

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23310148

研究課題名(和文)腫瘍細胞増殖阻害活性を有する海洋天然物の新型作用機序の解明

研究課題名(英文)Study on Molecular Mechanism of Cytotoxicity of Marine Natural Products

研究代表者

木越 英夫(Kigoshi, Hideo)

筑波大学・数理物質系・教授

研究者番号：90169839

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円、(間接経費) 3,990,000円

研究成果の概要(和文)：強力な抗腫瘍性を示す海洋天然物アプリロニンAの作用機序の解明研究を行った。アプリロニンAをリガンドとする各種プローブ分子を設計、合成し、細胞抽出物及び生細胞中での反応を行った結果、アプリロニンAは、アクチンと結合し、さらにチューブリンと結合することがわかった。

その結果、アプリロニンAは、チューブリンの重合を阻害し、紡錘体形態異常を引き起こし、細胞周期をG2/M期で停止させ、アポトーシスを誘導する。

腫瘍細胞増殖阻害活性海洋産マクロリドのハテルマライド/ピセライド類については、ピセライドAの全合成をWittig反応と立体選択的酵素加水分解を鍵反応として達成し、生物活性研究のための供給法を示した。

研究成果の概要(英文)：The molecular mechanism of antitumor activity of aplyronine A, a marine macrolide, has been investigated. Using chemical probes aplyronine A was found to bind to actin and tubulin to form a ternary complex.

As a result, aplyronine A inhibits tubulin polymerization, induces irregular, multipolar spindle structures, inhibits cell-cycle progression in M-phase, and induces apoptosis.

Total synthesis of biselide A, a cytotoxic marine macrolide, was achieved by using Wittig reaction and stereoselective enzymatic hydrolysis of allylic alcohol as key steps.

研究分野：天然物有機化学

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：アプリロニンA アクチン チューブリン 海洋天然物 三元複合体 アポトーシス ピセライドA 全合成

## 1. 研究開始当初の背景

近年、天然有機化合物と生体高分子との反応に関する研究が活発に行われている。これら有機化合物と生体高分子の複合体を精密に解析して得られる知見は、有機化合物による分子認識機構を解明するとともに、天然有機小分子の生物学・医学的役割を分子構造レベルで理解する上で必須である。それら天然有機化合物の中で、海洋天然物は、海洋生物の生育環境は陸上生物とは大きく異なっているために、上記の研究を行うために重要なツールとなる特異な生物活性有機化合物を供給している。フグ毒として発見されたテトラドトキシンは、その強力な神経毒性から、ナトリウムチャンネルの遮断薬として、神経生理学の大きな貢献をした。また、海洋天然物自身を医薬品とすることは、その生産量などから難しい場合が多いが、最近、クロイソカイメンから発見されたハリコンドリン類をリードとして、強力な合成有機化学に基づき開発されたエリブリンが上市されたトピックは、海洋天然物化学と合成有機化学にとって、重要な研究成果といえよう。

## 2. 研究の目的

1993年に海洋軟体動物アメフラシから超微量成分として発見されたマクロリドであるアプリロニンAは既存の制がん剤を上回る抗腫瘍活性を示す(坦癌マウスの延命率: P388 白血病 545%; Lewis 肺癌 556%; Ehrlich 腹水癌 398%など)。研究代表者らはこの化合物の構造を明らかにし、化学合成による供給法を確立した。次いで、この化合物の生体内標的分子が既存の抗がん剤とは異なり、細胞骨格タンパク質のアクチンであり、アクチンポリマーを脱重合することを明らかにした。さらに、有機合成により得た人工類縁体を用いたアクチン脱重合活性に関する構造活性相関研究と、アプリロニンAをアクチンの複合体の結晶構造解析によって、アプリロニンAがアクチンと結合するための構造要因と、複合体の構造化学的特徴を明らかにした。アクチンは正常細胞にも極めて重要なタンパク質であるため、アクチン脱重合活性が直接的に抗腫瘍性につながっているとは考えられないことと、上記の構造活性相関などから、アプリロニンAの抗腫瘍性発現のためには、アクチン以外の第2の標的生体分子が存在するか、あるいはアプリロニンAとアクチンの複合体が抗腫瘍性発現のためのシグナル分子となり、第2の標的生体分子と結合すると考えられる。そこで、アプリロニンAに関しては、抗腫瘍性発現に重要な第2の標的生体分子を探索することを目的とした。

ハテルマライド/ピセライド類は、研究代表者らによってホヤより単離された腫瘍細胞増殖抑制物質である。この化合物に対する細胞毒性プロファイルも特異的であり(日本化薬株式会社との共同研究)、新型の抗がん剤のリード化合物として注目されている。本

化合物に関しても、化学合成を完了しており、様々な人工類縁体の入手が可能となった。本研究では、現在不明であるハテルマライド類の標的生体分子を探索し、その腫瘍細胞増殖阻害活性のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

海洋産抗腫瘍性マクロリドであるアプリロニンAはまず細胞骨格タンパク質のアクチン単量体と強く結合し( $K_d = 0.10 \mu\text{M}$ )、複合体であるアクチンフィラメントを脱重合することが分かっている。この結合様式は1:1であり、脱重合するためにはアクチンの量に相当するアプリロニンAが必要である。しかし、その細胞内のアクチン濃度( $100 \mu\text{M}$ )と腫瘍細胞増殖阻害濃度( $0.48 \text{ ng/mL} = 0.45 \text{ nM}$ )と考慮すると、アクチン脱重合活性が直接アプリロニンAの強い抗腫瘍性を引き起こしているとは考えにくい。そこで、アプリロニンAの抗腫瘍性に関わるアクチン以外の標的生体分子を探索した。

アプリロニンAに対して、標的タンパク質同定のための官能基化を可能とする誘導反応を行った。既にこれまでの予備実験から、アプリロニンAの末端エナミド部を用いた化学修飾が可能であり、これらの化合物は腫瘍細胞に対して増殖阻害活性を維持していることがわかっていた。よって、この誘導体の官能基を用いて、蛍光プローブやビオチンプローブ、光親和性プローブを作成し、細胞内のアプリロニン分布と標的生体分子を調査した。またこれらの誘導体を利用したアフィニティカラムによる細胞抽出物の分離を行った。

一方、これまでの構造活性相関研究から分子設計したアプリロニンA-ミカロライドBハイブリッド化合物について、合成研究と活性評価を行った。この類縁体は、アプリロニンAよりも強いアクチン結合活性が期待できるので、それによりアプリロニンAの抗腫瘍性も増強できると考えられる。

ハテルマライド、ピセライド類は、沖縄産海洋生物から単離されたマクロリドであり、強力な腫瘍細胞増殖阻害活性を有するが、その作用機構は判明していない。天然からの供給は、極めて難しいが、我々は既にハテルマライドの合成経路を確立しているため、この方法を用いて十分な生物活性研究が行われていないピセライド類の試料を全合成による供給を行った。

## 4. 研究成果

いくつかのプローブ分子を試した結果、リンカー部にポリエチレングリコール、検出器にビオチン、連結官能基としてヒドラジドを用いたアプリロニンAビオチンプローブにおいて、アプリロニンAをリガンドとする良好なアフィニティクロマト実験を行うことができた。この実験では、細胞抽出物からア

プリロニンAに親和性をもつタンパク質として、アクチンとともに少量のアクチン結合タンパク質 Arp2, Arp3 が単離できた。アクチン結合タンパク質 Arp2, Arp3 は、F-アクチンの分岐や架橋において重要な役割をもつ。そこで、アプリロニンAの1/1000の増殖阻害活性しかもたない天然誘導体であるアプリロニンCをリガンドとするプローブ分子を用いたところ、Arp2, Arp3 がアプリロニンAの場合と同じように検出されたため、これらはアプリロニンAの強力な増殖阻害活性には関係のないタンパク質であることがわかった。

目的とする標的タンパク質が不安定なことを考慮して光標識実験を行ったところ（生細胞中での光標識、緩衝液の検討）、アクチン以外の親和性を示すタンパク質として、チューブリンを単離できた。チューブリンも細胞骨格タンパク質として重要な役割を演じており、多くの抗腫瘍性物質の標的となっている。そこで、精製したチューブリンに対して、アプリロニンA光親和性ビオチンプローブを用いて標識実験を行ったが、チューブリンは全く標識されなかった。しかし興味深いことに、アクチンを共存させると、アクチン、チューブリン共に標識された。

さらに、ゲル濾過HPLCを用いた分析を行った。アプリロニンAとアクチンとチューブリンを共注入すると、いずれよりも大きな分子量を示す位置に溶出された。溶出位置から分子量を見積もると150 kDaとなり、ちょうどアプリロニンA (1 kDa) とアクチン (43 kDa) とチューブリン $\alpha\beta$ ヘテロダイマー (50 + 50 kDa) の合計によく対応した。また、スキッチャードプロットからアプリロニンA-アクチン複合体とチューブリンの結合定数を算出すると、 $1.9 \times 10^{-7} \text{ M}^{-1}$ とわかった。

次に、チューブリンの重合に対する効果を検討した。重合するチューブリンにアプリロニンAやアクチンを単体で加えてもほとんど重合には影響しなかったが、アプリロニンAとアクチンを混合して加えると（アプリロニンA-アクチン複合体）、濃度依存的に重合が阻害された。

これらの試験を前述の低活性アナログであるアプリロニンCについて行くと、三元複合体の形成は観察されず、アクチンが共存してもチューブリンの重合を阻害しなかった。したがって、アプリロニンAとアクチンの複合体がチューブリンと相互作用することが、アプリロニンAの強力な抗腫瘍性と関連していると考えられる。

アプリロニンAで処理したHeLa細胞を観察すると、分裂期の細胞で紡錘体が多核化するという形態異常が見られた。また、その細胞周期は、分裂(G2/M)期で停止していることが明らかとなった。この活性は、チューブリンに作用する抗がん剤であるビンブラスチンとほぼ同等の活性である。最終的には、アプリロニンAで処理した細胞は、アポトー

シスを起こすこともわかった。

以上の結果から、アプリロニンAの活性発現機構を以下のようにまとめることができる。

- ① 細胞内に入った微量のアプリロニンAは、大量に存在するアクチンと1:1複合体を形成する。
- ② アプリロニンA-アクチン複合体は、細胞内のチューブリンと結合して三元複合体を形成する。
- ③ 三元複合体がチューブリンの重合を阻害し、紡錘体の形態異常を引き起こす。
- ④ 細胞周期がG2/M期で停止し、アポトーシスが起る。

天然有機化合物が2種類のタンパク質にサンドイッチの様に複合体を作る例として、FK506とFK結合タンパク質とカルシニューリンの三元複合体形成による免疫阻害活性などが知られているが、二大細胞骨格タンパク質のアクチンとチューブリンと三元複合体を形成する例は報告されていない。アプリロニンA-アクチン-チューブリン三元複合体の構造、この三元複合体によるチューブリン重合阻害活性や紡錘体形態異常の機構などまだ明らかにしなくてはいけないことが多いが、この発見により、アクチンのようなユビキタスなタンパク質に適当なリガンドが結合することにより、元のタンパク質には見られない顕著な生物活性が誘導されるという機構が注目されることを期待している。

アプリロニンAの高活性アナログとして、アプリロニンAよりも強くアクチンに結合するミカロライドBの側鎖部をアプリロニンAの細胞増殖抑制活性に重要なマクロラクトン部に連結したハイブリッド化合物を設計した。不斉野崎-檜山-岸反応と分子内野崎-檜山-岸反応を鍵段階として、目的とするハイブリッド化合物を合成した。合成したハイブリッド化合物の生物活性を評価したところ、期待通りアクチンとの結合は強くなったが、腫瘍細胞増殖阻害活性は大きく低下した。これは、アクチンとの複合体中のマクロラクトン部の配座が異なるためと考えられる。以上の結果から、高活性アナログの設計には、側鎖部とマクロラクトン部の間の立体配座を適切に制御する必要があることがわかった。

ビスライド類については、全合成を達成した。すでに、類縁体であるハテルマライド類の合成を達成しているが、ビスライド類の合成を行うためには、余分な水酸基の導入のための戦略が必要であった。いくつかの経路を探索した結果、Wittig反応-酵素を用いる位置選択的加水分解を用いる経路によって、重要な部分構造であるアリル型アルコール部位を調製することができた。その後、アルドール反応、山口ラクトン化反応、野崎-檜山-岸反応を鍵段階として、ビスライドAの全合成を達成した。

今後、反応経路を最適化し、生物活性研究に必要な試料を供給できる経路を開発する予定である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

1. Inhibition of Microtubule Assembly by A Complex of Actin and Antitumor Macrolide Aplyronine A, Masaki Kita, Yuichiro Hirayama, Kozo Yoneda, Kota Yamagishi, Takumi Chinen, Takeo Usui, Eriko Sumiya, Motonari Uesugi, Hideo Kigoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*(48), 18089–18095, 査読有. DOI: 10.1021/ja406580w
2. Apoptosis-inducing activity of the actin-depolymerizing agent aplyronine A and its side-chain derivatives, Osamu Ohno, Maho Morita, Kazuhiro Kitamura, Toshiaki Teruya, Kozo Yoneda, Masaki Kita, Hideo Kigoshi, Kiyotake Suenaga, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*(5), 1467–1471, 査読有. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.12.052
3. Interactions of the Antitumor Macrolide Aplyronine A with Actin and Actin-Related Proteins Established by Its Versatile Photoaffinity Derivatives, Masaki Kita, Yuichiro Hirayama, Kota Yamagishi, Kozo Yoneda, Ryosuke Fujisawa, Hideo Kigoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*(50), 20314–20317, 査読有. DOI: 10.1021/ja310495p
4. Synthesis and biological activities of the tris-oxazole macrolactone analogs of mycalolides, Masaki Kita, Hirotaka Oka, Akihiro Usui, Tomoya Ishitsuka, Yuzo Mogi, Hidekazu Watanabe, Hideo Kigoshi, *Tetrahedron* **2012**, *68*(42), 8753–8760, 査読有. DOI: 10.1016/j.tet.2012.08.012
5. Fluorescent Aplyronine A: Intracellular Accumulation and Disassembly of Actin Cytoskeleton in Tumor Cells, Masaki Kita, Kozo Yoneda, Yuichiro Hirayama, Kota Yamagishi, Yuki Saito, Yuka Sugiyama, Yoshihiro Miwa, Osamu Ohno, Maho Morita, Kiyotake Suenaga, Hideo Kigoshi, *ChemBioChem* **2012**, *13*(12), 1754–1758, 査読有. DOI: 10.1002/cbic.201200385
6. Synthetic studies toward biselides. Part 2: Synthesis of the macrolactone part of biselides A and B using allylic oxidation, Yohsuke Satoh, Takuya Yamada, Yuto Onozaki, Dai Kawamura, Ichiro Hayakawa, Hideo Kigoshi, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*(11), 1393–1396, 査読有. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.01.021
7. Synthetic studies towards biselides. Part 1: Synthesis of the core carbon framework of biselides A, B, and E using Stille coupling, Yohsuke Satoh, Dai Kawamura, Masashi Yamaura, Yoichi Ikeda, Yumi Ochiai, Ichiro Hayakawa, Hideo Kigoshi, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*(11), 1390–1392, 査読有. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.01.020
8. Design, Synthesis, and Biological Evaluations of Aplyronine A-Mycololide B Hybrid Compound, Kenichi Kobayashi, Yusuke Fujii, Yuichiro Hirayama, Shinichi Kobayashi, Ichiro Hayakawa, Hideo Kigoshi, *Org. Lett.* **2012**, *14*(5), 1290–1293, 査読有. DOI: 10.1021/ol300182r
9. Aplyronines D-H from the sea hare *Aplysia kurodai*: isolation, structures, and cytotoxicity, Makoto Ojika, Hideo Kigoshi, Kiyotake Suenaga, Yoshifumi Imamura, Kohji Yoshikawa, Takeshi Ishigaki, Akira Sakakura, Tsuyoshi Mutou, and Kiyoyuki Yamada, *Tetrahedron* **2012**, *68*(4), 982–987, 査読有. DOI: 10.1016/j.tet.2011.11.095
10. Development of Highly Cytotoxic and Actin-Depolymerizing Biotin Derivatives of Aplyronine A, Masaki Kita, Yuichiro Hirayama, Miyuki Sugiyama, Hideo Kigoshi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*(42), 9871–9874, 査読有. DOI: 10.1002/anie.201103802

[学会発表] (計 41 件)

1. 木越英夫, 海洋産抗腫瘍性物質アプリロニンAの生物有機化学, 日本農芸化学会 2014 年度大会 (招待講演), 平成 26 年 3 月 30 日, 明治大学 (川崎市).
2. 島貫万実, 舟久保翔太, 山田拓也, 木村築, 佐藤洋輔, 早川一郎, 木越英夫, 海洋産腫瘍細胞増殖阻害物質ピセライド A の全合成, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 26 年 3 月 29 日, 名古屋大学 (名古屋市).
3. 木村築, 島貫万実, 早川一郎, 木越英夫, 海洋産腫瘍細胞増殖阻害物質ハテルマライド類・ピセライド類の改良合成法の開発研究, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 26 年 3 月 29 日, 名古屋大学 (名古屋市).
4. Yuichiro Hirayama, Masaki Kita, Tomohiro Suzuki, Hirokazu Kawagishi, Hideo Kigoshi, Analysis of the Interaction between Aplyronine A and Its Target Proteins, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 26 年 3 月 28 日, 名古屋大学 (名古屋市).
5. 山岸航大, 平山裕一郎, 土屋幸太, 北将樹, 白井健郎, 木越英夫, 遺伝子組換え酵母を用いたアプリロニン A の標的タンパク質における結合位置解析, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 26 年 3 月 28 日, 名古屋大学 (名古屋市).
6. 土屋幸太, 山岸航大, 平山裕一郎, 北将樹, 木越英夫, 光親和性プローブを用いたアプリロニン A の標的タンパク質における結合位置解析, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 26 年 3 月 28 日, 名古屋大学 (名古屋市).
7. 田邊健太, 米田耕三, 二木健太郎, 北将樹, 木越英夫, タンパク質間相互作用を誘導す

- るアプリロニン A 類縁体の設計と合成, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 26 年 3 月 28 日, 名古屋大学 (名古屋市).
8. 米田耕三, 北将樹, 木越英夫, ピレンプロープによる生物活性リガンドの標的タンパク質への結合位置解析, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 26 年 3 月 28 日, 名古屋大学 (名古屋市).
  9. 北将樹, アクチン作用性天然物の新展開, 日本化学会第 93 春季年会 (招待講演), 平成 26 年 3 月 27 日, 名古屋大学 (名古屋市).
  10. 木越英夫, 海洋産抗腫瘍性物質の生物有機化学, 第 44 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (招待講演), 平成 25 年 11 月 2 日, 静岡大学 (浜松市).
  11. 平山裕一郎, 米田耕三, 山岸航大, 知念拓実, 臼井健郎, 住谷瑛里子, 上杉志成, 北将樹, 木越英夫, 新しいタンパク質間相互作用を誘導する抗腫瘍性天然物アプリロニン A の作用機序, 第 55 回天然有機化合物討論会, 平成 25 年 9 月 19 日, 同志社大学 (京都市).
  12. 米田耕三, 平山裕一郎, 山岸航大, 北将樹, 木越英夫, 細胞観察に基づく抗腫瘍性物質アプリロニン A の作用機序研究, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 25 年 3 月 23 日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス (草津市).
  13. 平山裕一郎, 米田耕三, 山岸航大, 北将樹, 木越英夫, 抗腫瘍活性物質アプリロニン A の作用機序解明, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 25 年 3 月 23 日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス (草津市).
  14. 山岸航大, 平山裕一郎, 米田耕三, 土屋幸太, 北将樹, 木越英夫, 光親和性プロープを用いた抗腫瘍性物質アプリロニン A の標的タンパク質の探索, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 25 年 3 月 23 日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス (草津市).
  15. 舟久保翔太, 小野崎裕斗, 川村大, 島貫万実, 木村築, 早川一郎, 木越英夫, 海洋産ポリケチド・ピセライド E の合成研究, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 25 年 3 月 22 日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス (草津市).
  16. 松本幸子, 小林真一, 小林健一, 藤井勇介, 早川一郎, 木越英夫, アクチン脱重合活性物質アプリロニン A の第二世代合成研究, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 25 年 3 月 22 日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス (草津市).
  17. 岡大峻, 角田真樹, 臼井明裕, 石塚智也, 北将樹, 木越英夫, アクチン脱重合活性を有する海洋産マクロリド, ミカロライド B の合成研究, 日本化学会第 93 春季年会, 平成 25 年 3 月 22 日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス (草津市).
  18. 木越英夫, 海洋産抗腫瘍性物質の生物有機化学, 第 23 回神奈川大学平塚シンポジウム (招待講演), 平成 25 年 3 月 9 日, 神奈川大学湘南ひらつかキャンパス (平塚市).
  19. Masaki Kita, Target Proteins and Mode of Actions of An Antitumor Macrolide Aplyronine A, University of Tsukuba (招待講演), 平成 24 年 12 月 11 日, 筑波大学つくばキャンパス (つくば市).
  20. Shota Funakubo, Yuto Onozaki, Dai Kawamura, Mami Shimanuki, Takuya Yamada, Ichiro Hayakawa, Hideo Kigoshi, Synthetic studies of biselide E, 3rd Symposium on Creation of Functional Materials supported by Strategic Initiative A, University of Tsukuba, 平成 24 年 12 月 10 日, 筑波大学つくばキャンパス (つくば市).
  21. Mami Shimanuki, Shota Funakubo, Takuya Yamada, Kizuku Kimura, Yohsuke Satoh, Ichiro Hayakawa, Hideo Kigoshi, Synthetic studies of biselides A and B, 3rd Symposium on Creation of Functional Materials supported by Strategic Initiative A, University of Tsukuba, 平成 24 年 12 月 10 日, 筑波大学つくばキャンパス (つくば市).
  22. Yuichiro Hirayama, Kozo Yoneda, Kota Yamagishi, Masaki Kita, Hideo Kigoshi, Study on the Mode of Action of an Antitumor Macrolide Aplyronine A, 3rd Symposium on Creation of Functional Materials supported by Strategic Initiative A, University of Tsukuba, 平成 24 年 12 月 10 日, 筑波大学つくばキャンパス (つくば市).
  23. Hiroataka Oka, Masaki Tsunoda, Akihiro Usui, Tomoya Ishitsuka, Masaki Kita, Hideo Kigoshi, Synthetic Studies of Mycalolide B, an Actin-depolymerizing Marine Macrolide, 3rd Symposium on Creation of Functional Materials supported by Strategic Initiative A, University of Tsukuba, 平成 24 年 12 月 10 日, 筑波大学つくばキャンパス (つくば市).
  24. Kota Yamagishi, Kota Tsuchiya, Yuichiro Hirayama, Kozo Yoneda, Masaki Kita, Hideo Kigoshi, Study on the Mode of Action of an Antitumor Macrolide Aplyronine A with a Photoaffinity Probe, 3rd Symposium on Creation of Functional Materials supported by Strategic Initiative A, University of Tsukuba, 平成 24 年 12 月 10 日, 筑波大学つくばキャンパス (つくば市).
  25. Kozo Yoneda, Yuichiro Hirayama, Kota Yamagishi, Masaki Kita, Hideo Kigoshi, Study on the Mode of Action of an Antitumor Macrolide Aplyronine A with a Fluorescent Probe, 3rd Symposium on Creation of Functional Materials supported by Strategic Initiative A, University of Tsukuba, 平成 24 年 12 月 10 日, 筑波大学つくばキャンパス (つくば市).
  26. 北将樹, 抗腫瘍性物質アプリロニン A の標的分子および作用機序に関する研究, 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 1 回若手ワ

- ークシヨッフ (招待講演), 平成 24 年 6 月 16 日, 東京医科歯科大学 湯島キャンパス (東京都).
27. 米田耕三, 平山裕一郎, 山岸航大, 北将樹, 三輪 佳宏, 木越英夫, 蛍光プローブを用いた抗腫瘍活性物質アプリロニン A の作用機序に関する研究, 日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会, 平成 24 年 6 月 8 日, 京都大学 吉田キャンパス (京都市).
28. 平山裕一郎, 米田耕三, 山岸航大, 北将樹, 木越英夫, 光親和性プローブを用いた抗腫瘍活性物質アプリロニン A の作用機序に関する研究, 日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会, 平成 24 年 6 月 8 日, 京都大学 吉田キャンパス (京都市).
29. 竹笠弘一, 海老原佑太, 早川一郎, 木越英夫, アクチン脱重合活性化合物アプリロニン A とスウィンホライド A のハイブリッド化合物の合成研究, 日本化学会第 92 春季年会, 平成 24 年 3 月 28 日, 慶應義塾大学 (横浜市).
30. 小林真一, 小林健一, 藤井勇介, 早川一郎, 木越英夫, アクチン脱重合活性物質アプリロニン A の第二世代合成研究, 日本化学会第 92 春季年会, 平成 24 年 3 月 28 日, 慶應義塾大学 (横浜市).
31. 平山裕一郎, 米田耕三, 山岸航大, 北将樹, 木越英夫, 光親和性プローブを用いた抗腫瘍性物質アプリロニン A の標的タンパク質に関する研究 (2), 日本化学会第 92 春季年会, 平成 24 年 3 月 27 日, 慶應義塾大学 (横浜市).
32. 山岸航大, 平山裕一郎, 米田耕三, 藤澤亮介, 北将樹, 木越英夫, 光親和性プローブを用いた抗腫瘍性物質アプリロニン A の標的タンパク質に関する研究 (1), 日本化学会第 92 春季年会, 平成 24 年 3 月 27 日, 慶應義塾大学 (横浜市).
33. 米田耕三, 平山裕一郎, 山岸航大, 北将樹, 杉山結香, 三輪佳宏, 木越英夫, 蛍光プローブを用いた抗腫瘍性物質アプリロニン A の作用機序に関する研究, 日本化学会第 92 春季年会, 平成 24 年 3 月 27 日, 慶應義塾大学 (横浜市).
34. 佐藤洋輔, 山田拓也, 小野崎裕斗, 早川一郎, 木越英夫, 海洋産ポリケチド・ビセライド A, B の合成研究, 日本化学会第 92 春季年会, 平成 24 年 3 月 26 日, 慶應義塾大学 (横浜市).
35. 小野崎裕斗, 山田拓也, 川村 大, 佐藤洋輔, 早川一郎, 木越英夫, 海洋産ポリケチド・ビセライド E の合成研究, 日本化学会第 92 春季年会, 平成 24 年 3 月 26 日, 慶應義塾大学 (横浜市).
36. 臼井明裕, 岡 大峻, 石塚智也, 北将樹, 木越英夫, アクチン脱重合活性を有する海洋産マクロリド, ミカロライド B の合成研究, 日本化学会第 92 春季年会, 平成 24 年 3 月 26 日, 慶應義塾大学 (横浜市).
37. 岡 大峻, 臼井明裕, 石塚智也, 北将樹, 木越英夫, ミカロライド B のマクロラクトン部の合成研究, 日本化学会第 92 春季年会, 平成 24 年 3 月 26 日, 慶應義塾大学 (横浜市).
38. 木越英夫, 抗癌活性リガンドのケミカルバイオロジー, 日本化学会第 92 春季年会 (招待講演), 平成 24 年 3 月 25 日, 慶應義塾大学 (横浜市).
39. Hideo Kigoshi, Synthesis and Biological Activities of a Hybrid between Aplyronine A and Mycalolide B, Actin-depolymerizing Marine Macrolides, 7th US - Japan Seminar: Frontiers in Marine Natural Products Research (招待講演), 平成 23 年 12 月 15 日, ラグナガーデンホテル (浦添市).
40. Hideo Kigoshi, Synthesis and Biological Activities of a Hybrid between Aplyronine A and Mycalolide B, Actin-Depolymerizing Marine Macrolides, 14th Asian Chemical Congress (招待講演), 平成 23 年 9 月 6 日, The Queen Sirikit National Convention Center (Bangkok).
41. 北将樹, 平山裕一郎, 米田耕三, 杉山美幸, 齊藤有希, 三輪佳宏, 木越英夫, 分子プローブを用いた抗腫瘍性物質アプリロニン A の標的分子および作用機序に関する研究, 第 53 回天然有機化合物討論会, 平成 23 年 9 月 27 日, 大阪国際交流センター (大阪市).

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.tsukuba.ac.jp/kigoshi/>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

木越 英夫 (KIGOSHI, Hideo)  
筑波大学・数理物質系・教授  
研究者番号: 9 0 1 6 9 8 3 9

### (2)研究分担者

早川 一郎 (HAYAKAWA, Ichiro)  
筑波大学・数理物質系・助教  
研究者番号: 2 0 3 7 5 4 1 3

北 将樹 (KITA, Masaki)  
筑波大学・数理物質系・准教授  
研究者番号: 3 0 3 3 5 0 1 2

### (3)連携研究者

上杉 志成 (UESUGI, Motonari)  
京都大学・物質-細胞統合システム拠点・教授  
研究者番号: 1 0 4 0 2 9 2 6