

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 4 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2016

課題番号：25702048

研究課題名(和文) 生体膜微小環境の構造・機能解析のための化学遺伝学研究

研究課題名(英文) Chemical genetics for understanding structure and function of cell membranes

研究代表者

西村 慎一 (Nishimura, Shinichi)

京都大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：30415260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,400,000円

研究成果の概要(和文)：微生物や植物、動物からは 50 万を超える天然有機化合物(以下、天然物)が報告されている。それらの一部は、特異性の高い生物活性を活かして医薬や農薬、研究試薬の貴重なリソースとなり、その複雑な化学構造は有機合成化学や生合成研究の発展を牽引してきた。本研究ではこのような天然物から、生体膜の構成成分である脂質に作用するものを探索し、その作用機序解析を通して膜脂質の機能解析研究を推進してきた。また、新しい天然物の探索方法の開発と、抗真菌剤の効果的な利用につながる膜脂質の局在制御に関する知見を取得した。

研究成果の概要(英文)：So far, a large number of natural products (around half a million) has been catalogued in databases. They show unique, complex chemical structures, which make themselves as attractive resources for drug candidates and research tools. In this research project, we have worked on natural products with a molecular function of 'membrane binding'. This is because a variety of chemotypes has been and will be disclosed to have unique interactions with cell membranes. In addition, research tools are requisite for deeper understanding of the cell membrane. Finally, we have to remember that the cell membrane is one of the major targets of antimicrobials. In this project, we discovered several new natural products and revealed their molecular functions. Functions and regulation mechanisms of membrane lipids were investigated using them as chemical tools. In summary, we successfully demonstrated that chemical genetics is a powerful approach for investigating cell membranes.

研究分野：天然物化学

キーワード：天然物化学 生体膜 脂質 化学遺伝学

## 1. 研究開始当初の背景

多様な生物のゲノム情報が蓄積し、生命現象を包括的に捕らえられる時代となってきた。それにともない、「DNA RNA タンパク質」というセントラルドグマを構成する分子種の包括的な解析方法が飛躍的に発展し、創薬を出口としたゲノム創薬という新しいパラダイムまで誕生した。ところが、ビタミンや金属、脂質についてはその機能解析は容易ではない。遺伝子にコードされておらず、古典遺伝学だけでは直接的な機能変調が不可能なためである。

生体膜は特定の環境の内外を仕切るための構造体であり、同時に、内外の情報や物質の交換を行う器官でもある。多くの生命現象が生体膜上で、あるいはそこを介して営まれ、必然的に疾患関連のイベントもしばしば生体膜上で起こる。例えば、アルツハイマー病の原因とされるアミロイドタンパク質の凝集はコレステロールに富む膜ドメインであり、多くのウィルスは脂質ラフトドメインから侵入と出芽をおこなう。癌細胞の浸潤・転移も細胞膜中のコレステロールに富む微小環境が鍵となる現象で、特定の膜ドメインから低分子量タンパク質の不活化酵素が排除され、Rho1 タンパク質が活性化することが重要であるとされる。しかし、可視化も固定化も困難な脂質分子からなる動的な超複合体である生体膜は、有効な解析方法に欠き、生体膜微小環境の形成・維持機構や機能についての理解は一向に集約する気配を見せない。申請者はここに化学遺伝学を適用しようと考えた。すなわち、流動性の高い生体膜を化合物によって一過的に偏らせ、極限状態にある細胞膜の構造と機能を解析するのである。このとき、脂質分子に働きかける化合物を用いる。最も挑戦的な生体分子は、遺伝子にコードされていない分子種だからである。

## 2. 研究の目的

DNA に直接コードされていない分子の機能を古典遺伝学だけで解析するには限界があり、それぞれの分子種に適した解析手法を用意する必要がある。本研究では、こういった分子種のひとつである脂質分子に化学遺伝学を適用する。すなわち、脂質に直接結合して機能変調を行う化合物を用いた化学遺伝学のアプローチの適用を試み、生体膜微小環境の構造と機能についての理解の深化を目指す。申請者らは海産抗真菌物質セオネラミドが細胞膜ステロールを認識し、分裂酵母では細胞壁合成の亢進というユニークな表現型を發揮することを報告したが、その詳細なメカニズムは未解明である。セオネラミドの作用機序を分子レベルで解析するとともに、新たに取得する脂質結合物質を用いることで多面的に、膜脂質の機能解析研究を推進する。低分子量の化合物を用いた研究は直接的に創薬への可能性を開くことができ、その波及効果は大きいと期待できる。

## 3. 研究の方法

特異的な作用を示す化合物の存在は貴重である。免疫抑制剤 FK506 などの例を挙げるまでもなく、それらが重要な研究ツールとなり、創薬シーズとなりうることは、もはや疑う余地は無い。しかし、脂質分子と相互作用して生体膜微小環境の機能を変調する化合物はほとんど報告がない。そこで本研究では、独自のスクリーニング系を用いてユニークな表現型を呈する脂質結合物質を取得し、それらの作用機序解析を通して、生体膜の構造と機能の解析を推進した。

## 4. 研究成果

### 【生体膜の機能変調物質の探索】

エルゴステロールを標的とする抗真菌化合物はエルゴステロール生合成遺伝子を破壊した酵母細胞に対して効果が弱いことが知られている。申請者がいくつかの抗真菌化合物を検討したところ、特定の変異株は、他の脂質分子を標的とする化合物に対しても顕著な耐性を示すことが明らかとなった。そこで、この変異株と野生株との感受性の差を利用することで生体膜脂質に作用する化合物が広範に取得できると期待し、約 4,000 の微生物培養液をスクリーンした。すなわち分裂酵母の感受性試験と LC-MS 解析、および細胞の形態観察を経て数十の有望な培養液を同定し、そこから海洋由来放線菌からは新規ポリケチド 8-デオキシヘロナミド C を、放線菌を特殊な環境で培養した培養液からは 5aTHQ とストレプトアミナルを、真菌培養液からは新規抗真菌化合物 KPF-1464A を取得した。以下にはヘロナミド類および、5aTHQ とストレプトアミナルの研究結果を中心に報告する。なお図は紙面の都合上割愛したので、プレスリリースのウェブサイト（6 頁目右下）をご参照いただくと幸甚である。

### 【ヘロナミド】

脂質認識化合物の探索においてヒットした海洋由来の *Streptomyces* 属放線菌の培養液から、活性本体として新規ポリエンマクロラクタム 8-デオキシヘロナミド C (1) を取得した。同放線菌培養液からは 2010 年に報告されていたヘロナミド C (2) も取得した。化合物 1 の構造決定は容易ではなかったが、ヘロナミド C (2) を DMSO 中で攪拌するとヘロナミド A (3) が非酵素的に生成することを見出したことで決定に至った。すなわち NMR シグナルの重複の激しい化合物 1 や 2 の構造解析は困難であったが、環形成をすることで NMR シグナルが適度に分散した化合物 3 では立体化学の解析まで比較的容易に行うことができた。なお化合物 1 の構造決定を行うとともに 2010 年に報告されていたヘロナミド A (3) および C (2) の立体化学の修正を行った。

ヘロナミド A (3) が非酵素的にヘロナミド C (2) から生成したことを受けて、ヘロナミ

ド B (4) の生成についても検討したところ、UV 照射により生成することを見出した ( 発表論文 5 )。これらの反応はヘロナミド類縁化合物である BE-14106 (5) にも適用でき、本化合物の未決定であった絶対立体化学を決定した。ポリエン化合物の環形成は化合物の多様性の創出につながるだけでなく、構造決定が容易でないポリエン化合物の構造決定にも応用できることが示された ( 発表論文 4 )。

8-デオキシヘロナミド C (1) は分裂酵母の野生株の生育を抑制したが、エルゴステロール生合成遺伝子の欠損株に対する活性は大幅に低下した。一方ヘロナミド C (2) は、化合物 1 の 1/10 以下の濃度で生育阻害を示すものの、選択性はほとんど見られなかった。水酸基の重要性を検討するため、ヘロナミド C (2) の 2 つの水酸基をアセチル化したところ、予想通り生育阻害活性は消失した。また、ヘロナミド A (3) も生育阻害を全く示さず、ヘロナミド B (4) の活性は化合物 2 の 1/400 に低下した。これらのことから、ヘロナミド類の生物活性にはポリエンマクロラクタム構造と水酸基の存在が重要であることが示唆された。ポリエンマクロラクタムのコンフォメーションもヘロナミド C の強力な生物活性には重要であり、これは、叶直樹博士 ( 東北大学 ) らの合成した 8 位、9 位の水酸基の反転したジアステレオマーの生物活性が 80 倍低下したことから示唆された ( 発表論文 5 )。

8-デオキシヘロナミド C (1) が示す生物活性の高い選択性は、脂質認識化合物に特徴的な性質であると考えられた。しかし、これほど顕著な選択性を我々は経験したことが無く、その作用機序に興味を持たれた。そこでヘロナミド類の標的を脂質分子と仮定し、脂質膜との相互作用を表面プラズモン共鳴 ( SPR ) 解析により評価することとした。すなわち、種々のリボソームを固定化したセンサーチップに対してヘロナミド類をアナライトとして流し、得られるセンサーグラムを解析した。まず、1-palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (POPC) からなるリボソームを用いて、ステロールの有無によるセンサーグラムの変化を観察した。すると、抗真菌剤であるアムフォテリシン B はエルゴステロール依存的な結合を示したのに対して、化合物 1 の場合にはステロールの有無でセンサーグラムに大きな変化は見られなかった。この傾向は 1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DOPC) を用いた時にもみられた。一方、1,2-dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DMPC) や sphingomyelin (SM) といった、融点の高い脂質からなる脂質膜に対して化合物 1 は高い親和性を示し、解離はほとんどみられなかった。

分裂酵母への生育阻害活性と対応するように、ヘロナミド C (2) は DMPC や SM からなる膜に対して 8-デオキシヘロナミド C (1) より 10 倍ほど高い親和性を示した。ヘロナ

ミド A (3) は試した全ての脂質膜に非特異的に結合するのみであり、生物活性を失ったヘロナミド C のアセチル化物は脂質膜との結合を全く示さなかった。

SPR 解析におけるヘロナミド類と脂質膜との親和性は、分裂酵母に対する生育阻害活性と非常に良い相関関係を示した。そこで、ヘロナミド類が細胞においても脂質膜を標的としている可能性を検証すべく、分裂酵母細胞の形態変化を観察した。すると、8-デオキシヘロナミド C (1) またはヘロナミド C (2) で処理した細胞では、成長端および分裂面において細胞壁成分の蓄積がみられた。酵母細胞の成長端・分裂面は細胞壁のリモデリングが盛んに行われている部位であり、この表現型はヘロナミド処理により細胞壁合成が異常に活性化された可能性を示唆する。興味深いことに、スフィンゴ脂質の代謝に関わる遺伝子 *css1* の温度感受性変異株においても、この表現型が誘導されることが知られている。このことから、ヘロナミド類が細胞においてもスフィンゴ脂質などの融点の高い脂質からなる膜ドメインを標的としている可能性が強く支持された。

ところで、リン脂質ではなく細胞膜ステロールを認識する海産抗真菌化合物セオネラミド類もヘロナミド類とよく似た細胞壁異常を誘導する。異なる構造・標的を持つ両化合物が似た表現型を示すのは、ステロールとスフィンゴ脂質がいずれも細胞膜における融点の高い膜ドメインの主成分であることに関係していると考えられる。すなわち、酵母においては特定の膜ドメインが細胞壁合成に重要な役割を果たしており、ヘロナミドやセオネラミドなどの化合物処理、あるいはスフィンゴ脂質の代謝異常により膜ドメイン構造が破綻すると、細胞壁の異常合成が起こるものと推測している。

本研究では、ヘロナミド類が飽和炭化水素鎖を有する脂質を特異的に認識することを明らかにしたが、これはポリエンマクロラクタムに属する天然物の標的分子を明らかにした初の報告である ( 発表論文 12 )。一連の化合物は、ポリエンマクロラクタムに水酸基や糖などの親水性官能基が置換した両親媒性の構造を有しており、ヘロナミド類においてはこの両親媒性構造が酵母に対する生物活性の発現や脂質との親和性に重要な役割を果たすことが示された。ポリエンマクロラクタム化合物全般が膜脂質と相互作用するのか、その作用メカニズムにヘロナミド類との共通点があるのかは、興味深い点である。ヘロナミド類が誘導する現象の詳細を解明していくことで、ポリエンマクロラクタム化合物の活性発現の基本原則が明らかになると期待される。

#### 【5aTHQ とストレプトアミナル】

生体膜に作用する化合物探索において放線

菌 *Streptomyces nigrescens* とミコール酸含有細菌 *Tsukamurella pulmonis* の混合培養液抽出物が目的の活性を示すことを見出し、生物活性を指標に精製することで 5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (5aTHQ) を取得した。各種スペクトル解析と誘導体化、全合成によりアルキル鎖の構造が異なる 8 種の類縁化合物の構造を絶対立体化学を含めて明らかにした (発表論文 10)。

分裂酵母に対する生育阻害活性を試験すると、5aTHQ 類は 5 位に置換するアルキル鎖の炭素数が 1 つ違うだけで活性に大きな差がみられることが明らかになった。すなわち短いアルキル鎖 (炭素数 7 および 8) を持つ化合物は低濃度で生育阻害を示し、野生株とエルゴステロール変異株との間の選択性は小さいが、中程度の長さ (炭素数 9) のアルキル鎖を持たせると活性強度は弱まるものの、エルゴステロール生合成変異株には全く作用せず高い選択性を示した。そして置換基として長いアルキル鎖 (炭素数 10) を持つものは全く生育阻害活性を示さなかった。膜親和性を含む各種の物理化学的パラメーターを別途測定し、生物活性との相関を現在解析中である。また、蛍光プローブの開発にも成功しており、細胞内外での分子の挙動の解析が可能になった。5aTHQ はアルキル鎖の炭素数のわずかな差で生物活性が劇的に変化する化合物であり、その作用機序には興味を持たれる。現在、その作用部位は細胞膜ではない可能性が示唆されており、膜脂質の新たな機能の解明につながると期待できる。

5aTHQ は *S. nigrescens* および *T. pulmonis* の純粋培養液からは全く検出されず、複合培養により初めて検出される。尾仲宏康博士 (東大院農) らは、細胞表層にミコール酸をもつ *Tsukamurella* 属などの細菌を放線菌と共培養すると放線菌の二次代謝産物プロファイルが変化することを報告しており、この複合培養は、純粋培養では検出されない化合物産生の覚醒に利用されはじめている。そこで、5aTHQ を含む培養液には、新しい天然物が他にも含有されていることを期待し、培養抽出物の網羅的な解析を行った。すなわち *S. nigrescens* の純粋培養液と *T. pulmonis* との複合培養液を粗分画後に LC-MS 解析を行い、5aTHQ と同じく分子量 14 ごとに連続したイオンピークのクラスタを探索した。すると液々分配で得られた 90% MeOH 層から 5aTHQ の関連化合物と思われるイオンピーククラスタが検出された。このイオンピーククラスタを指標に精製することで、3 種のストレプトアミナルの取得に成功した。ストレプトアミナルの構造決定は各種スペクトル解析により行い、絶対立体化学は全合成により明らかにした。

精製したストレプトアミナル類の生物活性を調べたところ、5aTHQ 類とは異なる特徴が明らかになった。すなわち、分裂酵母の

エルゴステロール生合成変異株の耐性化は起こらず、野生株よりも高い感受性を示した。このことはストレプトアミナルが細胞内に標的をもつ可能性が示唆していた。また、本化合物群は 5aTHQ が示さない抗菌活性を有していた (発表論文 3)。

5aTHQ とストレプトアミナルの産生には共通の遺伝子クラスターが必要であることが明らかになっている。これは、一つの遺伝子クラスターが別な化合物群の産生を担っていることを示しており、両化合物群が異なる生物活性を示すことから興味深い現象である。一方で、両化合物群とも、アルキル鎖の異なる一連の類縁化合物からなる。当該遺伝子クラスターがなぜこのような一連の類縁化合物を細胞に作らせるのか、その生理的な意義に興味を持たれる。本研究では天然物の新たな機能的な側面を見出しており、今後の機能解明に期待がかかる。

#### 【そのほか】

抗真菌剤アムフォテリシン B やナイスタチンが認識する真菌の細胞膜ステロールがどのように局在制御を受けるのか、その分子メカニズムは不明であった。そこでステロール局在を変化させる化合物をスクリーンしたところ、マニユマイシン A という放線菌由来の化合物が細胞膜ステロールを消去することを見出した。そこで、未解明であったマニユマイシン A の作用機序を解析すると、この化合物は細胞膜や細胞外にタンパク質などの物質を運ぶ輸送 (エキソサイトーシス) を低濃度で抑え、一方、細胞膜や細胞外の物質を取りこむ輸送 (エンドサイトーシス) には高濃度でも穏やかな阻害しか示さないことが明らかになった。詳細に検討した結果、抗生物質の標的となる細胞膜ステロールはエキソサイトーシスによって細胞膜へ運ばれ、エンドサイトーシスによって細胞膜から取り込まれるというモデルの提案に至った (発表論文 11)。今後、エキソサイトーシスにより運ばれる膜小胞を構成する分子 (脂質やタンパク質) の種類と量が明らかになれば、細胞にとってのステロール分子の役割が明らかになり、ステロールを標的にする抗生物質の作用機序がより包括的に理解できると考えられる。また、膜輸送のバランスを調節することで抗真菌薬の作用を制御する、新しい治療法の開発も期待される。

申請者らは以前に、海綿に含まれる二環性ペプチドであるセオネラミドが細胞膜を構成するコレステロールやエルゴステロールといったステロール類に結合することを明らかにしている。しかし、セオネラミドがどのようにコレステロールを認識しているのか、セオネラミドが結合することでコレステロールを含む脂質膜に何が起こるのかなど、未解明な点が多く残されている。セオネラミドが結合する脂質膜の性質を調べたところ、脂質の構造の自由度が高い無秩序液体相と

呼ばれる領域に存在するコレステロールを特異的に認識することが明らかになった。さらに、セオネラミドは人工脂質二重膜においても細胞膜においても流動性を攪乱し、細胞の形態を劇的に変化させた。この結果は、セオネラミドを用いて細胞膜における流動性の機能の一端を見出すとともに、化合物を用いて脂質膜の流動性を操作することに成功したといえる(発表論文9)。セオネラミドの蛍光プローブは培養細胞だけでなく動物組織切片でもステロールの検出が可能になり(発表論文7, 14) BODIPYが導入されたものは電子顕微鏡観察にも応用できる(発表論文1)。セオネラミドはステロール検出プローブとしてだけでなく、その細胞に与えるユニークな表現型の解析により、膜ステロールの新たな機能の理解につながることを期待される。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計15件、全て査読有り)

- Edgar, J. R., Manna, P. T., Nishimura, S., Banting, G. & Robinson, M. S. (2016) Tetherin is an exosomal tether. *eLife* 5, e17180. DOI: 10.7554/eLife.17180.
- Cornelio, K., Espiritu, R. A., Todokoro, Y., Hanashima, S., Kinoshita, M., Matsumori, N., Murata, M., Nishimura, S., Kakeya, H., Yoshida, M. & Matsunaga, S. (2016) Sterol-dependent membrane association of the marine sponge-derived bicyclic peptide theonellamide A as examined by <sup>1</sup>H NMR. *Bioorg. Med. Chem.* 24, 5235–5242. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.08.043
- Sugiyama, R., Nishimura, S.\*, Ozaki, T., Asamizu, S., Onaka, H. & Kakeya, H.\* (2016) Discovery and total synthesis of streptoaminals, antimicrobial [5,5]-spirohemiaminals from the combined-culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 55, 10278-10282 (corresponding author). DOI: 10.1002/anie.201604126.
- Fujita, K., Sugiyama, R., Nishimura, S.\*, Ishikawa, N., Arai, M. A., Ishibashi, M. & Kakeya, H.\* (2016) Stereochemical assignment and biological evaluation of BE-14106 unveils the importance of one acetate unit for the antifungal activity of polyene macrolactams. *J. Nat. Prod.* 79, 1877-1880 (corresponding author). DOI: 10.1021/acs.jnatprod.6b00250.
- Kanoh, N., Itoh, S., Fujita, K., Sakanishi, K., Sugiyama, R., Terajima, Y., Iwabuchi, Y., Nishimura, S. & Kakeya, H. (2016) Asymmetric total synthesis of heronamides A-C: stereochemical confirmation and impact of long-range stereochemical communication on the biological activity. *Chem. Eur. J.* 22, 8586-8595. DOI: 10.1002/chem.201600569.
- Espiritu, R. A., Cornelio, K., Kinoshita, M., Matsumori, N., Murata, M., Nishimura, S., Kakeya, H., Yoshida, M. & Matsunaga, S. (2016) Marine sponge cyclic peptide theonellamide A disrupts lipid bilayer integrity without forming distinct membrane pores. *Biochim. Biophys. Acta* 1858, 1373-1379. DOI: 10.1016/j.bbame.2016.03.019.
- Takahashi, S., Homma, K., Zhou, Y., Nishimura, S., Duan, C., Chen, J., Ahmad, A., Cheatham, M. A., & Zheng, J. (2016) Susceptibility of outer hair cells to cholesterol chelator 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin is prestin-dependent. *Sci. Rep.* 6, 21973. DOI: 10.1038/srep21973.
- Moriyama, A., Katagiri, N., Nishimura, S.\*, Takahashi, N. & Kakeya, H.\* (2015) *In vivo* linking of membrane lipids and the anion transporter band 3 with thiourea-modified amphiphilic lipid probes. *Sci. Rep.* 5, 17427 (\*corresponding author). DOI: 10.1038/srep17427.
- Arita, Y., Nishimura, S.\*, Ishitsuka, R., Kishimoto, T., Ikenouchi, J., Ishii, K., Umeda, M., Matsunaga, S., Kobayashi, T. & Yoshida, M.\* (2015) Theonellamides target cholesterol in a specific membrane environment to induce phase separation and cell contraction. *Chem. Biol.* 22, 604 (\*corresponding author). DOI: 10.1016/j.chembiol.2015.04.011.
- Sugiyama, R., Nishimura, S.\*, Ozaki, T., Asamizu, S., Onaka, H. & Kakeya, H.\* (2015) 5-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines, new membrane-interacting lipophilic metabolites, produced by combined culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis*. *Org. Lett.* 17, 1918-1921 (\*corresponding author). DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00607.
- Nishimura, S.\*, Tokukura, M., Ochi, J., Yoshida, M. & Kakeya H.\* (2014) Balance of exocytosis and endocytosis determines the efficiency of sterol-targeting antibiotics. *Chem. Biol.* 21, 1690-1699 (\*corresponding author). DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.10.014.
- Sugiyama, R., Nishimura, S.\*, Matsumori, N., Tsunematsu, Y., Hattori, A. & Kakeya, H. (2014) Structure and biological activity of 8-deoxyheronamide C from a marine-derived *Streptomyces* sp.: heronamides target saturated hydrocarbon chains in lipid

- membranes. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 5209-5212 (\*corresponding author). DOI: 10.1021/ja500128u.
13. Sakanishi, K., Itoh, S., Sugiyama, R., Nishimura, S., Kakeya, H., Iwabuchi, Y. & Kanoh, N. (2014) Total synthesis of the proposed structure of heronamide C. *Eur. J. Org. Chem.* 7, 1376–1380. DOI: 10.1002/ejoc.201301487.
  14. Nishimura, S.\*, Ishii, K., Iwamoto, K., Matsunaga, S., Ohno-Iwashita, Y., Sato, S. B., Kakeya, H., Kobayashi, T. & Yoshida, M.\* (2013) Visualization of cholesterol-rich membrane domains with fluorescently-labeled theonellamides. *PLoS ONE* 8, e83716 (\*corresponding author). DOI: 10.1371/journal.pone.0083716.
  15. Espiritu, R. A., Matsumori, N., Murata, M., Nishimura, S., Kakeya, H., Matsunaga, S. & Yoshida, M. (2013) Interaction between the marine sponge cyclic peptide theonellamide A and sterols in lipid bilayers as viewed by surface plasmon resonance and solid state <sup>2</sup>H NMR. *Biochemistry* 52, 2410-2418. DOI: 10.1021/bi4000854.
- 〔学会発表〕(計 12 件)
1. 西村慎一(2016)生体膜に着目した天然有機化合物の機能開拓.第4回関西バイオ創薬研究会(招待講演).
  2. 西村慎一、杉山龍介、仲谷崇宏、尾崎太郎、浅水俊平、尾仲宏康、掛谷秀昭(2016)微生物の複合培養で得られる 5aTHQ と streptoaminal の構造と機能.第21回天然薬物の開発と応用シンポジウム(招待講演).
  3. 仲谷崇宏、杉山龍介、西村慎一、掛谷秀昭(2016)日本ケミカルバイオロジー学会第11回年会.
  4. Nishimura, S., Ito, A., Kakeya, H. (2016) Sterol recognition of membrane lipids by a sea cucumber saponin, holotoxin B. Gordon Research Conference-Marine Natural Products-.
  5. Nishimura, S., Moriyama, A., Katagiri, N., Takahashi, N., Kakeya, H. (2016) In vivo linking of membrane lipids and membrane proteins using amphiphilic lipid probes. The 8yt Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences: Biomolecule-Based Medicinal Science: Featuring Mid-Size Drugs.
  6. Nishiura, S., Sugiyama, R., Fujita, K., Ito, S., Sakanishi, K., Iwabuchi, Y., Kanoh, N., Matsumori, N., Kakeya, H. (2015) Structure and function of heronamides, polyene macrolactams from marine-derived actinomycetes. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (PACIFICHEM 2015).
  7. Nishimura, S., Kakeya, H. (2015) Sterol-targeting antibiotics and the balance of membrane trafficking. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (PACIFICHEM 2015).
  8. Nishimura, S., Sugiyama, R., Fujita, K., Kakeya, H. (2015) Abnormal cell wall deposition by heronamides, small molecules targeting phospholipids possessing saturated hydrocarbon chain. Pombe 2015 (8th International Fission Yeast Meeting).
  9. Nishimura, S., Sugiyama, R., Matsumori, N., Kakeya, H. (2014) Marine natural products targeting cell membrane. 3rd Annual Conference of the International Chemical Biology Society.
  10. Nishimura, S. (2014) Mode of action of heronamides, polyene macrolactams from marine-derived *Streptomyces* sp. Gordon Research Conference-Marine Natural Products-.
  11. 西村慎一、徳倉将人、越智純子、吉田稔、掛谷秀昭.(2013)抗生物質が好む生体膜の解析.第6回北陸合同バイオシンポジウム.
  12. Nishimura, S., Tokukura, M., Ochi, J., Yoshida, M., Kakeya, H. (2013) Sterol-rich membrane domains and the balance of membrane traffic. 7th International fission yeast meeting.
- 〔その他〕
- ヘロナミドについてのプレスリリース  
[http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news\\_data/h/h/1/news6/2013\\_1/140402\\_2.htm](http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h/1/news6/2013_1/140402_2.htm)
- ストレプトアミナルについてのプレスリリース  
[http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research\\_reults/2016/160721\\_2.html](http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_reults/2016/160721_2.html)
- セオネラミドについてのプレスリリース  
[http://www.riken.jp/pr/press/2015/20150525\\_1/](http://www.riken.jp/pr/press/2015/20150525_1/)
- 膜輸送バランスについてのプレスリリース  
[http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research\\_reults/2014/141212\\_1.html](http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_reults/2014/141212_1.html)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
 西村 慎一 (NISHIMURA, Shinichi)  
 京都大学・大学院薬学研究科・助教  
 研究者番号：30415260