

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20310129

研究課題名（和文）抗腫瘍性などの生物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 novel modes of action of antitumor marine natural products

研究代表者

木越 英夫 (KIGOSHI HIDEO)

筑波大学・大学院数理物質科学研究科・教授

研究者番号：90169839

研究成果の概要（和文）：

本研究では、抗腫瘍性および腫瘍細胞増殖抑制活性を持つ研究代表者独自の化合物であるアプリロニンA、オーリライド、ハテルマライド類の抗腫瘍性および腫瘍細胞増殖阻害活性の発現機構に関する研究を行った。アプリロニンAについては、人工類縁体（ハイブリッド化合物）を合成し、その生物活性を検定した。オーリライドについては、その標的分子がプロヒビチンであることを確認し、活性発現機構を解明した。ハテルマライドについては、その人工類縁体を調製し、構造活性相関を得た。

研究成果の概要（英文）：

Bioorganic studies on novel modes of antitumor/cytotoxic activities of aplyronine A, aurilide, and haterumalides are effected. A hybrid analog between aplyronine A and mycalolide B was synthesized, and its bioactivities were evaluated. Target biomolecule of aurilide was identified to be prohibitin, a mitochondrial protein, which stabilized the tubular structure of mitochondria. Aurilide binds to prohibitin, which resulted in the fragmentation of mitochondria. Analogs of haterumalides were synthesized, and their cytotoxicity was evaluated.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2009年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2010年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：天然物化学

科研費の分科・細目：複合新領域・生物分子化学

キーワード：海洋天然物，抗腫瘍性物質，アクチン脱重合，腫瘍細胞増殖阻害，アプリロニンA

1. 研究開始当初の背景

近年、天然有機小分子および類縁体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。これら小分子と生体高分子の超分子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。

本研究では、強力かつ特異な生物活性を持つ海洋天然物の中から、抗腫瘍性および腫瘍細胞増殖抑制活性を持つ研究代表者独自の化合物であるアプリロニンA、オーリライド、

ハテルマライド類に注目し、これらの標的生体分子を発見するためのツールとなる誘導体の合成とこれらを用いた標的生体分子の探索と抗腫瘍性および腫瘍細胞増殖阻害活性の発現機構に迫ることを目的とする。

2. 研究の目的

(1) アプリロニンA

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(Tetrahedron, 2007. 担癌マウスの延命率: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癌剤とは異なり、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(J. Mol. Biol., 2006)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する。

(2) オーリライド

オーリライドは、研究代表者が海洋軟体動物から発見した極めて強力な腫瘍細胞増殖抑制物質である(Tetrahedron, 2004)。腫瘍細胞セルラインを用いたその細胞毒性プロファイルは、既存の抗腫瘍性物質を一致せず($r \leq 0.598$)、新型の抗がん剤のリード化合物として期待されている。オーリライドは天然からは極めて微量しか得られないが、研究代表者はこの化合物をグラムスケールで合成し、様々な生物活性に関わる共同研究を開始した。その結果、本研究の連携研究者である上杉志成教授(京都大学)との共同研究により、その生体標的分子がミトコンドリアの凝集/顆粒化に関わるプロヒビチンであることが明らかになった。本研究では、この研究を推進し、プロヒビチンに関わる腫瘍細胞の細胞死のメカニズムを明らかにし、抗がん剤開発の新しいメカニズムを提唱するこ

とを目的とする。

(3) ハテルマライド類

ハテルマライド類は、研究代表者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(Tetrahedron, 2005)。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する。

3. 研究の方法

研究代表者らはこれまでに、海洋天然物の単離、合成と作用機構に関わる研究を進めてきた。本研究では、研究代表者が発見し、化学合成経路を確定したアプリロニンA、オーリライド、ハテルマライド類について、それらの標的生体分子を明らかにし、作用機構を解明する。

(1) アプリロニンA

アクチン脱重合活性と腫瘍細胞増殖阻害活性の関係を明らかにするため、アプリロニンAよりも強いアクチン脱重合活性を持つ別の海洋天然物であるミカロライドBとのハイブリッド化合物を合成し、その生物活性を検定することとした。

(2) オーリライド

プロヒビチンの発現を制御した細胞系を用い、オーリライドの細胞毒性とプロヒビチンの発現量の相関を明らかにすることにより、プロヒビチンが、オーリライドの引き起こすアポトーシスに真に関わっていることを証明する。

(3) ハテルマライド

まず、化学合成による飼料供給法を確保するとともに、その研究で得られる知見を基に人工類縁体を合成し、その構造活性相関研究を行う。

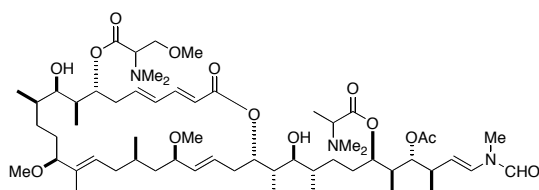
4. 研究成果

(1) アプリロニンA

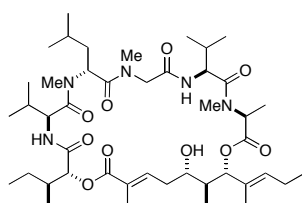
逆合成の概略は以下の通りである。ハイブリッド化合物のマクロラクトン部は分子内野崎-檜山-岸反応(以下、NHK反応)で構築し、その前駆体はラクトン部に相当するカルボン酸と側鎖部に相当するアルコールを分子間エステル化で連結して合成することとした。また、これらのカルボン酸とアルコールは、それぞれ不斉NHK反応)を鍵反応として合成可能であると考えた。

上記の逆合成に基づいて合成したハイブリッド化合物の生物活性を検定した結果、アクチン脱重合活性については期待した通り

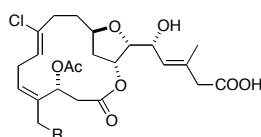
アプリーロニンAよりも強い活性を示したが、HeLa-S3 腫瘍細胞に対する増殖阻害活性は1000分の1程度に低下した。今後は、他の腫瘍細胞に対する活性試験などを行う予定である。



アプリーロニンA
強い抗腫瘍性
(延命率T/C=545%, P388)



オーリライド
強い腫瘍細胞増殖阻害活性
(IC₅₀ = 0.011 μg/mL, HeLa-S₃)



ハテルマライドNA R = H
ピセライドA R = OAc
強い腫瘍細胞増殖阻害活性
(IC₅₀ = 0.51, 0.14 μM, DLD-1)

(2) オーリライド

まず、プロヒビチンが、オーリライドの腫瘍細胞増殖阻害活性に関与しているかを明らかにするために、プロヒビチンの発現量を増減させた細胞を調製し、それらに対するオーリライドの細胞毒性を検定したところ、プロヒビチンの発現量とオーリライドの細胞毒性の強度が対応することが判明した。よって、オーリライドはプロヒビチンと結合することにより、その細胞毒性を示していることがわかった。

さらに、オーリライドは、ミトコンドリアを細分化し、アポトーシスを引き起こすことがわかった。オーリライドがアポトーシスを引き起こす機序を調査した結果、プロヒビチンはミトコンドリアのチューブ状態を安定化しているOPAに結合することにより、OPAの分解を抑えており、オーリライドがプロヒビチンに結合すると、OPAが分解することにより、ミトコンドリアの形態が維持できなくなり、その結果、細胞がアポトーシスすることがわかった。

(3) ハテルマライド

ハテルマライドは、新しい作用機序に基づく抗がん剤のリードとして期待されている。

そこで、その合成研究を進め、活性研究のために必要な量のサンプルの供給と構造活性相関研究のための誘導体の調製を行った。

全合成で得られた知見に基づき、ハテルマライドNA、NAメチルエステル、Bの側鎖化合物を合成した。これらと全合成中間体のマクロラクトン部の活性を比較した結果、いずれも大幅に活性を失うことが明らかとなった。このことから、ハテルマライド類の強力な活性には、マクロラクトン部と側鎖部の両方の組み合わせが必須であることが分かった。

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 22 件)

1. Sato, S.-i., Murata, A., Orihara, T., Shirakawa, T., Suenaga, K., Kigoshi, H., Uesugi, M., Marine Natural Product Aurilide Activates the OPA1-Mediated Apoptosis by Binding to Prohibitin, *Chem. Biol.*, 18 (1), 131-139 (2011), 査読有.
2. Hayakawa, I., Miyazawa, Y., Ohyoshi, T., Asuma, Y., Aoki, K., Kigoshi, H., Synthetic Studies towards Optically Active 13-Oxyingenol via Asymmetric Cyclopropanation, *Synthesis*, 2011 (5), 769-777, 査読有.
3. Kobayashi, K., Fujii, Y., Hayakawa, I., Kigoshi, H., Toward the Second Generation Synthesis of Aplyronine A: Stereocontrolled Assembly of the C1-C19 Segment by Using an Asymmetric Nozaki-Hiyama-Kishi Coupling. *Org. Lett.*, 13 (5), 900-903 (2011), 査読有.
4. Hayakawa, I., Takemura, T., Fukasawa, E., Ebihara, Y., Sato, N., Nakamura, T., Suenaga, K., Kigoshi, H., Total Synthesis of Auripyrones A and B and Determination of the Absolute Configuration of Auripyronone B, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49 (13), 2401-2405 (2010), 査読有.
5. Ikedo, A., Hayakawa, I., Usui, T., Kazami, S., Osada, H., Kigoshi, H., Structure-activity relationship study of glaziovianin A against cell cycle progression and spindle formation of HeLa S-3 cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20 (18), 5402-5404 (2010), 査読有.
6. Kita, M., Watanabe, H., Ishitsuka, T., Mogi, Y., Kigoshi, H., Synthetic studies of mycalolide B, an actin-depolymerizing marine macrolide: construction of the tris-oxazole macrolactone using ring-closing metathesis, *Tetrahedron Lett.*, 51 (37), 4882-4885 (2010), 査読有.

7. Yamada, K., Ojika, M., Kigoshi, H., Suenaga, K., Cytotoxic Substances from Two Species of Japanese Sea Hares: Chemistry and Bioactivity, Proc. Jpn. Acad., Ser. B, 86 (3), 176-189 (2010), 査読有.
8. 早川一郎, 木越英夫, 腫瘍細胞増殖阻害マクロライド ハテルマライドNA, Bの全合成と構造活性相関, 有機合成化学協会誌, 68 (8), 814-823 (2010), 査読有.
9. Sengoku, T., Takemura, T., Fukasawa, E., Hayakawa, I., Kigoshi, H., Aldol-type Reaction of a 4-Pyrone: A Straightforward Approach to 4-Pyrone-containing Natural Products, Tetrahedron Lett., 50 (3), 325-328 (2009), 査読有.
10. Kitamura, K., Teruya, T., Kuroda, T., Kigoshi, H., Suenaga, K., Synthesis of Actin-depolymerizing Compounds, Bioorg. Med. Chem. Lett., 19 (7), 1896-1898 (2009), 査読有.
11. Yoshizumi, T., Ohno, A., Tsujita, T., Takahashi, H., Okamoto, O., Hayakawa, I., Kigoshi, H., Practical Syntheses of Optically Pure Key Intermediates of Opioid Receptor-like 1 (ORL1) Antagonists, Synthesis, 2009 (7), 1153-1163 (2009), 査読有.
12. Ueda, M., Yamaura, M., Ikeda, Y., Suzuki, Y., Yoshizato, Y., Hayakawa, I., and Kigoshi, H., Total Synthesis and Cytotoxicity of Haterumalides NA and B and Their Artificial Analogues, J. Org. Chem., 74 (9), 3370-3377 (2009), 査読有.
13. Jung, D., Shimogawa, H., Kwon, Y., Mao, Q., Sato, S.-i., Kamisuki, S., Kigoshi, H., Uesugi, M., Wrencholol Derivative Optimized for Gene Activation in Cells, J. Am. Chem. Soc., 131 (13), 4774-4782 (2009), 査読有.
14. Matsui, Y., Kobayashi, K., Masuda, H., Kigoshi, H., Akao, M., Sakurai, H., Kumagai, H., Quantitative Analysis of Saponins in a Tea-leaf Extract and Their Antihypercholesterolemic Activity, Biosci. Biotechnol. Biochem., 73 (7), 1513-1519 (2009), 査読有.
15. Kita, M., Black, D. StC., Ohno, O., Yamada, K., Kigoshi, H., Uemura, D., Duck-Billed Platypus Venom Peptides Induce Ca²⁺ Influx in Neuroblastoma Cells, J. Am. Chem. Soc., 131 (50), 18038-18039 (2009), 査読有.
16. Yamada, K., Ojika, M., Kigoshi, H., Suenaga, K., Aplyronine A, a Potent Antitumour Macrolide of Marine Origin, and the Congeners, Aplyronines B-H: Chemistry and Biology, Nat. Prod. Rep., 26 (1), 27-43 (2009), 査読有.
17. Kuroda, T., Kigoshi, H., Aplaminal: A Novel Cytotoxic Aminal Isolated from the Sea Hare Aplysia kurodai, Org. Lett., 10 (3), 489-491 (2008), 査読有.
18. Hayakawa, I., Ueda, M., Yamaura, M., Ikeda, Y., Suzuki, Y., Yoshizato, Y., Kigoshi, H., Second-Generation Total Synthesis of Haterumalide NA Using B-Alkyl Suzuki-Miyaura Coupling, Org. Lett., 10 (9), 1859-1862 (2008), 査読有.
19. Nomoto, S., Satou, M., Yoshida, T., Mita, H., Kumagai, G., Nomoto, K., Kigoshi, H., Kashiya, Y., The First Experimental Demonstration of Benzoporphyrin Formation from Sedimentary Porphyrins, Chemistry Lett., 37 (5), 490-491 (2008), 査読有.
20. Suenaga, K., Kajiwara, S., Kuribayashi, S., Handa, T., Kigoshi, H., Synthesis and Cytotoxicity of Aurilide Analogs, Bioorg. Med. Chem. Lett., 18 (14), 3902-3905 (2008), 査読有.
21. Hayakawa, I., Watanabe, H., Kigoshi, H., Synthesis of Ustalic Acid, an Inhibitor of Na⁺, K⁺-ATPase, Tetrahedron, 64 (25), 5873-5877 (2008), 査読有.
22. Kita, M., Tsunematsu, Y., Hayakawa, I., Kigoshi, H., Structure of Zamamistatin-a Correction, Tetrahedron Lett., 49 (37), 5383-5384 (2008), 査読有.

[学会発表] (計 42 件)

1. ミカロライド B のマクロラクトン部の合成研究岡大峻, 臼井明裕, 石塚智也, 北将樹, 木越英夫. 日本化学会第 91 春季年会 (2011), 神奈川大学, 2011. 3. 26.
2. 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 の合成研究臼井明裕, 岡大峻, 石塚智也, 北将樹, 木越英夫. 日本化学会第 91 春季年会 (2011), 神奈川大学, 2011. 3. 26.
3. 海洋産ポリケチド, ビセライド類の合成研究(1)山田拓也, 佐藤洋輔, 川村大, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 91 春季年会 (2011), 神奈川大学, 2011. 3. 26.
4. 海洋産ポリケチド, ビセライド類の合成研究(2)佐藤洋輔, 山田拓也, 川村大, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 91 春季年会 (2011), 神奈川大学, 2011. 3. 26.
5. 蛍光プローブを用いた抗腫瘍性物質 Aplyronine A の標的タンパク質に関する研究米田耕三, 平山裕一郎, 杉山美幸, 齊藤有希, 北将樹, 木越英夫. 日本化学会第 91 春季年会 (2011), 神奈川大学, 2011. 3. 26.
6. 光親和性プローブを用いた抗腫瘍性物質 Aplyronine A の標的タンパク質に関する研究

- 平山裕一郎, 米田耕三, 藤澤亮介, 杉山美幸, 北将樹, 木越英夫. 日本化学会第 91 春季年会(2011), 神奈川大学, 2011. 3. 26.
7. アクチン脱重合活性物質アピロニン A とミカロライドBのハイブリッド化合物の合成と活性評価小林健一, 藤井勇介, 小林真一, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 91 春季年会(2011), 神奈川大学, 2011. 3. 27.
8. アクチン脱重合活性物質アピロニン A の第二世代合成研究小林真一, 小林健一, 藤井勇介, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 91 春季年会(2011), 神奈川大学, 2011. 3. 27.
9. Synthesis and reactivities of aplyronine A probes, Kigoshi, H., Kita, M., Hirayama, Y., Sugiyama, M., Saito, Y., Pacificchem 2010, Hilton Hawaiian Village Hotel, USA, 2010. 12. 18.
10. Synthetic study of biselides A and B, Satoh, Y., Kawamura, D., Ochiai, Y., Yamaura, M., Hayawaka, I., Kigoshi, H., Pacificchem 2010, Hilton Hawaiian Village Hotel, USA, 2010. 12. 19.
11. Synthesis of a hybrid compound of aplyronine A and mycalolide B, Kobayashi, K., Fujii, Y., Kobayashi, S., Havakawa, I., Kigoshi, H., Pacificchem 2010, Hilton Hawaiian Village Hotel, USA, 2010. 12. 19.
12. 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, 石塚智也, 茂木雄三, 渡辺秀和, 北将樹, 木越英夫. 日本化学会第 3 回関東支部大会(2010), 筑波大学, 2010. 8. 31.
13. ビオチンプローブを用いた抗腫瘍性物質アピロニン A の標的分子に関する研究, 杉山美幸, 平山裕一郎, 齊藤有希, 北将樹, 木越英夫. 日本化学会第 3 回関東支部大会(2010), 筑波大学, 2010. 8. 31.
14. 光親和性ビオチンプローブを用いた抗腫瘍性物質アピロニン A の標的タンパク質に関する研究, 平山裕一郎, 杉山美幸, 齊藤有希, 北将樹, 木越英夫. 日本化学会第 3 回関東支部大会(2010), 筑波大学, 2010. 8. 31.
15. 海洋産ポリケチド, ビセライド A, B の合成研究, 佐藤洋輔, 川村大, 落合ゆみ, 山浦格, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 3 回関東支部大会(2010), 筑波大学, 2010. 8. 31.
16. 腫瘍細胞増殖阻害活性物質ハテルマライド類の構造活性相関研究, 落合ゆみ, 上田満, 佐藤洋輔, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 3 回関東支部大会(2010), 筑波大学, 2010. 8. 31.
17. アクチン脱重合活性物質アピロニン A とミカロライドBのハイブリッド化合物の合成, 小林健一, 藤井勇介, 小林真一, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 3 回関東支部大会(2010), 筑波大学, 2010. 8. 31.
18. アクチン脱重合活性物質アピロニン A の第二世代合成研究, 小林真一, 小林健一, 藤井勇介, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 3 回関東支部大会(2010), 筑波大学, 2010. 8. 31.
19. アクチン脱重合活性物質スウィンホライド A 人工類縁体の合成研究, 海老原佑太, 谷口絵里, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 3 回関東支部大会(2010), 筑波大学, 2010. 8. 31.
20. 海洋産ポリケチド, ビセライドEの合成研究, 川村大, 佐藤洋輔, 池田陽一, 鈴木悠太, 山浦格, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 90 春季年会(2010), 近畿大学, 2010. 3. 27.
21. 海洋産ポリケチド, ビセライド A, B の合成研究, 佐藤洋輔, 川村大, 落合ゆみ, 山浦格, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 90 春季年会(2010), 近畿大学, 2010. 3. 27.
22. ビオチンプローブを用いた抗腫瘍性物質アピロニン A の標的分子に関する研究, 杉山美幸, 平山裕一郎, 齊藤有希, 北将樹, 木越英夫. 日本化学会第 90 春季年会(2010), 近畿大学, 2010. 3. 27.
23. 光親和性プローブを用いた抗腫瘍性物質 Aplyronine A の標的タンパク質に関する研究, 平山裕一郎, 杉山美幸, 齊藤有希, 北将樹, 木越英夫. 日本化学会第 90 春季年会(2010), 近畿大学, 2010. 3. 27.
24. アクチン脱重合活性物質アピロニン A とミカロライドBのハイブリッド化合物の合成研究, 小林健一, 藤井勇介, 小林真一, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 90 春季年会(2010), 近畿大学, 2010. 3. 29.
25. 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, 石塚智也, 茂木雄三, 渡辺秀和, 北将樹, 木越英夫. 日本化学会第 90 春季年会(2010), 近畿大学, 2010. 3. 29.
26. Bioactive Secondary Metabolites from Symbiotic Marine Dinoflagellates, Kita, M., The Chemical Society of Japan (CSJ) Asian International Symposium, Kinki University, 2010. 3. 27.
27. 腫瘍細胞増殖阻害マクロライドハテルマライドNA, Bの全合成と構造活性相関, 早川一郎, 日本化学会第 90 春季年会 第 24 回若い世代の特別講演会, 近畿大学, 2010. 3. 28.
28. アクチン脱重合活性物質アピロニン A とミカロライドBのハイブリッド化合物の合成研究, 小林健一, 藤井勇介, 早川一郎, 木越英夫. 日本化学会第 3 回関東支部大会(2009), 早稲田大学, 2009. 9. 4.
29. アクチン脱重合活性物質アピロニン A とミカロライドBのハイブリッド化合物の合

成研究, 小林健一, 藤井勇介, 早川一郎, 木越英夫, 第7回次世代を担う有機化学シンポジウム, 大阪大学, 2009. 7. 23.

30. 海洋産細胞毒性物質の生物有機化学, 木越英夫, 理研シンポ 第4回「有機合成化学のフロンティア」, 理化学研究所, 2009. 7. 3.

31. アクチン脱重合活性物質アピロニン A とミカロライド B のハイブリッド化合物の合成研究, 小林健一, 藤井勇介, 早川一郎, 木越英夫, 日本化学会第 89 春季年会(2009), 日本大学, 2009. 3. 28

32. 海洋産ポリケチド・ビセライド E の合成研究, 川村大, 上田満, 池田陽一, 鈴木悠太, 山浦格, 早川一郎, 木越英夫, 日本化学会第 89 春季年会(2009), 日本大学, 2009. 3. 28.

33. 海洋産マクロライド・ハテルマライド B と人工類縁体の合成と生物活性, 早川一郎, 上田満, 池田陽一, 木越英夫, 日本化学会第 89 春季年会(2009), 日本大学, 2009. 3. 28.

34. アクチン脱重合性マクロリド mycalolide B の合成研究. 渡辺秀和, 小島慧士, 渡辺徹, 北将樹, 木越英夫, 日本化学会第 89 春季年会(2009), 日本大学, 2009. 3. 28

35. Chemistry and biochemistry on natural products from Japanese sea hare, Kigoshi, H., 2008 RIKEN Conference, Radisson Hotel Narita, 2008. 11. 13.

36. 海洋軟体動物の生物活性物質の生物有機化学, 木越英夫, 第 27 回 Combinatorial Chemistry 研究会, 東京工業大学, 2008. 9. 24.

37. アクチン脱重合性マクロリド mycalolide B の合成研究, 渡辺秀和, 小島慧士, 栗林里実, 木村智之, 仙石哲也, 早川一郎, 末永聖武, 北将樹, 木越英夫, 日本化学会第 2 回関東支部大会(2008), 群馬大学, 2008. 9. 18.

38. アクチン脱重合活性物質 aplyronine A と mycalolide B のハイブリッド化合物の合成研究, 藤井勇介, 小林健一, 早川一郎, 木越英夫, 日本化学会第 2 回関東支部大会(2008), 群馬大学, 2008. 9. 18.

39. 腫瘍細胞増殖阻害マクロライド・ハテルマライド NA の合成, 上田満, 鈴木悠太, 吉里健作, 池田陽一, 山浦格, 早川一郎, 木越英夫, 第 19 回万有仙台シンポジウム, 仙台, 2008. 6. 21.

40. 腫瘍細胞増殖阻害マクロライド・ハテルマライド NA の全合成, 早川一郎, 上田満, 鈴木悠太, 吉里健作, 池田陽一, 山浦格, 木越英夫, 第 93 回有機合成シンポジウム, 東京工業大学, 2008. 6. 13

41. アクチン脱重合活性物質 Mycalolide B の合成研究, 渡辺秀和, 栗林里実, 木村智之, 仙石哲也, 末井敬太, 上田祥子, 早川一郎, 末永聖武, 北将樹, 木越英夫, 第 55 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(野田シ

ンポジウム), 東京理科大学, 2008. 5. 9.

42. 腫瘍細胞増殖阻害マクロライド・ハテルマライド NA の合成, 上田満, 鈴木悠太, 吉里健作, 池田陽一, 山浦格, 早川一郎, 木越英夫, 第 55 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(野田シンポジウム), 東京理科大学, 2008. 5. 9.

〔図書〕(計 1 件)

1. ソレル有機化学(上/下), 村田道雄, 石橋正巳, 木越英夫, 佐々木誠監訳, 東京化学同人(2009), 合計 854 ページ.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木越 英夫 (KIGOSHI HIDEO)

筑波大学・大学院数理物質科学研究科・教授

研究者番号: 90169839

(2) 研究分担者

北 将樹 (KITA MASAKI)

筑波大学・大学院数理物質科学研究科・講師

研究者番号: 30335012

早川 一郎 (HAYAKAWA ICHIRO)

筑波大学・大学院数理物質科学研究科・助教

研究者番号: 20375413