

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23310149

研究課題名(和文)天然物を基軸とする脳神経再生のためのケミカルバイオロジー研究

研究課題名(英文)Search for Natural Product based Active Compounds for Neural Stem Cells Modulators

研究代表者

荒井 緑(Arai, Midori)

千葉大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40373261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,300,000円、(間接経費) 4,590,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では神経幹細胞に働きかけ、神経再生医薬のリードとなり得る化合物を、天然物を軸とし発見、創製することを目的とした。神経幹細胞の分化を制御する転写因子に着目し、独自に構築した細胞アッセイ、タンパク質アッセイを用いて、神経幹細胞の分化を活性化する天然物を単離・構造決定し、その作用機序解明を行った。具体的にはHes1、Ngn2に作用する神経幹細胞分化活性化化合物を見だし、また、新規Wntシグナル阻害剤、Hhシグナル阻害剤を見いだした。

研究成果の概要(英文)：Search for neural stem cells modulators has been done by using original cell- and protein-based assays. Transcriptional factors which act in neural stem cells were focused. Several active natural products and synthetic natural product-like compounds were found to accelerate the differentiation of neural stem cells.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学

キーワード：天然物化学 神経幹細胞 転写因子 Hes1 Ngn2 Wnt

### 1. 研究開始当初の背景

1990 年台にマウスやヒトの成人脳で神経幹細胞が発見されてから、脳梗塞、脊髄損傷、アルツハイマー、パーキンソンなどの脳疾患に対し、神経幹細胞を用いた再生医療が期待されている。しかしながら、神経幹細胞を活性化し選択的に種々の神経細胞に分化させる化合物の報告は少数であった。特に天然物からの発見は数例しかなかった。我々が注目した神経幹細胞内で働く basic helix loop helix (bHLH)型転写因子に作用する化合物の例は数例しかなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では神経再生医薬に結びつく化合物、あるいは神経幹細胞の増殖・分化メカニズムを解明しうる有用化合物を、天然物を軸とし発見、創製することを目的とする。また、神経幹細胞の生体メカニズムについて新知見を得ることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、独自のスクリーニングアッセイ系を開発しながら、研究室独自の天然物抽資源ライブラリー（熱帯植物、放線菌、変形菌、海藻類）と天然物様合成化合物ライブラリーから、神経幹細胞を分化活性化する有用化合物を見いだす。分子標的は神経幹細胞の分化を制御する bHLH 転写因子とした。

### 4. 研究成果

神経幹細胞分化活性化型 bHLH 因子 Neurogenin2 (Ngn2)のプロモーター活性化をルシフェラーゼ発光量で計測する cell-based assay の構築をおこなった。すなわち Ngn2 プロモーター部を上流に有するルシフェラーゼ遺伝子を C3H10T1/2 細胞に安定発現させた細胞株を作成した。Ngn2 プロモーター活性を上昇させる化合物は、神経幹細胞の分化を促進する可能性がある。構築した細胞を用いて天然資源ライブラリー（タイ、バングラデシュの熱帯植物、放線菌類）をスクリーニングし、タイ産植物 *Butea superba* から 18 種の Ngn2 活性化天然物を単離・同定した。そのうち、3'-methoxydaizein は、神経前駆細胞株 C17.2 の神経細胞への分化を活性化し、分化後の細胞において pro-neural 転写因子の mRNA 量をコントロールに比べ約 2 倍増加させた。またニューロン特異的マーカータンパクである GAD1 の mRNA が、アストロサイトマーカーである GFAP、幹細胞マーカーである Nestin より約 3 倍も増加した。Ngn2 活性化能を指標に神経幹細胞の分化活性化剤を見いだしたのは世界で初である (*Mol. BioSyst.* **2013**, *9*, 2489-2497)。

神経幹細胞の分化を抑制し、自己増殖を促進する bHLH 転写因子 Hes1 の転写に関わる Hedgehog (Hh)シグナルにおいて、当研究室で構築した cell-based assay により、新規 Hh シグナル阻害剤をこれまでに見いだしてきて

いる。Hh シグナルを阻害すれば、Hes1 発現が抑制され、神経幹細胞分化促進に繋がる可能性があると考えられる。今回、新規作用機序を有する Hh シグナル阻害剤を見いだした。転写因子 GLI1 (DNA 結合領域周辺)とその結合配列を有するビオチンラベル化 DNA をそれぞれ作成し、複合体を検出するゲルシフトアッセイを構築し、見いだした Hh 阻害剤の作用機構を検討した。バングラデシュ産植物 *Vitex negundo* より単離した新規化合物 nishindanol を含む 4 種の阻害剤のうち、vitetrifolin D が GLI1 と DNA の結合を直接阻害する初めての化合物であることが明らかになった。本天然物の作用機序の一つであると考えられる<sup>2)</sup>。これら神経幹細胞分化に関わる生物活性を有する天然物は、神経幹細胞分化活性化剤創製のための基盤骨格として、神経幹細胞分化活性化剤の創製に活かす(*Mol. BioSyst.* **2013**, *9*, 1012-1018)。

また、神経幹細胞の分化に関わることの報告がある Wnt シグナル阻害剤を、新規不斉触媒により合成したインドール化合物から見いだすことに成功した(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2486-2490)。

### 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 17 件)

- (1) Park, H.-Y.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Calotropin: a cardenolide from *Calotropis gigantea* that inhibits Wnt signaling by increasing casein kinase 1 $\alpha$  in colon cancer cells" *ChemBioChem* **2014**, *15*, 872-878. (査読有)
- (2) Arai, M. A.; Uchida, K.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Physalin H from *Solanum nigrum* as Hh signaling inhibitor blocks GLI1-DNA complex formation" *Beil. J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 134-140. (査読有)
- (3) Park, H.-Y.; Toume, K.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. " $\beta$ -sitosterol and flavonoids isolated from *Bauhinia malabarica* found in a screening program for Wnt signal inhibitory activity" *J. Nat. Med.* **2014**, *68*, 242-245. (査読有)
- (4) Fuentes, R. G.; Toume, K.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Constituents from the rhizomes of *Curcuma comosa* and their Wnt signal inhibitory activity" *Heterocycles* **2014**, *88*, 1501-1509. (査読有)
- (5) Toume, K.; Kamiya, K.; Arai, M. A.; Mori, N.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Xylogranin B, a potent Wnt signal inhibitory limonoid from *Xylocarpus granatum*" *Organic. Lett.* **2013**, *15*,

- 6106-6109. (査読有)
- (6) Arai, M. A.; Koryudzu, K.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Naturally Occurring Ngn2 Promoter Activators from *Butea superba*" *Mol. BioSyst.* **2013**, *9*, 2489-2497. (査読有)
- (7) Minakawa, T.; Toume, K.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Prenylflavonoids isolated from *Artocarpus champedon* with TRAIL-resistance overcoming activity" *Phytochemistry* **2013**, *96*, 299-304. (査読有)
- (8) Arai, M. A.; Fujimatsu, T.; Uchida, K.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Hh signaling inhibitors from *Vitex negundo*; naturally occurring inhibitors of the GLI1-DNA complex" *Mol. BioSyst.* **2013**, *9*, 1012-1018. (査読有)
- (9) Arai, T.; Yamamoto, Y.; Awata, A.; Kamiya, K.; Ishibashi, M.; Arai, M. A. "Catalytic Asymmetric Synthesis of Mixed 3,3'-Bisindoles and Their Evaluation as Wnt Signaling Inhibitors" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2486-2490. (査読有)
- (10) Tamai, Y.; Toume, K.; Arai, M. A.; Ishibashi, M. "Griseoviridin and cyclic hydroxamates found in a screening program for Wnt signal inhibitor" *Heterocycles* **2012**, *86*, 1517-1524. (査読有)
- (11) Minakawa, T.; Toume, K.; Arai, M. A.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; Ishibashi, M. "Eudesmane-type sesquiterpenoid and guaianolides from *Kandelia candel* in a screening program for compounds to overcome TRAIL-resistance" *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1431-1435. (査読有)
- (12) Toume, K.; Nakazawa, T.; Tahmina, H.; Ohtsuki, T.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Cycloartane triterpenes and ingol diterpenes isolated from *Euphorbia nerifolia* in a screening program for death-receptor expression-enhancing activity" *Planta medica* **2012**, *78*, 1370-1377. (査読有)
- (13) Abdelfattah, M. S.; Toume, K.; Arai, M. A.; Masu, H.; Ishibashi, M. "Katorazone, a novel yellow pigment with 2-azaquinone-phenylhydrazone structure produced by *Streptomyces* sp. IFM 11307" *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3346-3348. (査読有)
- (14) Koryudzu, K.; Arai, M. A.; Ahmed, F.; Sadhu, S. K.; Ishibashi, M. "A new resin glycoside from *Ipomoea maxima*" *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 219-220. (査読有)
- (15) Yamaguchi, T.; Toume, K.; Arai, M. A.; Ahmed, F.; Sadhu, S. K.; Ishibashi, M. "Phorbol esters with Wnt signal-augmenting effects isolated from *Excoecaria indica*" *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 475-477. (査読有)
- (16) Tamai, Y.; Toume, K.; Arai, M. A.; Hayashida, A.; Kato, H.; Shizuri, Y.; Tsukamoto, S.; Ishibashi, M. "Nonactin and related compounds found in a screening program for Wnt signal inhibitory activity" *Heterocycles* **2012**, *84*, 1245-1250. (査読有)
- (17) Rifai, Y.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M. "Acoschimperoside P, 2'-acetate: a Hedgehog signaling inhibitory constituent from *Vallaris glabra*" *J. Nat. Med.* **2011**, *65*, 629-632. (査読有)
- [学会発表] (計 64 件)
- (1) (招待講演) 荒井緑, "bHLH 転写因子に作用する神経幹細胞分化活性化剤の探索と創成", 日本薬学会第 134 年会シンポジウム, 熊本, 2014 年 3 月 28 日
- (2) 荒井緑, 内海尊雄, 野尻奈那, 石橋正己, "ヘテロ環を有するフラボノイド誘導体の合成と活性評価", 日本薬学会第 134 年会, 熊本, 2014 年 3 月 28-30 日
- (3) 荒井緑, 田口翔大, 土生理, 石橋正己, "天然物 Fuligocandin B のピオチン化アナログの合成", 日本薬学会第 134 年会, 熊本, 2014 年 3 月 28-30 日
- (4) 荒井緑, 赤嶺隆太, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "*Pandanus odoratissimus* からのヘッジホッグシグナル阻害剤の探索", 日本薬学会第 134 年会, 熊本, 2014 年 3 月 28-30 日
- (5) 荒井緑, 小藤悠貴, 小柳津和音, 石橋正己, "ヘテロ環を有する rocaglamide 誘導体の合成研究", 日本薬学会第 134 年会, 熊本, 2014 年 3 月 28-30 日
- (6) 荒井緑, 小松崎一裕, 土生理, 花岡宏史, 荒野泰, 石橋正己, "TRAIL 耐性がん細胞を標的とした 125I 標識 Fuligocandin B 誘導体合成と活性評価", 日本薬学会第 134 年会, 熊本, 2014 年 3 月 28-30 日
- (7) 米山達朗, 荒井緑, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "*Themeda arguens* 等からのヘッジホッグ伝達経路阻害剤の探索", 日本薬学会第 134 年会, 熊本, 2014 年 3 月 28-30 日
- (8) (招待講演) M. A. Arai, "Search for Neural Stem Cells Activators based on Natural Products", Asian Chemical Biology Initiative 2014 Manila Meeting; January 25, 2014, Manila

- (9) 荒井緑, 小松崎一裕, 花岡宏史, 荒野泰, 石橋正己, "TRAIL 耐性がん細胞を標的とした  $^{125}\text{I}$  標識 Fuligocandin B 誘導体合成と活性評価", 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム, 福岡, 2013 年 11 月 5-6 日
- (10) 荒井緑, 小藤悠貴, 柳瀬なつき, 石橋正己, "ヘテロ環を有する rocaglamide 誘導体の合成研究", 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム, 福岡, 2013 年 11 月 5-6 日
- (11) M. Ishibashi, M. A. Arai, and K. Toume, "New bioactive heterocyclic natural products from actinomycetes collected in Chiba area", 2<sup>st</sup> International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity; October 28, 2013, Yokohama
- (12) 荒井緑, 藤松輝久, 内田響子, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "*Vitex negundo* から単離したヘッジホッグシグナル阻害作用をもつジテルペン", 第 57 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, さいたま, 2013 年 10 月 5-7 日
- (13) (招待講演) M. A. Arai, "Search for Naturally Occurring Neural Stem Cells Activators that modulate bHLH Transcriptional Factors", 台湾中山大学 (National Sun Yat-Sen University), 2013 年 9 月 27 日, 台湾
- (14) (招待講演) M. A. Arai, "Search for Naturally Occurring Neural Stem Cells Activators that modulate bHLH Transcriptional Factors", 台湾清华大学 (National Tsing Hua University), 2013 年 9 月 25 日, 台湾
- (15) (招待講演) M. A. Arai, "Search for Naturally Occurring Neural Stem Cells Activators that modulate bHLH Transcriptional Factors", 台湾中央研究院 (Academia Sinica), 2013 年 9 月 23 日, 台湾
- (16) 荒井緑, 石川直樹, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "神経幹細胞で働く転写因子 Hes1 ビーズを用いる迅速的天然物探索", 第 55 回天然有機化合物討論会, 京都, 2013 年 9 月 19 日
- (17) 石橋正己, 荒井緑, 當銘一文, "Wnt シグナル阻害作用をもつ新規リモノイド化合物キシログラニン B", 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～」第 4 回公開シンポジウム, 筑波, 2013 年 5 月 28-29 日
- (18) (招待講演) M. A. Arai, "Search for Neural Stem Cells Activators based on Natural Products", 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー: 分子標的と活性制御」地区ミニシンポジウム, 慶應大学, 2013 年 3 月 21 日
- (19) (招待講演) M. A. Arai, "Search for Cancer Cells Signaling Inhibitors and Neural Stem Cells Activators based on Natural Products", Asian Chemical Biology Initiative 2013 Bangkok Meeting, January 27, 2013, タイ
- (20) (招待講演) 荒井緑, 「天然物を基盤とした神経幹細胞活性化小分子の創製に向けて」筑波大学学際研究センター物質科学第16回機能性分子シンポジウム, 2013 年1月12日, 筑波
- (21) (招待講演) M. A. Arai, "Search for naturally occurring neural stem cells activators that modulate bHLH transcriptional factors", 7th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia; Singapore, December 11-14, 2012 (Asian Core Program Lectureship Award受賞)
- (22) 荒井緑, 内山健人, 皆川朋皓, 石橋正己, "TRAILによるがん選択的アポトーシス増強を目指した天然物Fuligocandin Bの誘導体合成と活性評価", 第31回メディシナルケミストリーシンポジウム, 東京, 2012年11月28-30日
- (23) M. A. Arai, N. Ishikawa, T. Koyano, T. Kowithayakorn, M. Ishibashi, "Naturally occurring neural stem cells activators by Hes1-beads-HPLC method", The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (2012) Kyoto, November 12-16.
- (24) 神谷謙太郎, 當銘一文, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "*Xylocarpus granatum* からのWntシグナル阻害作用をもつ天然化合物の探索" 第19回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 大阪, 2012年11月1-2日
- (25) M. Ishibashi and M. A. Arai, "Search for natural products based ligands targeting signaling pathways of disease and reproduction", 1<sup>st</sup> International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity; (2012) Kyoto, October 31-November 1
- (26) (招待講演) 荒井緑, "bHLH転写因子に影響する天然由来の神経幹細胞分化活性化小分子", 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー: 分子標的と活性制御」第2回若手研究者ワークショップ, 大阪, 2012年10月30日
- (27) 荒井緑, 内田響子, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "*Artocarpus communis*からのヘッジホッグシグナル伝達経路を標的とした天然物の探索", 日本生薬学会第59年会 (2012) 千葉, 2012年9月17-18日

- (28) 荒井緑, 浜比嘉望美, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "神経幹細胞で働く Hes1 タンパク質への結合能を指標とする天然物の探索", 日本生薬学会第59年会, 千葉, 2012年9月17-18日
- (29) 小柳津和音, 荒井緑, 石橋正己, "放線菌からの Ngn2 プロモーター活性化剤の探索", 日本生薬学会第59年会, 千葉, 2012年9月17-18日
- (30) 荒井緑, 石川直樹, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "*Aquilaria agallocha*からの Hes1 担持ビーズを用いる活性天然物の迅速的探索", 日本生薬学会第59年会, 千葉, 2012年9月17-18日
- (31) 荒井緑, 小松崎一裕, 花岡宏史, 荒野泰, 石橋正己, "5'-I-Fuligocandin BのTRAIL耐性克服作用および体内動態評価", 第15回ヨウ素学会シンポジウム, 千葉, 2012年9月11日
- (32) 石橋正己, 荒井緑, 當銘一文, "疾患および再生シグナルに作用する天然物の探索", 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～」第2回公開シンポジウム, 東京, 2012年6月18日
- (33) 荒井緑, 石川直樹, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "神経幹細胞分化を活性化する天然物探索: タンパク質担持ビーズを用いる迅速的探索法", 日本ケミカルバイオロジー学会第7回年会, 京都, 2012年6月7日
- (34) 荒井緑, 柳瀬なつき, 皆川朋皓, 石橋正己, "ヘテロ環を有する rocaglamide 誘導体の合成研究", 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月29-31日
- (35) R. Fuentes, 荒井緑, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "Phenolic compounds from the bark of *Oroxylum indicum* that enhance Ngn2 promoter activity", 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月29-31日
- (36) 荒井緑, 小柳津和音, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "*Butea superba*からの神経幹細胞の分化活性化剤の探索", 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月29-31日
- (37) 荒井緑, 内田響子, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "*Artocarpus communis*からのヘッジホッグ伝達経路を標的とした天然物の探索", 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月29-31日
- (38) 荒井緑, 藤松輝久, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "*Bryophyllum pinnatum*等からのヘッジホッグ伝達経路阻害剤の探索", 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月29-31日
- (39) 荒井緑, 本田祐二, 森實孟生, 石橋正己, "チャームプレスレット型 TLE - Hes1 阻害剤の設計と合成研究", 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月29-31日
- (40) 荒井緑, 植村健二, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "幹細胞における Hes1-FA 相互作用の意義解明を目指した天然由来阻害剤の探索", 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月29-31日
- (41) 荒井緑, 石川直樹, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "神経幹細胞で働く転写因子 Hes1 ビーズを用いる活性天然物の迅速的探索", 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月29-31日
- (42) 荒井緑, 内山健人, 瀬戸淳也, 皆川朋皓, 石橋正己, "TRAIL 耐性克服を目指した変形菌由来天然物 Fuligocandin B 誘導体の合成研究", 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月29-31日
- (43) 荒井緑, 小松崎一裕, 内山健人, 皆川朋皓, 荒野泰, 石橋正己, "Fuligocandin B 誘導体の SPECT に向けた合成研究", 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012年3月29-31日
- (44) M. A. Arai, "Search for cancer cells signaling inhibitors and neural stem cells activators based on natural products", Asian Chemical Biology Initiative 2012 Hanoi Meeting, February 25, 2012, ベトナム
- (45) M. A. Arai, K. Koryudzu, N. Yanase, T. Koyano, T. Kowithayakorn, M. Ishibashi, "Search for modulators of bHLH transcriptional factors from natural products for acceleration of neural stem cells differentiation", 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11); November 30, 2011, Tokyo
- (46) Y. Rifai, 荒井緑, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, S. K. Sadhu, F. Ahmed, 石橋正己, "ヘッジホッグシグナルを阻害する *Acacia pennata* と *Excoecaria agallocha* の成分", 第55回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 筑波大学, 2011年11月19日
- (47) 荒井緑, 内山健人, 小松崎一裕, 石橋正己, "TRAIL 耐性克服作用を有する天然物 Fuligocandin B のヨウ素含有誘導体合成", 第14回ヨウ素学会シンポジウム, 千葉, 2011年11月18日
- (48) 荒井緑, 内山健人, 瀬戸淳也, 皆川朋皓, 石橋正己, "TRAIL 耐性克服を目指した変形菌由来天然物 Fuligocandin B 誘導体の合成研究", 第37回反応と合成の進歩シンポジウム, 徳島, 2011年11月8日
- (49) 荒井緑, 柳瀬なつき, 皆川朋皓, 石橋正己, "ヘテロ環を有する rocaglamide 誘導体の合成研究", 第37回反応と合成の進歩シンポジウム, 徳島, 2011年11月8日
- (50) 荒井緑, 藤松輝久, 柳瀬なつき, Y. Rifai, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "ヘッジホッグシグナル阻害剤の創製と探索", 第41回複素環化学討論会, 熊本, 2011年10月20日

- (51) 荒井緑, 小柳津和音, 柳瀬なつき, 石川直樹, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "神経幹細胞分化を活性化する天然物様化合物の探索", 第 53 回天然有機化合物討論会, 大阪, 2011 年 9 月 27 日
- (52) 荒井緑, 藤松輝久, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "*Bryophyllum pinnatum* 等からのヘッジホッグシグナル伝達経路阻害剤の探索", 日本生薬学会第 58 年会, 東京, 2011 年 9 月 24 日
- (53) 荒井緑, 内田響子, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "*Artocarpus communis* からのヘッジホッグシグナル伝達経路を標的とした天然物の探索", 日本生薬学会第 58 年会, 東京, 2011 年 9 月 24 日
- (54) 荒井緑, 石川直樹, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "神経幹細胞で働く転写因子 Hes1 ビーズを用いる活性天然物の迅速的探索", 日本生薬学会第 58 年会, 東京, 2011 年 9 月 24 日
- (55) 荒井緑, 植村健二, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "幹細胞における Hes1-FA 相互作用の意義解明を目指した天然由来阻害剤の探索", 日本生薬学会第 58 年会, 東京, 2011 年 9 月 24 日
- (56) (招待講演) 荒井緑, "神経再生, がん治療に役立つ天然物様小分子の創製と探索" 味の素バイオ・ファイン研究所講演会, 川崎, 2011 年 7 月 19 日
- (57) 荒井緑, 石川直樹, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "神経幹細胞で働く転写因子 Hes1 ビーズを用いる活性天然物の迅速的探索", 第 46 回天然物化学談話会, 熱川, 2011 年 7 月 8 日
- (58) 荒井緑, 小柳津和音, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "*Butea superba* からの神経幹細胞で働く転写因子 Ngn2 誘導作用を指標とした天然物の探索", 第 46 回天然物化学談話会, 熱川, 2011 年 7 月 8 日
- (59) (招待講演) 荒井緑, "天然物を基盤とした神経幹細胞, 癌細胞へのアプローチ", 創薬懇話会, 岡山, 2011 年 7 月 6 日
- (60) (招待講演) M. A. Arai, "Search for neural stem cells activators based on natural products", 6<sup>th</sup> Korea-Japan Young Scientists Meeting on Bioorganic and Natural Products Chemistry; June 23-25, 2011, Seoul, Korea
- (61) (招待講演) 荒井緑, "神経再生, がん治療に役立つ天然物様小分子の創製と探索", 日本化学会関東支部群馬地区講演会, 桐生, 2011 年 6 月 20 日
- (62) (招待講演) 荒井緑, 第 13 回守田科学研究奨励賞 "天然物を基軸とする脳神経再生と癌克服のためのケミカルバイオロジー研究", 東京, 2011 年 6 月 4 日
- (63) 荒井緑, 植村健二, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "幹細胞における Hes1-FA 相互作用の機能解明を目指

した天然由来阻害剤の探索", ケミカルバイオロジー学会第 6 回年会, 東工大, 2011 年 5 月 23 日

- (64) 荒井緑, 石川直樹, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, "神経幹細胞で働く転写因子 Hes1 ビーズを用いる活性天然物の迅速的探索", 日本ケミカルバイオロジー学会第 6 回年会, 東工大, 2011 年 5 月 23 日

[産業財産権]

- 出願状況 (計 3 件)  
 名称: Ngn2 プロモーター活性化剤 inuboshinB  
 発明者: 荒井緑, 小柳津和音, 石橋正己  
 権利者: 千葉大学  
 種類: 発明  
 番号: 特願 2013-040146  
 出願年月日: 2013 年 2 月 28 日  
 国内外の別: 国内

名称: 非対象光学活性ビスインドール化合物及びその塩のすくなくともいずれかを用いて Wnt シグナル伝達を阻害する方法及びそれを有効成分として含む Wnt シグナル伝達阻害剤

- 発明者: 荒井孝義, 荒井緑, 石橋正己, 山本悠史, 神谷謙太郎, 阿波田 篤子  
 権利者: 千葉大学  
 種類: 発明  
 番号: 特願 2013-032667  
 出願年月日: 2013 年 2 月 21 日  
 国内外の別: 国内

名称: フラボノイド由来 Hes1 プロモーター阻害剤  
 発明者: 荒井緑, 柳瀬なつき, 小柳津和音, 石橋正己  
 権利者: 千葉大学  
 種類: 発明  
 番号: 外国出願番号 PCT/JP2011/66866 特願 2012-526493 (国内移行日 2012 年 12 月 7 日)  
 出願年月日: 2011 年 7 月 25 日  
 国内外の別: 国外

[その他]

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

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

### (2) 研究分担者

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