培地、28°Cでの *N. uniformis* IFM0856<sup>T</sup> の培養抽出物に、強い細胞死誘導作用と、単培養では観察されない明瞭な LCMS ピークを見出した。そこで、培養抽出物を分離・精製した結果、単培養では確認されないピークに相当する 2 種の新規天然物 (1, 2) および 1 種の既知天然物を単離した。化合物 1 および 2 は、*N. transvalensis* IFM 10065 より単離報告のある transvalencin A の類縁体であり、それぞれ uniformide A および B と命名した。化合物 1 および 2 について、transvalencin A の生合成遺伝子を参考に、*N. uniformis* の遺伝子解析を実施し、その生合成遺伝子を推定した。単離した 3 種の天然物の細胞死誘導作用を評価したところ、化合物 1 および 2 は、J774.1 に対して濃度依存的な細胞死誘導作用を示した。この細胞死誘導作用について、各種細胞死阻害剤を用いた検討により、鉄非依存性の脂質過酸化作用によるものと示唆された。また、LPS 刺激下マウスマクロファージ様細胞株 RAW264 を用いた NO 産生量による抗炎症活性評価を実施したところ、化合物 1 および 2 はいずれも NO 産生抑制作用を示した。さらに化合物 2 を用いた詳細な作用機序解析を行うことで、PI3K/Akt シグナル経路を介さずに、IκBα 分解を抑制することで、NO、IL-1β、IL-6 を抑制し、抗炎症作用を示すことが示唆された。

その他、J774.1 存在下 *Nocardia arthritidis* IFM 10035<sup>T</sup> の培養より既知天然物 4 種を、J774.1 存在下 *Nocardia amamiensis* IFM 10867<sup>T</sup> の培養より既知天然物 1 種を単離、構造決定した。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Teruhisa Manome, Yasumasa Hara, Masami Ishibashi	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 2023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 Teruhisa Manome, Yasumasa Hara, Masami Ishibashi	4. 巻 77
2. 論文標題 A new 1,2-diketone physalin isolated from <i>Physalis minima</i> and TRAIL-resistance overcoming activity of physalins	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 370 ~ 378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-022-01670-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 -
1. 著者名 Kazuki Fujii, Yasumasa Hara, Midori A. Arai, Samir K. Sadhu, Firoj Ahmed, Masami Ishibashi	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 Kritamorn Jitrangsri, Yasumasa Hara, Akiko Takaya, Masami Ishibashi	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.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 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 Corrrection to "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 5867 ~ 5867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c02441	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 Teruhisa Manome, Yasumasa Hara, Firoj Ahmed, Samir K. Sadhu, Masami Ishibashi	4. 巻 76
2. 論文標題 Thannilignan glucoside and 2-( -glucopyranosyl)-3-isoxazolin-5-one derivative, two new compounds isolated from <i>Terminalia bellirica</i>	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 Yasumasa Hara, Mareno Chiba, Keiichiro Watanabe, Masami Ishibashi	4. 巻 105
2. 論文標題 Isolation of Ikahonone, 4-Methyl-2,4-dihydroxy-3-pentanone from <i>Bacillus cereus</i> IFM12235	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 523 ~ 531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-21-S(R)4	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 Yasumasa Hara, Daiki Tanimura, Teruhisa Manome, Midori A. Arai, Takashi Yaguchi, Masami Ishibashi	4. 巻 104
2. 論文標題 Isolation of peptidolipin NA derivatives from the culture of <i>Nocardia arthritidis</i> IFM10035T in the presence of mouse macrophage cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 185 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-21-14567	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 Kritamorn Jitrangri, Akiko Takaya, Yasumasa Hara, Samir K. Sadhu, Firoj Ahmed, Masami Ishibashi	4. 巻 16
2. 論文標題 Bioactivity-guided isolation of TRAIL-resistance-overcoming activity compounds from the leaves of <i>Murraya exotica</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Natural Product Communications	6. 最初と最後の頁 1934578X2110658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1934578X211065843	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 Yasushi, Michi Kawada, Miki 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 <i>Anredera cordifolia</i> 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, Itsuki Ebihara, Yoshinori Makita, Yasumasa Hara, Takashi Yaguchi, Masami Ishibashi	4. 巻 74
2. 論文標題 Isolation of nocobactin NAs as Notch signal inhibitors from <i>Nocardia farcinica</i> , a possibility of invasive evolution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 255 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-020-00393-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 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 <i>Acacia mangium</i> 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39件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 馬目 照久, 中村 文香, 原 康雅, 高屋 明子, 伴 さやか, 高橋 弘喜, 矢口 貴志, 石橋 正己
2. 発表標題 放線菌 <i>Nocardia carnea</i> IFM 12324からの新規天然物の探索と生合成遺伝子解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三宅 真未, 原 康雅, 渡邊 圭一郎, 高屋 明子, 矢口 貴志, 石橋 正己
2. 発表標題 <i>Nocardia</i> 属放線菌からの抗炎症天然物の探索
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原 康雅, 岩田 樹, 藤井 一樹, 松岡 優輝, 高屋 明子, 石橋 正己
2. 発表標題 熱帯植物 <i>Xylia kerri</i> 等からの関節リウマチ滑膜線維芽細胞の細胞死誘導作用を有する天然物探索
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤井 一樹, 原 康雅, 高屋 明子, Firoj Ahmed, Samir K. Sadhu, 石橋 正己
2. 発表標題 <i>Caesalpinia digyna</i> からのBMI1プロモーター阻害作用を示す天然物の探索
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅沼 朋花, 原 康雅, 千葉 まれの, 高屋 明子, 石橋 正己
2. 発表標題 同一土壌分離放線菌の共培養等からの抗真菌活性を指標とした天然物の探索
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山中 夏樹, 山口 隼平, 高橋 弘喜, 原 康雅, 石橋 正己, 高屋 明子
2. 発表標題 非カルバペネマーゼ産生クレブシエラにおけるメロベネム寛容性機構
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 山口 隼平, 馬目 照久, 原 康雅, 山崎 由里子, 松岡 悠美, 石橋 正己, 高屋 明子
2. 発表標題 Physalin Hによる黄色ブドウ球菌agrクオラムセンシングシステム抑制機構
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasumasa Hara
2. 発表標題 Search for new natural products from actinomycetes of the genus Nocardia in the presence of animal cells
3. 学会等名 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomoka Asanuma, Yasumasa Hara, Mareno Chiba, Akiko Takaya, Masami Ishibashi
2. 発表標題 Search for natural products from actinomycetes with anti-fungal activity
3. 学会等名 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuki Fujii, Yasumasa Hara, Masami Ishibashi
2. 発表標題 Search for natural products with BMI1 promoter inhibitory effect from <i>Andrographis paniculata</i> and <i>Mammea siamensis</i>
3. 学会等名 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Junpei Yamaguchi, Teruhisa Manome, Yasumasa Hara, Yuriko Yamazaki, Yuumi Matsuoka, Masami Ishibashi, Akiko Takaya
2. 発表標題 Molecular mechanism of Physalin H to suppress the Agr-quorum sensing system of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
3. 学会等名 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 馬目 照久, 末広 航, 原 康雅, 原田 真至, 石橋 正己
2. 発表標題 真菌 <i>Trichoderma harzianum</i> IFM 66736等からのがん細胞死を誘導する天然物の探索
3. 学会等名 第9回食品薬学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 馬目 照久, 原 康雅, 石橋 正己
2. 発表標題 <i>Physalis minima</i> 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回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原 康雅, 渡邊 圭一郎, 高屋 明子, 海老原 樹, 馬目 照久, 荒井 緑, 矢口 貴志, 石橋 正己
2. 発表標題 動物細胞存在下 <i>Nocardia uniformis</i> 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回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井 一樹, 原 康雅, Firoj Amed, Samir K. Sadhu, 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 松岡 優輝, 原 康雅, 高屋 明子, 石橋 正己
2. 発表標題 関節リウマチ滑膜細胞の増殖抑制作用を有する放線菌CKK1305等からの天然物探索
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 廣世 光呼, 原 康雅, 石橋 正己, 高屋 明子
2. 発表標題 サルモネラ3型病原因子分泌阻害活性を有する新規天然物の同定
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 馬目 照久, 原 康雅, 石橋 正己
2. 発表標題 TRAIL耐性克服作用を有するBlumea laceraからの天然物の探索
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 藤井 一樹, 原 康雅, 石橋 正己
2. 発表標題 Mammea siamensis からのBMI1プロモーター阻害作用を示す天然物の探索
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 Yasumasa Hara, Midori Arai, Takashi Yaguchi, Masami Ishibashi
2. 発表標題 Search for new natural products from pathogenic actinomycetes of the genus Nocardia 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 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 Andrographis paniculata
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 Terminalia bellirica and Blumea lacera
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 原 康雅, 谷村 大樹, 荒井 緑, 矢口 貴志, 石橋 正己
2. 発表標題 病原性放線菌 <i>Nocardia arthritidis</i> 等と動物細胞との共培養法を用いた天然物の探索
3. 学会等名 第23回天然薬物の開発と応用シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊 圭一郎, 原 康雅, 高屋 明子, 矢口 貴志, 石橋 正己
2. 発表標題 病原性放線菌 <i>Nocardia</i> 属からのNO産生抑制作用を有する天然物の探索
3. 学会等名 第23回天然薬物の開発と応用シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原 るり, 原 康雅, 荒井 緑, 矢口 貴志, 石橋 正己
2. 発表標題 病原真菌 <i>Aspergillus fumigatus</i> と免疫細胞の共培養法を用いた新規天然物の探索
3. 学会等名 第23回天然薬物の開発と応用シンポジウム
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 <i>Nocardia</i> 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回年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井 一樹, 原 康雅, Firoj Ahmed, Samir K. Sadhu, 石橋 正己
2. 発表標題 Andrographis paniculata等からのBMI1プロモーター阻害作用を示す天然物の探索
3. 学会等名 日本生薬学会第67回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 文香, 原 康雅, 高屋 明子, 矢口 貴志, 石橋 正己
2. 発表標題 病原性放線菌Nocardia属からの細胞死誘導作用を有する天然物の探索
3. 学会等名 日本生薬学会第67回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kritamorn Jitrangsri, Yasumasa Hara, Akiko Takaya, Masami Ishibashi
2. 発表標題 Bioactive compounds with TRAIL-resistance overcoming activity from Murraya exotica
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 Terminalia bellirica 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, 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 末広 航, 原 康雅, 石橋 正己
2. 発表標題 真菌Clonostachys rogersoniana IFM 66735からの大腸がん細胞死を誘導する天然物の探索
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松岡 優輝, 山崎 秀太, 原 康雅, 小谷野 喬, 石橋 正己
2. 発表標題 関節リウマチ滑膜細胞の細胞死誘導作用を有する天然物の探索
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原 康雅, 千葉 まれの, 石橋 正己
2. 発表標題 抗菌活性を指標とした微生物由来生物活性天然物の探索
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原 るり, 原 康雅, 荒井 緑, 矢口 貴志, 石橋 正己
2. 発表標題 病原真菌Aspergillus属と免疫細胞の共培養法を用いた新規天然物の探索
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 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属由来新規生物活性天然物の探索 (2)
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 藤井 一樹, 荒井 緑, 原 康雅, Samir K. Sadhu, Firoj Ahmed, 石橋 正己
2. 発表標題 Andrographis paniculataからのBM11プロモーター阻害作用を示す天然物の探索
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎 秀太, 原 康雅, 小谷野 喬, Thaworn Kowithayakorn, 石橋 正己
2. 発表標題 関節リウマチ由来滑膜細胞に選択的にアポトーシス経路を誘導する天然物の探索
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020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 Nocardia by co-culture with animal cells
3. 学会等名 2nd German-Japanese Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Products (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学大学院薬学研究院活性構造化学研究室 <a href="https://www.p.chiba-u.jp/lab/kassei/index.html">https://www.p.chiba-u.jp/lab/kassei/index.html</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
---------	---------