

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460159

研究課題名(和文)新規抗がんリードの創出を目指すデュアルコア型アセトゲニン類の構造活性相関研究

研究課題名(英文) Structure activity relationships study of dual-core type acetogenin analogues for development of novel antitumor agents

研究代表者

小島 直人 (Kojima, Naoto)

京都薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：90420413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは、パンレイシ科アセトゲニン類の共通構造であるラクトン環を、他の複素環に置換した誘導体がヒトがん細胞の増殖を強力に阻害することを見出している。特に、チオフェン環を結合させた誘導体はマウスxenograftモデルを用いたin vivo試験において有望な抗腫瘍活性を示すことを明らかにしている。そこで更に高活性な誘導体の創出を目指して、分子両端に複素環を連結させたデュアルコア型アセトゲニン誘導体の合成を行った。合成した誘導体について39種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性を評価した結果、この位置の官能基化が新規誘導体創製に繋がることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We reported that heterocycle-introduced analogues in the place of lactone ring as a common structure of annonaceous acetogenins, potently inhibit the growth of human cancer cell lines. Especially, a thiophen analog showed potent antitumor activity in in vivo assay using xenograft mice. In this work, we planned to synthesis of dual-core type analogues those have two heterocycles at the both ends of those. As a result, it was revealed that dual-core type analogue shows as potent inhibitory activity as the mother compound, indicating that dual-core type analogues may be a novel lead compound for antitumor agents.

研究分野：創薬化学

キーワード：抗がん剤 有機合成化学 構造活性相関研究 生物活性物質

### 1. 研究開始当初の背景

診断技術の発達により、がんの早期発見が可能となり、転移が広がっていない早期のがんであれば外科的手術により根治できる確率が飛躍的に高まってきている。一方で、手術による治療が不可能な進行がんや末期がんに対して有効な化学療法剤による治療は、近年盛んに研究されている分子標的薬開発研究により進展はしているものの、未だ画期的な新薬の登場には至っていないのが現状である。従って、新しい作用機序を有する抗がん剤の開発は、薬学研究者にとって極めて重要な研究課題である。

我々は、熱帯・亜熱帯産のバンレイシ科植物より単離されるアセトゲニン類と呼ばれるポリケチドをモチーフとする新規抗がん剤の開発研究を展開してきた。その結果、アセトゲニン類の共通構造であるラクトン環を他の複素環に置換することにより、強いヒトがん細胞増殖抑制活性を示すことを見出している。中でもチオフェン環を導入した誘導体はマウス xenograft モデルを用いる *in vivo* 試験において、強力な抗腫瘍活性を示すことを見出し、新規な抗がんリード化合物となりうることを明らかにした。

また、作用機序の解明を目指す研究の過程で、複素環とは逆の分子末端に蛍光標識基を導入した誘導体を合成したところ、そのものは通常の炭素鎖のみの誘導体と比べて顕著な活性の向上が見られる興味深い知見を得た。そこで、複素環を分子両端に結合させたデュアルコア型アセトゲニン誘導体を合成すれば、新規抗がんリード化合物が得られるのではないかと考え、本研究に着手した。

### 2. 研究の目的

分子の両端に複素環を導入した、デュアルコア型アセトゲニン誘導体を合成し、その生物活性を評価することにより、新規抗がんリード化合物としての可能性を明らかにする。

### 3. 研究の方法

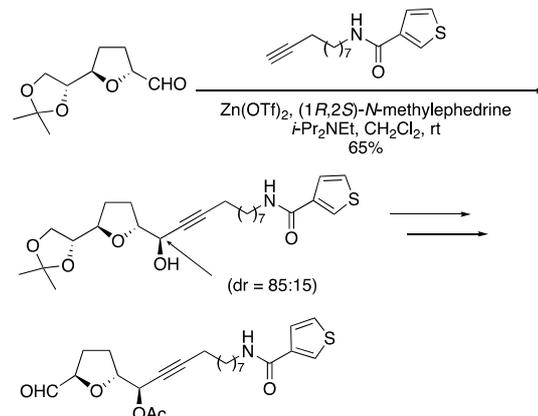
これまでに展開してきた各種誘導体の合成研究を踏まえて、デュアルコア型アセトゲニン誘導体は、THF 環部分を中心に両側に側鎖を伸長する合成経路により合成するのが適切であると考えた。

### 4. 研究成果

#### (1) 不斉アルキニル化反応による一つ目のチオフェン側鎖の立体選択的な導入

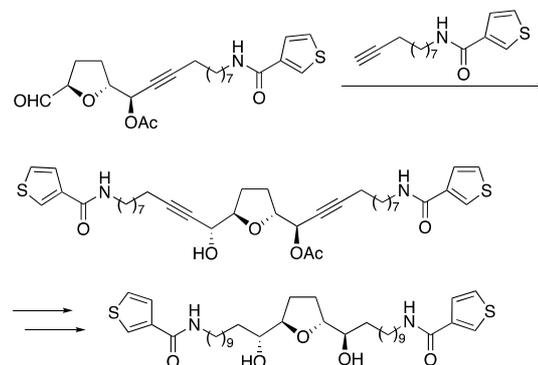
末端にチオフェン環を結合させたアルキンと THF 環フラグメントの不斉アルキニル化反応による連結を検討した。不斉アルキニル化反応の反応条件としては、Carreira が報告した、*N*-メチルエフェドリンをキラルリガンドとして用い、亜鉛トリフラートと3級アミンを用いる方法を採用し、これを基本条件としてこれまでに当研究室で展開してきた各種誘導体合成の際に得られた知見を加えて反応条件の検討を行った。その結果、*i*-Pr<sub>2</sub>NEt を塩基として用いることにより、収率 65%で目的のカップリング体を得ることに成功した。また、この時の立体選択性は 85:15 であった。

続く、ジアステレオ選択的なアセチル化反応により、選択性を 96:4 まで高めることに成功し、数工程を経て、二つ目のチオフェン環側鎖導入の足がかりを持つアルデヒドへと導いた。



#### (2) 収束的な経路によるデュアルコア型アセトゲニン誘導体の合成

一つ目のチオフェン側鎖導入の反応条件を参考に二つ目の導入を試みたところ、問題なく導入することができた。続く、脱保護と2箇所アルキン部位の還元により、目的とするデュアルコア型アセトゲニン誘導体の合成を達成した。



#### (3) デュアルコア型アセトゲニン誘導体の生物活性の評価

(公財)がん研究会・がん化学療法センター・分子薬理部の旦 慎吾博士と矢守隆夫博士との共同研究により、彼らが構築している39種類のヒトがん細胞から構成される試験系にて、デュアルコア型アセトゲニン誘導体の活性評価を行った。その結果、本化合物は親化合物とほぼ同等の増殖阻害活性を持つことが明らかになった。このことは、新規抗がんリード化合物の創製において、新たな誘導体展開を可能とする極めて重要な知見といえる。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

- (1) Akinobu Akatsuka, Naoto Kojima, Mutsumi Okamura, Shingo Dan, Takao Yamori, A novel thiophene-3-carboxamide analog of annonaceous acetogenin exhibits antitumor

- activity via inhibition of mitochondrial complex I, *Pharma. Res. Per.*, **4**, e00246 (2016).  
DOI: 10.1002/prp.2.246
- (2) Shushi Nagamori, Pattama Wiriyasermkul, Suguru Okuda, Naoto Kojima, Yoshiyuki Hari, Shigeki Kiyonaka, Yasuo Mori, Hideyuki Tominaga, Ryuichi Ohgaki, Yoshikatsu Kanai, Structure-activity relations of leucine derivatives reveal critical moieties for cellular uptake and activation of mTORC1-mediated signaling, *Amino Acids*, **48**, 1045–1058(2016).  
DOI: 10.1007/s00726-015-2158-z
- (3) Toru Tanaka, Takuya Miura, Shoki Inoue, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Naoto Kojima, Masayuki Yamashita, Skeletal transformation of  $\alpha$ -pyrones having electron-withdrawing groups at 3,5-positions into ring-fused dihydrofurans, *Tetrahedron Lett.*, **56**, 6327–6331 (2015).  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.09.059
- (4) Minoru Ozeki, Honoka Egawa, Akiko Kuse, Toshiki Takano, Narumi Yasuda, Hideki Mizutani, Sumire Izumiya, Daichi Nakashima, Kenji Arimitsu, Takuya Miura, Tetsuya Kajimoto, Shinzo Hosoi, Hiroki Iwasaki, Naoto Kojima, Manabu Node, Masayuki Yamashita, Practical and highly stereoselective synthesis of trisubstituted (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated esters, *Synthesis*, **47**, 3392–3402 (2015).  
DOI: 10.1055/s-0034-1378786
- (5) Kenji Suzuki, Hiroki Iwasaki, Fumihito Ichiyoshi, Mao Tominaga, Naoto Kojima, Minoru Ozeki, Masayuki Yamashita, Synthesis of 3-ethenylindoles via intramolecular cyclization of aryl radical with allene generated by samarium(II) diiodide, *Heterocycles*, **91**, 1244–1255 (2015).  
DOI: 10.3987/COM-15-13213
- (6) Kenji Suzuki, Hiroki Iwasaki, Reika Domas, Naho Hitotsuyanagi, Yuka Wakizaka, Mao Tominaga, Naoto Kojima, Minoru Ozeki, Masayuki Yamashita, Construction of pyrrolophenanthridinone scaffolds mediated by samarium(II) diiodide and access to natural product synthesis, *Tetrahedron*, **71**, 5513–5519 (2015).  
DOI: 10.1016/j.tet.2015.06.067
- (7) Shinzo Hosoi, Minoru Ozeki, Masashi Nakano, Kenji Arimitsu, Tetsuya Kajimoto, Naoto Kojima, Hiroki Iwasaki, Takuya Miura, Hiroyuki Kimura, Manabu Node, Masayuki Yamashita, Mechanistic aspects of asymmetric intramolecular Heck reaction involving dynamic kinetic resolution: flexible conformation of the cyclohexenylidene–benzene system, *Tetrahedron*, **71**, 2317–2326 (2015).  
DOI: 10.1016/j.tet.2015.01.020
- (8) Naoto Kojima, Yuki Suga, Takuya Matsumoto, Tetsuaki Tanaka, Akinobu Akatsuka, Takao Yamori, Shingo Dan, Hiroki Iwasaki, Masayuki Yamashita, Synthesis of dansyl-labeled probe of thiophene analogue of annonaceous acetogenins for visualization of cell distribution and growth inhibitory activity toward human cancer cell lines, *Bioorg. Med. Chem.*, **23**, 1276–1283 (2015).  
DOI: 10.1016/j.bmc.2015.01.037
- (9) Hiroki Iwasaki, Kenji Suzuki, Mitsunari Yamane, Shohei Yoshida, Naoto Kojima, Minoru Ozeki, Masayuki Yamashita, Indole synthesis from *N*-allenyl-2-iodoanilines under mild conditions mediated by samarium(II) diiodide, *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 6812–6815 (2014).  
DOI: 10.1039/c4ob01164c
- (10) Naoto Kojima, Tetsuya Fushimi, Takahiro Tatsukawa, Tetsuaki Tanaka, Mutsumi Okamura, Akinobu Akatsuka, Takao Yamori, Shingo Dan, Hiroki Iwasaki, Masayuki Yamashita, Thiophene-3-carboxamide analogue of annonaceous acetogenins as antitumor drug lead, *Eur. J. Med. Chem.*, **86**, 684–689 (2014).  
DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.09.026
- (11) Takuya Miura, Saki Fujioka, Naoto Takemura, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Naoto Kojima, Masayuki Yamashita, Synthesis of 6-substituted 3-(alkoxycarbonyl)-5-aryl- $\alpha$ -pyrones, *Synthesis*, **46**, 496–502 (2014).  
DOI: 10.1055/s-0033-1338575

〔学会発表〕(計 69 件)

- (1) 松本卓也, 小島直人, 伏見哲也, 岩崎宏樹, 山下正行, ピリミジン環を連結したアセトゲニン誘導体の複素環連結部位に関する構造活性相関研究, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム(つくば), 2016. 11.
- (2) 岩崎宏樹, 井上暁斗, 小畑久美, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, ヨウ化サマリウムを用いた 2-トリフルオロメチルインドリン誘導体合成法の開発検討, 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会(大阪), 2016. 10.
- (3) 松本卓也, 小島直人, 伏見哲也, 岩崎宏樹, 山下正行, ピリミジン環を有するアセトゲニン誘導体の複素環連結部位の生物活性への影響, 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会(大阪), 2016. 10.
- (4) 小島直人, 松本卓也, 岩崎宏樹, 山下正行, アセトゲニンチオフェン誘導体の THF 環部分の立体化学に関する構造活性相関研究, 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立 2016 年度 Annual Meeting(京都), 2016. 9.
- (5) 松本卓也, 小島直人, 岩崎宏樹, 山下正行, 複素環連結部位をメチレンアミンに置換したアセトゲニン誘導体の合成と活性評価, 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立 2016 年度 Annual Meeting(京

- 都), 2016. 9.
- (6) 岩崎宏樹, 澤村隆志, 井上暁斗, 小畑久美, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, ヨウ化サマリウムを用いた新規 2-トリフルオロメチルインドリン誘導体合成法の開発, 第 46 回複素環化学討論会 (金沢), 2016. 9.
- (7) 松本卓也, 小島直人, 伏見哲也, 岩崎宏樹, 山下正行, ピリミジン環をメチレンアミンで連結したアセトゲニン誘導体の合成と生物活性評価, 第 36 回有機合成若手セミナー (京都), 2016. 8.
- (8) 井上暁斗, 岩崎宏樹, 小畑久美, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, ヨウ化サマリウムを用いた新規 2-トリフルオロメチルインドリン誘導体の合成研究, 第 36 回有機合成若手セミナー (京都), 2016. 8.
- (9) 杉木壮吉, 岩崎宏樹, 鈴木健司, 脇阪友香, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, SmI<sub>2</sub>を用いたラジカルイプソ置換型反応の検討と天然物合成への展開, 日本薬学会第 136 年会 (横浜), 2016. 3.
- (10) 中島智世, 岩崎宏樹, 富永真央, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, SmI<sub>2</sub>を用いた pyrrolophenanthridinone 骨格形成反応の開発と誘導体合成, 日本薬学会 第 136 年会 (横浜), 2016. 3.
- (11) 安田成美, 高野稔来, 水谷英揮, 久世亜貴子, 小関 稔, 岩崎宏樹, 小島直人, 細井信造, 野出 學, 山下正行, キラルアミンの不斉 Michael 付加反応を基盤とした不斉四級炭素の構築, 日本薬学会第 136 年会 (横浜), 2016. 3.
- (12) 篠 佳秀, 細井信造, 岡本恭輔, 岩崎宏樹, 小島直人, 山下正行, 美白成分ロドデノールの誘起 CD 励起子法による絶対配置決定法, 日本薬学会 第 136 年会 (横浜), 2016. 3.
- (13) 堀 直人, 田中 徹, 白井那央子, 三浦拓也, 岩崎宏樹, 小島直人, 小関 稔, 山下正行, 分子内 Curtius 転位による 7 員環ラクタムの合成研究, 日本薬学会第 136 年会 (横浜), 2016. 3.
- (14) 森本幸太, 小島直人, 堀内正子, 岩崎宏樹, 山下正行, デュアルコア型アセトゲニン誘導体の合成とヒトがん細胞増殖抑制活性の評価, 日本薬学会 第 136 年会 (横浜), 2016. 3.
- (15) 松本卓也, 小島直人, 大槻一文, 岩崎宏樹, 山下正行, アセトゲニンチオフェン誘導体の収束的合成法の開発と THF 環部位の立体異性体の活性評価, 日本薬学会 第 136 年会 (横浜), 2016. 3.
- (16) 田中 徹, 井上將綺, 田邊佑季, 三浦拓也, Navnath Dnyanoba YADAV, 岩崎宏樹, 小島直人, 小関 稔, 山下正行, 3,5 位に電子吸引性基をもつ  $\alpha$ -ピロンの骨格変換反応, 日本薬学会 第 136 年会 (横浜), 2016. 3.
- (17) 松本卓也, 小島直人, 大槻一文, 岩崎宏樹, 山下正行, アセトゲニンチオフェン誘導体の THF 環部位の立体異性体の合成と活性評価, 第 33 回メディスナルケミストリーシンポジウム (千葉), 2015. 11.
- (18) 杉木壮吉, 岩崎宏樹, 鈴木健司, 脇阪友香, 富永真央, 小長井英恵, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, SmI<sub>2</sub>を用いた新規 pyrrolophenanthridinone 骨格形成反応の開発, 第 45 回複素環化学討論会 (東京), 2015. 11.
- (19) 岡本恭輔, 篠 由布子, 細井信造, 小島直人, 岩崎宏樹, 山下正行, ピナフチル型 CD 発色試薬の改良合成法について, 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪), 2015. 10.
- (20) 松本卓也, 小島直人, 大槻一文, 岩崎宏樹, 山下正行, アセトゲニンチオフェン誘導体の THF 環部分の立体化学に関する構造活性相関研究, 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪), 2015. 10.
- (21) 北井佳奈子, 栗林英里, 安達未稀, 岩井佑未南, 田中 徹, 小関 稔, 岩崎宏樹, 小島直人, 山下正行, 5,6-二置換-3-アルコキシカルボニル- $\alpha$ -ピロン体とオレフィンの光[2+2]環化付加反応, 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪), 2015. 10.
- (22) 富永真央, 岩崎宏樹, 鈴木健司, 市吉文仁, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, ヨウ化サマリウムを用いた 3-ethenylindole 合成法の開発, 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪), 2015. 10.
- (23) 岩崎宏樹, 鈴木健司, 脇阪友香, 富永真央, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, SmI<sub>2</sub>を用いた pyrrolophenanthridinone 骨格形成反応の開発と天然物合成への展開, 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪), 2015. 10.
- (24) 小島直人, バンレイシ科アセトゲニン類の構造変換による新規抗がんリード化合物の創製研究, 新規分子標的治療薬創製に向けた大学発ベンチャー基盤の確立 キックオフシンポジウム (京都), 2015. 9.
- (25) 石橋道男, 長尾静子, 吉原大輔, 千原良友, 小島直人, 藤本清秀, 東原英二, P C K 多発性嚢胞腎ラットにおける乳頭部の傍集合管毛細血管の変化, 第 23 回嚢胞性腎疾患研究会 (川崎), 2015. 9.
- (26) 松本卓也, 小島直人, 大槻一文, 岩崎宏樹, 山下正行, アセトゲニンチオフェン誘導体の THF 環部分の立体化学に関する構造活性相関研究, 第 35 回有機合成若手セミナー (京都), 2015. 8.
- (27) 森本幸太, 小島直人, 堀内正子, 岩崎宏樹, 山下正行, デュアルコア型アセトゲニン誘導体の合成研究, 第 35 回有機合成若手セミナー (京都), 2015. 8.
- (28) 杉木壮吉, 岩崎宏樹, 鈴木健司, 脇阪友香, 富永真央, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, ヨウ化サマリウムを用いた pyrrolophenanthridinone 骨格形成反応の開発, 第 35 回有機合成若手セミナー (京都), 2015. 8.
- (29) 奥田 傑, ウィリヤサムクル パタマ, 小島直人, 永森收志, 金井好克, ロイシンによる mTOR 活性化機構解明のためのロイシン誘導体とロイシン結合タンパク質との相互作用解析, 第 88 回日本薬理学会年会 (名古屋), 2015. 3.
- (30) 森本幸太, 小島直人, 堀内正子, 岩崎宏

- 樹, 山下正行, デュアルコア型アセトゲニン誘導体の合成研究, 日本薬学会 第 135 年会 (神戸), 2015. 3.
- (31) 松本卓也, 小島直人, 須賀友規, 田中徹明, 赤塚明宣, 旦 慎吾, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, チオフェン環を持つアセトゲニン誘導体の蛍光プローブ化とその細胞内動態, 日本薬学会 第 135 年会 (神戸), 2015. 3.
- (32) 久世亜貴子, 江川ほのか, 高野稔来, 安田成美, 水谷英揮, 小関 稔, 岩崎宏樹, 小島直人, 細井信造, 野出 學, 山下正行, リサイクル型キラルアミンの不斉 Michael 付加反応による四級不斉炭素の構築, 日本薬学会 第 135 年会 (神戸), 2015. 3.
- (33) 鈴木健司, 岩崎宏樹, 土増麗華, 一柳奈穂, 富永真央, 市吉文仁, 脇阪友香, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, phenanthridinone 誘導体の合成法の開発と天然物合成への展開, 日本薬学会 第 135 年会 (神戸), 2015. 3.
- (34) 岡本恭輔, 本光由佳梨, 山下正行, 小島直人, 岩崎宏樹, 細井信造, ステロール類の 3 位水酸基の絶対配置決定における誘起 CD 励起子法の有用性について, 創薬科学フロンティアシンポジウム (京都), 2014. 11.
- (35) 松本卓也, 小島直人, 須賀友規, 田中徹明, 旦 慎吾, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, 抗腫瘍活性を有するアセトゲニン誘導体の細胞内動態解明を目指す蛍光標識化プローブの合成研究, 創薬科学フロンティアシンポジウム (京都), 2014. 11.
- (36) 小島直人, 須賀友規, 松本卓也, 田中徹明, 旦 慎吾, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, チオフェン導入アセトゲニン誘導体の蛍光標識化プローブ分子の合成とヒトがん細胞増殖抑制活性, 第 32 回メディカルケミストリーシンポジウム (神戸), 2014. 11.
- (37) 田中 徹, 三浦拓也, 藤岡 咲, 竹村直人, 小島直人, 岩崎宏樹, 小関 稔, 山下正行, 2*H*-ピラン-2-オン体からジヒドロ-4*H*-シクロペンタ[*b*]フラン体への骨格変換反応における 5 位アリール置換基の効果, 第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム (仙台), 2014. 11.
- (38) 平田翔也, 小島直人, 里見純一郎, 嘉納将文, 須賀友規, 大槻一文, 田中徹明, 矢守隆夫, 安部真人, 三芳秀人, 岩崎宏樹, 山下正行, C35 位を改変したバンレイシ科アセトゲニン誘導体の構造活性相関研究, 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 2014. 10.
- (39) 松本卓也, 小島直人, 須賀友規, 田中徹明, 岩崎宏樹, 山下正行, チオフェン導入アセトゲニン誘導体の作用機序解明を指向した蛍光標識化プローブ分子の合成研究, 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 2014. 10.
- (40) 岩井佑未南, 安達未稀, 田中 徹, 小島直人, 岩崎宏樹, 山下正行, テトラヒドロクマリン-3-カルボン酸エステルとスチレンの光[2+2]環化付加反応, 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 2014. 10.
- (41) 岡本恭輔, 本光由佳梨, 山下正行, 小島直人, 岩崎宏樹, 細井信造, 誘起 CD 励起子法によるステロール類の 3 位水酸基の絶対配置決定, 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 2014. 10.
- (42) 鈴木健司, 岩崎宏樹, 土増麗華, 一柳奈穂, 小長井英恵, 脇阪友香, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, SmI<sub>2</sub> を用いた phenanthridinone 誘導体の合成法の開発 - 緩和な条件下, 短時間, 高収率で合成可能な手法の開発 -, 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 2014. 10.
- (43) 鈴木健司, 岩崎宏樹, 土増麗華, 脇阪友香, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, SmI<sub>2</sub> を用いた phenanthridinone 骨格の構築と天然物合成への応用, 第 44 回複素環化学討論会 (札幌), 2014. 9.
- (44) 脇阪友香, 土増麗華, 岩崎宏樹, 鈴木健司, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, SmI<sub>2</sub> を用いた phenanthridinone 骨格の新規構築法の開発, 第 34 回有機合成若手セミナー (大阪), 2014. 8.
- (45) 松本卓也, 小島直人, 伏見哲也, 立川貴啓, 田中徹明, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, 複素環を導入したアセトゲニン誘導体におけるチオフェン環上の置換基効果, 第 34 回有機合成若手セミナー (大阪), 2014. 8.
- (46) 齋藤興輝, 山本 卓, 伊藤健史, 原川牧子, 宮上康德, 松井優子, 小島直人, 岩崎宏樹, 小関 稔, 山下正行, 3*H*-Cyclopenta[*b*]benzofuran-3-one 体の環拡大反応, 第 34 回有機合成若手セミナー (大阪), 2014. 8.
- (47) 江川ほのか, 泉谷すみれ, 中嶋大地, 久世亜希子, 高野稔来, 小関 稔, 岩崎宏樹, 小島直人, 細井信造, 野出 學, 山下正行, リサイクル型キラルアミンの  $\alpha$ -置換  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルへの不斉 Michael 付加反応による二連続不斉炭素の構築, 日本薬学会 第 134 年会 (熊本), 2014. 3.
- (48) 三浦拓也, 藤岡 咲, 竹村直人, 小島直人, 岩崎宏樹, 小関 稔, 山下正行, 非対称ベンジルケトン体から 5-アリール- $\alpha$ -ピロン体の改良合成法, 日本薬学会 第 134 年会 (熊本), 2014. 3.
- (49) 山本 卓, 伊藤健史, 原川牧子, 宮上康德, 齋藤興輝, 松井優子, 有光健治, 小島直人, 岩崎宏樹, 小関 稔, 山下正行, Cyclopenta[*b*]benzofuran-3-one 体の tetrahydrodibenzofuran 体への環拡大反応, 日本薬学会 第 134 年会 (熊本), 2014. 3.
- (50) 平田翔也, 小島直人, 里見純一郎, 嘉納将文, 大槻一文, 田中徹明, 矢守隆夫, 安部真人, 三芳秀人, 岩崎宏樹, 山下正行, C35 位を改変したバンレイシ科アセトゲニン誘導体のヒトがん細胞増殖抑制活性, 日本薬学会 第 134 年会 (熊本), 2014. 3.
- (51) 松本卓也, 小島直人, 伏見哲也, 立川貴啓, 戸田雄也, 大槻一文, 田中徹明, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, バンレイシ科アセトゲニン類チオフェンアナロ

- グの構造活性相関研究, 日本薬学会 第 134 年会 (熊本), 2014. 3.
- (52) 鈴木健司, 吉田翔平, 藏下敦士, 土増麗華, 岩崎宏樹, 小島直人, 山下正行, ヨウ化サマリウムを用いた緩和な条件下における新規インドール合成法の開発, 日本薬学会 第 134 年会 (熊本), 2014. 3.
- (53) 山下正行, 三浦拓也, 藤岡 咲, 竹村直人, 小島直人, 岩崎宏樹, 小関 稔, 5 位アリアル基により誘起される  $\alpha$ -ピロン体から縮環型ジヒドロピラン体への骨格変換反応, 日本薬学会 第 134 年会 (熊本), 2014. 3.
- (54) 平田翔也, 小島直人, 里見純一郎, 嘉納将文, 矢守隆夫, 安部真人, 三芳秀人, 岩崎宏樹, 山下正行, C35 位を改変したバンレイシ科アセトゲン誘導体の合成と生物活性評価, 創薬科学フロンティアシンポジウム (京都), 2014. 2.
- (55) 松本卓也, 小島直人, 伏見哲也, 立川貴啓, 戸田雄也, 大槻一文, 田中徹明, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, 様々な置換基を有するチオフエン導入アセトゲン誘導体の合成とヒトがん細胞増殖抑制効果, 創薬科学フロンティアシンポジウム (京都), 2014. 2.
- (56) 竹村直人, 三浦拓也, 藤岡 咲, 小島直人, 岩崎宏樹, 山下正行, 3 位に電子求引性基を有する 5-アリアル-2-オキソ-2H-ピラン誘導体の合成, 創薬科学フロンティアシンポジウム (京都), 2014. 2.
- (57) 岩崎宏樹, 中村麻紀子, 雲 望美, 北尾純子, 小島直人, 山下正行, Methylinderachalcone 類の全合成研究, 創薬科学フロンティアシンポジウム (京都), 2014. 2.
- (58) 鈴木健司, 吉田翔平, 土増麗華, 藏下敦士, 岩崎宏樹, 小島直人, 山下正行, ヨウ化サマリウムを用いた新規インドール合成法の開発, 創薬科学フロンティア学内シンポジウム (京都), 2013. 12.
- (59) 山下正行, 三浦拓也, 藤岡 咲, 竹村直人, 岩崎宏樹, 小島直人, 3-オキサピシクロ[4.1.0]ヘプタ-4-エン-2-オン中間体の生成-開環を経る骨格変換反応, 創薬科学フロンティア学内シンポジウム (京都), 2013. 12.
- (60) 小島直人, 伏見哲也, 立川貴啓, 田中徹明, 岡村睦美, 旦 慎吾, 矢守隆夫, 岩崎宏樹, 山下正行, チオフエン導入バンレイシ科アセトゲン誘導体の構造活性相関研究, 第 31 回メディシナルケミストリーシンポジウム (広島), 2013. 11.
- (61) 鈴木健司, 岩崎宏樹, 吉田翔平, 富永真央, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, ヨウ化サマリウムを用いたアレンをラジカル受容体とする新規インドール骨格合成法の開発, 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム - ライフサイエンスを志向した理論, 反応および合成 - (福岡), 2013. 11.
- (62) 三浦拓也, 藤岡 咲, Navnath Dnyanoba Yadav, 岩崎宏樹, 小関 稔, 小島直人, 山下正行,  $\alpha$ -ピロンと硫黄イリドから生成するシクロプロパン中間体の開環を伴う骨格変換反応, 第 43 回複素環化学討論会 (岐阜), 2013. 10.
- (63) 里見純一郎, 小島直人, 平田翔也, 嘉納将文, 大槻一文, 田中徹明, 安部真人, 三芳秀人, 岩崎宏樹, 山下正行, バンレイシ科アセトゲン類のラクトン環上メチル基に関する構造活性相関研究, 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京田辺), 2013. 10.
- (64) 吉田翔平, 岩崎宏樹, 鈴木健司, 土増麗華, 藏下敦士, 三浦拓也, 小関 稔, 小島直人, 山下正行,  $\text{SmI}_2$  を用いた新規インドール骨格形成反応におけるアレンの置換基効果の検討とワンポット反応への応用, 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京田辺), 2013. 10.
- (65) 藤岡 咲, 三浦拓也, 竹村直人, 岩崎宏樹, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, 5-アリアル-3-アルコキシカルボニル- $\alpha$ -ピロン誘導体の改良合成法の開発, 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京田辺), 2013. 10.
- (66) 三浦拓也, 藤岡 咲, 竹村直人, 岩崎宏樹, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, 5 位アリアル基の置換基効果により縮環型ジヒドロフランを構築する骨格変換反応の開発, 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京田辺), 2013. 10.
- (67) 中村麻紀子, 雲 望美, 岩崎宏樹, 三浦拓也, 小関 稔, 小島直人, 山下正行, メチルリンドラカルコン類の合成研究, 第 33 回有機合成若手セミナー (神戸), 2013. 8.
- (68) 嘉納将文, 小島直人, 須賀友規, 大槻一文, 田中徹明, 安部真人, 三芳秀人, 岩崎宏樹, 山下正行, バンレイシ科アセトゲン類のラクトン環部分の修飾とミトコンドリア複合体 I 阻害活性への影響, 第 33 回有機合成若手セミナー (神戸), 2013. 8.
- (69) 小島直人, (招待講演) バンレイシ科アセトゲン類をモチーフとする新規抗がんリード化合物の創製研究, 第 10 回フッ素相模セミナー (綾瀬), 2013. 6.

〔その他〕

- (1) 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2014 年 10 月) での研究発表が評価され, 優秀ポスター賞を受賞した.
- (2) 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2015 年 10 月) での研究発表が評価され, 優秀ポスター賞を受賞した.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小島 直人 (KOJIMA NAOTO)  
京都薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 90420413

(2) 研究分担者

山下 正行 (YAMASHITA MASAYUKI)  
京都薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 20239982

岩崎 宏樹 (IWASAKI HIROKI)  
京都薬科大学・薬学部・助教  
研究者番号: 70582592