

Title	細胞機能を制御する新規天然有機化合物の開拓・創製研究
Sub Title	Discovery of natural products that modulate cellular responses
Author	井本, 正哉(Imoto, Masaya) 掛谷, 秀昭(Kakeya, Hideaki) 田代, 悦(Tashiro, Etsu)
Publisher	
Publication year	2016
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2015. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究では疾患モデル細胞系を用いて天然物リガンドの探索・創製を目指して研究を行った。放線菌ライブラリーから新規ARアンタゴニストの探索を行なった結果, 新規化合物Antarlide A-Eを発見した。また, オートファジー制御化合物の探索を行った結果, XanthohumolがVCPに結合してその機能を阻害することでオートファジーを阻害することを見出した。またNonactinが<math>\beta</math>-catenin変異型がん細胞種に対して合成致死を誘導することを見いだした。また<math>\beta</math>-cateninが変異したがん細胞株を移植したマウスに対してNonactinは顕著な腫瘍退縮効果を示した。</p> <p>In the course of screening for a new AR antagonist, we isolated novel compounds, antarlides A-E, from the Streptomyces sp. BB47. In addition, antarlide B inhibited the transcriptional activity of not only wild type AR but also mutant ARs, which are seen in patients with acquired resistance to clinically used AR antagonists. We next observed that xanthohumol (XN), a prenylated chalcone, modulates autophagy. By using XN-immobilized beads, valosin-containing protein (VCP) was identified as a XN-binding protein. These data indicated that XN inhibited the function of VCP, thereby allowing the impairment of autophagosome maturation. We also screened the compound that induced cell death selectively in tumor cell lines harboring <math>\beta</math>-catenin mutation from an in-house natural product library, and finally we isolated and found that nonactin. Furthermore, nonactin induced tumor regression only in <math>\beta</math>-catenin mutated HCT116 xenograft mice.</p>
Notes	研究種目 : 新学術領域研究(研究領域提案型) 研究期間 : 2011 ~ 2015 課題番号 : 23102006 研究分野 : ケミカルバイオロジー
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_23102006seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_23102006seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：32612

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23102006

研究課題名(和文)細胞機能を制御する新規天然有機化合物の開拓・創製研究

研究課題名(英文)Discovery of natural products that modulate cellular responses

研究代表者

井本 正哉 (Imoto, Masaya)

慶應義塾大学・理工学部・教授

研究者番号：60213253

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 50,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では疾患モデル細胞系を用いて天然物リガンドの探索・創製を目指して研究を行った。放線菌ライブラリーから新規ARアンタゴニストの探索を行なった結果、新規化合物Antarlide A-Eを発見した。また、オートファジー制御化合物の探索を行った結果、XanthohumolがVCPに結合してその機能を阻害することでオートファジーを阻害することを見出した。またNonactinが $\beta$ -catenin変異型がん細胞種に対して合成致死を誘導することを見出した。また $\beta$ -cateninが変異したがん細胞株を移植したマウスに対してNonactinは顕著な腫瘍退縮効果を示した。

研究成果の概要(英文)：In the course of screening for a new AR antagonist, we isolated novel compounds, antarlides A-E, from the *Streptomyces* sp. BB47. In addition, antarlide B inhibited the transcriptional activity of not only wild type AR but also mutant ARs, which are seen in patients with acquired resistance to clinically used AR antagonists. We next observed that xanthohumol (XN), a prenylated chalcone, modulates autophagy. By using XN-immobilized beads, valosin-containing protein (VCP) was identified as a XN-binding protein. These data indicated that XN inhibited the function of VCP, thereby allowing the impairment of autophagosome maturation. We also screened the compound that induced cell death selectively in tumor cell lines harboring  $\beta$ -catenin mutation from an in-house natural product library, and finally we isolated and found that nonactin. Furthermore, nonactin induced tumor regression only in  $\beta$ -catenin mutated HCT116 xenograft mice.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：アンドロゲンアンタゴニスト オートファジー カテニン アンタルライド キサントフモール ノナクチン

1. 研究開始当初の背景

申請者は医薬品シードの開発を志向してユニークな探索系を構築し、その探索系を用いて微生物培養液から細胞応答機能を修飾する天然物リガンドの探索を行うとともに、ここで見いだされたりガンドを用いた細胞応答制御機構解析研究を行ってきた。

2. 研究の目的

本課題ではがんおよびパーキンソン症の3種類の疾患モデル系を用いて天然物リガンドの探索・創製とその作用機構解析を通じた疾患シグナル伝達の解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1)前立腺がんの悪化の原因であり、男性ホルモンの一種であるアンドロゲンのアンタゴニスト(AR-A)は前立腺がん治療薬シードとなる。そこで、構造多様性を有する微生物二次代謝産物からAR-Aの探索を行なう。

(2)オートファジーはタンパク質を非選択的かつ大規模に分解する経路である。そこで我々はオートファジー制御化合物を探索し、Xanthohumol (XN)が目的の活性を有することを見出した。本研究ではXNのオートファジー制御活性の詳細な機構の解明と抗がん活性発現機構解析を目的とする。

(3)細胞増殖に関わるWntシグナル伝達経路において、その経路上のβ-cateninに活性型の変異が生じるとシグナルが恒常的に亢進しがん化を誘導する。多くのヒト腫瘍においてβ-cateninの変異が報告されていることから、このようながん細胞種に対して選択的に細胞死(合成致死)を誘導する化合物は強力な抗がん剤となり得る。本研究では放線菌ライブラリーから、β-catenin変異型がん細胞種に対して合成致死を誘導する化合物を取得し、さらにその作用機序を解明することを目的とした。

4. 研究成果

(1)アンドロゲンのアンタゴニストの探索：アンドロゲン受容体(AR)のリガンド結合部位であるC末端タンパク質とDHTの結合阻害活性を指標としてARアンタゴニストの探索を行なった。その結果、*Streptomyces* sp. BB47の培養液中に目的の活性を見出した。本活性物質の精製過程で光に対して非常に不安定であることが分かったため、精製までの過程は全て遮光条件下で行なった。BB47株の10L培養液を等量の酢酸エチルで抽出し、得られた抽出物をヘキサン/90%メタノールで分配した後、90%メタノール層をさらに酢酸エチル/水(pH 10)で分配した。次に、酢酸エチル層を遠心液々分配クロマトグラフィー及び高速液体クロマトグラフィーで精製し、新規化合物Antarlide A (1, 55.2 mg), B (2, 13.8 mg), C (3, 17.7 mg), D (4, 13.8 mg), E (5, 4.6 mg)を単離した。Antarlide類は薄黄色油状物質として得られ、ESIマススペクトルにより、いずれの類縁体も同一の分子式 $C_{33}H_{44}O_6$ を持つことが分かった。続いて、各種NMRスペクトルの解析を行い、Antarlide

類が22員環マクロライド構造を有する新規化合物であることを明らかにした。さらに、Antarlide類が有する二重結合の幾何異性を結合定数とNOESYスペクトルにより解析したところ、これらは互いに幾何異性体であることが判明した。次に、Antarlide類の中でも最も生産性の高いAntarlide Aの絶対立体配置を決定することにした。前述のようにAntarlide類は光に対して不安定であり、その原因として環構造の歪みが考えられた。そこで、21位のラクトン環をメタノリシス(NaOMe/MeOH)により開環し、直鎖状のメチルエステルへと誘導した。さらにTrost法を適用することで11,19位をそれぞれR,Sと決定した。続いて、19,21位にアセトナイドを形成させることで、21位をSと決定した。さらに、Antarlide Aの21位から23位までの相対立体配置をJBCA法により解析し、22,23位をそれぞれ,S,Sと決定した。最後に、アセチル化体を酸化分解して得られる17位を末端とするカルボン酸に対しPGME法を適用することで、16位をSと決定した。Antarlide類は*in vitro*においてAR-DHTの結合阻害活性を示すが、エストロゲンとエストロゲン受容体の結合は阻害しなかった。次に、細胞レベルでもAntarlide類がARアンタゴニスト活性を示すかどうか評価した。Antarlide BはAntarlide類の中でも比較的安定性が高いため本化合物を用いて評価した。その結果、Antarlide BはLNCaP細胞において、DHT依存的な前立腺がんマーカーであるPSA mRNAの発現とDHT依存的な増殖を阻害した。続いて、既存のARアンタゴニスト耐性を克服できるか検討した。まず既存のARアンタゴニストに耐性を示す変異AR遺伝子を作成した(Flutamide耐性変異(T877A), Bicalutamide耐性変異(W741C), Enzalutamide耐性変異(F876L)。次に、HEK293T細胞に野生型ARもしくは上記変異AR遺伝子発現plasmid及びreporter plasmidを発現させ、reporter assayにより既存のARアンタゴニスト耐性克服活性を評価した。その結果、Antarlide Bは第一世代のARアンタゴニスト耐性克服活性だけでなく、第二世代のARアンタゴニスト耐性に対しても克服活性を示した。以上より、Antarlide Bは第三世代のARアンタゴニストとして前立腺がん治療薬シードになり得る可能性を秘めている。

(2) オートファジー制御物質キサントフォーム：オートファジーとは非選択的で大規模なタンパク質の分解経路である。まずさまざまなAutophagy-related gene (Atg)が活性化することにより細胞質にオートファゴソームと呼ばれる小器官が形成される。そしてこれがリソソームと融合しオートリソソームを形成することで内部のタンパク質はアミノ酸へと分解され再利用される。近年、オートファジーは癌や神経変性疾患の発症に深く関与していることが報告されており注目されている細胞応答の一つであるが、その制

御メカニズムは不明な点が多い。そこで、オートファジー制御メカニズムをより深く理解するためにオートファジー制御化合物の探索を行った。その結果ヒト扁平上皮がん(A431細胞)においてhop由来成分であるXanthohumol (XN)が顕著にオートファジーのマーカーであるLC3-IIの発現上昇を誘導することが分かった。さらにオートファジーの選択的基質であるp62の発現量が上昇することから、XNはオートファゴソーム形成を誘導しているのではなく、オートファゴソームのオートリソソームへの成熟を阻害し、結果としてLC3-IIの発現上昇を誘導していることが明らかとなった。さらに詳細に作用機構を解析するために、XNの標的タンパク質の同定を試みた。理化学研究所長田裕之博士より御提供いただいたXNアフィニティービーズを用いてA431細胞抽出液からXNの標的タンパク質を探索した。その結果、valosin-containing protein (VCP)をXNの結合タンパク質として見いだした。VCPはATPases associated with diverse cellular activities (AAA-ATPase)の一つであり、そのN-末端ドメインに様々なコファクターが結合することで様々な機能を有することが報告されている。その一つにオートファゴソームがオートリソソームへ成熟する過程に必須であることが報告されている。そこで、XNとVCPが直接結合しているのかを検証した。その結果、XNはリコンビナントGST-VCPと結合した。さらに、N末端ドメインを欠損した変異体GST-VCP Nには結合しなかったことからXNはVCPのN末端ドメインに結合することが明らかとなった。以上の結果から、XNはVCPに結合しその機能を抑制し、オートファゴソームの成熟を阻害することが示唆された。さらに、VCPが様々ながん細胞種において高発現しているという報告があることから、XNの有する抗がん作用を検討した。15種類のがん細胞に対してXNを添加し、48時間後にFlow cytometryで核の断片化が誘導された細胞の割合を測定した。この結果を元に、XNに対して高い感受性を示す6つの細胞株(SW480, SW620, HCT116, A2058, A375 and SW48)を見出した。次に、XNが誘導する細胞死へのautophagyの関与を検証した。XN高感受性がん細胞であるSW480細胞とHCT116細胞及びXN低感受性がん細胞であるEC17細胞とA431細胞に対して、autophagy阻害剤Bafilomycin A1 (BMA)及びChloroquine (CQ)を用いてXNと同様に感受性試験を行った。その結果、BMA, CQともにXN高感受性のHCT116細胞及びSW480細胞に対してのみ細胞死を誘導した。以上の結果から、XNはautophagyを阻害することで細胞死誘導活性を発揮しており、生存するためにautophagyを必要とするがん細胞種に対して細胞死を誘導することが示唆された。

(3)  $\beta$ -catenin 変異型がん細胞種に対して合成致死を誘導する化合物の探索：

$\beta$ -catenin に変異を有するがん細胞株に対して選択的に細胞死を誘導する放線菌株を探索した結果、541株中6株をヒットとして取得した。その内の1株から活性本体を単離及び精製したところ、Nonactin が同定された。次に、様々な遺伝的背景を有する15種以上のがん細胞株にNonactinを添加し、その抗がん活性を比較検証した。その結果、 $\beta$ -catenin に変異を有する5種類のがん細胞株に対しては顕著に細胞死を誘導し、一方で残りのがん細胞種に対しては一切細胞死を誘導しなかった。さらに、Nonactinで細胞死が誘導されないがん細胞株に活性型変異 $\beta$ -cateninを強制発現させると、Nonactinによって細胞死が誘導されるようになった。これらのことから、Nonactinは変異型 $\beta$ -cateninを発現するがん細胞に対して高い選択性で細胞死を誘導することが示唆された。一方、NonactinはK<sup>+</sup>イオノフォアとして知られている。このNonactinによる変異 $\beta$ -catenin発現がん細胞選択的な細胞死誘導活性が*in vivo*動物モデルでも有効かどうかを検証した。 $\beta$ -cateninが変異したがん細胞株を移植したマウスに対して連日Nonactinを腹腔内投与した結果、顕著な腫瘍退縮効果が観察された。一方、 $\beta$ -cateninが変異していないがん細胞株を移植したマウスでは腫瘍の増殖は抑制されたが退縮は見られなかった。以上の結果から、Nonactinは $\beta$ -catenin変異がんに対して強力かつ選択的な抗がん活性を示すことが強く示唆され、がん治療薬シードとして有望であることが期待された。さらに放線菌培養液サンプル879サンプルについてスクリーニングを継続したところ、K622株にそのような活性を見出した。そこでK622株培養液から活性本体の単離精製を進めた。その結果、metacycloprodigiosin (mcPG)を活性本体として同定した。mcPGはV-ATPaseを阻害することが報告されており、本論でもその活性を確認した。そこで、他のV-ATPase阻害剤も同様の結果を示すか、またHCT116細胞のみでなく広く $\beta$ -catenin変異型細胞選択的に細胞死を誘導するかを検証した。その結果、 $\beta$ -catenin変異型がん細胞は今回用いたmcPGおよび他のV-ATPase阻害剤Bafilomycin A1, Concanamycin Aのすべてに感受性が高いことが分かった。さらに、野生型HEK-293T細胞に変異 $\beta$ -cateninを過剰発現させるとV-ATPase阻害剤によって細胞死が誘導されたことから、V-ATPase阻害剤は変異 $\beta$ -cateninに依存して細胞死を誘導することが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計36件)  
(全て査読あり)

1. Ioka S, Saitoh T, Iwano S, Suzuki K, Maki S.A., Miyawaki A, Imoto M, and

- \*Nishiyama S. Synthesis of firefly luciferin analogues and evaluation of the luminescent properties. *Chem. Eur. J.* in press
2. \*Igarashi Y, Asano D, Sawamura M. In Y, Ishida T, Imoto M.: Ulbactins F and G, polycyclic Thiazoline derivatives with tumor cell migration inhibitory activity from *Brevibacillus* sp. *Org. Lett in press*
  3. Kritsanawong S, Innajak S, Imoto M., \*Watanapokasin R. Antiproliferative and apoptosis induction of  $\alpha$ -mangostin in T47D breast cancer cells. *International J. Oncology* in press
  4. Saito S, Fujimaki T, Panbangred W, Igarashi Y and \*Imoto M. Antarlides, A new-type of Androgen Receptor (AR) Antagonist, that overcomes resistance to AR-targeted Therapy. *Angewandte Chemie Int. Ed.* 55(8):2728-32 (2016)
  5. Kaneta H, Koda M, Saito S, Imoto M., Kawada M, Yamazaki Y, Momose I & \*Shindo K. Biological activities of unique isoflavones prepared from *Apios americana* Medik. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* Jan 25:1-5 (2016) doi: **10.1080/09168451.2015.1127132.**
  6. Tashiro E., \*Imoto M. Chemistry and biology of the compounds that modulate cell migration (Review Article) . *J Ind Microbiol Biotechnol.* Jul 15. (2015).
  7. Tashiro E., \*Imoto M. Chemical Biology of the compounds obtained from screening using disease models. *Arch Pharm Res.* 38:1651-1660 (2015)
  8. Mizotani Y, Itoh S, Hotta K, Tashiro E., Oka K, \*Imoto M. Evaluation of drug toxicity profiles based on the phenotypes of ascidian *Ciona intestinalis*. *Biochem Biophys Res Commun.* 463: 656-660 (2015)
  9. Krajang A, Imoto M., Tashiro E., Fujimaki T, Shinjo S, \*Watanapokasin R. Apoptosis induction associated with the ER stress response through up-regulation of JNK in HeLa cells by gambogic acid. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 15:26, (2015) doi: **10.1186/s12906-015-0544-4**
  10. Kiga M, Nakayama A, Shikata Y, Sasazawa Y, Murakami R, Nakanishi T, Tashiro E., \*Imoto M. SMK-17, a MEK1/2-specific inhibitor, selectively induces apoptosis in  $\beta$ -catenin-mutated tumors. *Scientific Report.* 5: 8155 (2015) doi: **10.1038/srep08155**
  11. Yoshimaru T, Komatsu M, Tashiro E., Imoto M., Osada H, Miyoshi M, Honda J, Sasa M, and \*Katagiri T. Xanthohumol suppresses oestrogen-signalling in breast cancer through the specific inhibition of BIG3-PHB2 interaction. *Scientific Report.* 4: 7335 (2014) doi: **10.1038/srep07355**
  12. Fujimaki T, Saiki S, Tashiro E., Yamada D, Kitagawa M, Hattori N and \*Imoto M. Identification of licopyranocoumarin and glycyrrulol from herbal medicines as neuroprotective compounds for Parkinson's disease. *PLoS One.* Jun 24;9(6):e100395 (2014) doi: **10.1371/journal.pone.0100395**
  13. Magi S, Saeki Y, Kasamatsu M, Tashiro E., \*Imoto M. Chemical genomic-based pathway analyses for epidermal growth factor-mediated signaling in migrating cancer cells. *PLoS One.* 9 (5): e96776 (2014) doi: **10.1371/journal.pone.0096776**
  14. Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi S, Matsumoto T, Matsuura T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamaguchi T, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Imoto M., \*Kojima S. Neovessel formation promotes liver fibrosis via providing latent transforming growth factor- $\beta$ . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 443: 950-956 (2014)
  15. Magi S, Takemoto Y, Kobayashi H, Kasamatsu M, Akita T, Tanaka A, Takano K, Tashiro E., Igarashi Y, \*Imoto M. 5-Lipoxygenase and CysLT1 regulate EGF induced cell migration through Tiam1 upregulation and Rac1 activation. *Cancer Science* 105: 290-296, 2014 doi: **10.1111/cas.12340**
  16. Sakata K, Eda S, Lee E, Hara M, Imoto M., \*Kojima S. HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- $\beta$  type I receptor. *Scientific Reports* 3: 3243 (2013) doi: **10.1038/srep03243**
  17. Ichige M, Fukuda E, Miida S, Hattan J, Misawa N, Saito S, Fujimaki T, Imoto M., \*Shindo K. Novel isoflavone glucosides in Groundnut (*Apios americana* Medik) and their antiandrogenic activities. *J. Agric. Food Chem.* 61: 2183-2187 (2013)
  18. Shinjo S, \*Tashiro E., Imoto M. Establishment of a new detection system for the dimerization of IRE1 $\alpha$  with BiFC method. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 77: 1333-1336 (2013)
  19. Shinjo S, Mizotani Y, \*Tashiro E., Imoto M. A Comparative Analysis of the Expression Patterns of UPR-Target Genes caused by UPR-inducing Compounds. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 77: 729-735 (2013)

20. Magi S, Shitara T, Takemoto Y, Sawada M, Kitagawa M, Tashiro E, Takahashi Y, \*Imoto M. Novel derivatives of aclacinomycin A block cancer cell migration through inhibition of farnesyl transferase. *J. Antibiot.* 66: 165-170 (2013)
21. Magi S, Tashiro E and \*Imoto M. A chemical genomic study identifying diversity in cell migration signaling in cancer cells. *Scientific Reports* 2: 823 (2012) doi: **10.1038/srep00823**
22. Kimura, T, Kanagaki S, Matsui Y, Imoto M, Watanabe T, \*Shibasaki M. Synthesis and Assignment of the Absolute Configuration of an Indenotryptoline Bisindole Alkaloid, BE-54017. *Org. Lett.* 14: 4418-4421 (2012)
23. Ri M, Tashiro E, Oikawa D, Shinjo S, Tokuda M, Yokouchi Y, Narita T, Masaki A, Ito A, Ding J, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Shiotsu Y, Ueda R, Iwawaki T, Imoto M, \*Iida S. Identification of Toyocamycin, an agent cytotoxic for multiple myeloma cells, as a potent inhibitor of ER stress-induced XBP1 mRNA splicing. *Blood Cancer J.* e79 (2012)
24. Kobayashi H, Harada, H, Nakamura M, Futamura Y, Ito A, Yoshida M, Iemura S, Shin-ya K, Doi T, Takahashi T, Natsume T, Imoto M and \*Sakakibara Y. Comprehensive Predictions of Target Proteins Based on Protein-Chemical Interaction Using Virtual Screening and Experimental Verifications. *BMC Chemical Biology*, 12: 2 (2012) doi: **10.1186/1472-6769-12-2**
25. Sasazawa Y, Kanagaki S, Tashiro E, Nogawa T, Muroi M, Kondoh Y, Osada H, \*Imoto M. Xanthohumol Impairs Autophagosome Maturation through Direct Inhibition of Valosin-Containing Protein. *ACS Chemical Biology*, 7, 892-900 (2012)
26. Yamamoto K, Makino M, Watanapokasin R, \*Tashiro E and Imoto M. Inostamycin enhanced TRAIL-induced apoptosis through DR5 up-regulation on the cell surface. *J. Antibiot.* 65:295-300 (2012)
27. Tashiro E and \*Imoto M. Target identification of bioactive compounds. *Bioorg. & Med. Chem.* 20: 1910-1921 (2012)
28. Yamamoto K, \*Tashiro E, Motohashi K, Seto H and Imoto M. Napyradiomycin A1, an inhibitor of mitochondrial complexes I and II. *J. Antibiot.* 65:211-214 (2012)
29. Kiga M, Tanzawa F, Iwasaki S, Inaba F, Fujiwara K, Iwadare H, Echigo T, Nakamura Y, Shibata T, Suzuki K, Yasumatsu, I Nakayama A, Sasazawa Y, Tashiro E, Imoto M, \*S. Kurakata S. Antitumor effects of novel highly hydrophilic and non-ATP-competitive MEK1/2 inhibitor, SMK-17. *Anticancer Drugs.* 23: 119-130 (2012)
30. Kobayashi H, Ogura, Y, Sawada M, Nakayama T, Takano K, Minato Y, Takemoto Y, Tashiro E, Watanabe H & \*Imoto M. Involvement of 14-3-3 proteins in the second EGF-induced wave of Rac1 activation in the process of cell migration. *J. Biol. Chem.* 286: 39259-39268 (2011)
31. Yamada Y, Tashiro E Taketani S, Imoto M and \*Kataoka T. Mycotrienin II, a translation inhibitor that prevents ICAM-1 expression induced by pro-inflammatory cytokines. *J. Antibiot.* 64: 361-366 (2011)
32. Kawamura T, Matsubara K, Otaka H, Tashiro E, Shindo, K, Yanagita R. C., Irie K and \*Imoto M. Generation of “Unnatural Natural Product” library and identification of a small molecule inhibitor of XIAP. *Bioorg. & Med. Chem.* 19: 4377-4385 (2011)
33. Sawada M, Kubo, S Matsumura, K Takemoto Y, Kobayashi H, Tashiro E, Kitahara T, Watanabe H and \*Imoto M. Synthesis and anti-migrative evaluation of moverastin derivatives. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 21: 1385-1389 (2011)
34. Yamamoto K, Tashiro E and \*Imoto M. Quinotrierixin Inhibits ER Stress-induced XBP1 mRNA Splicing through Inhibition of Protein Synthesis. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 75: 284-288 (2011)
35. Kitagawa M, Misawa M, Ogawa S, Tashiro E and \*Imoto M. A New Convenient Cell-based Screening Method for Small Molecule Glycolytic Inhibitors. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 75: 367-369 (2011)
36. Saiki S, Sasazawa Y, Imamichi Y, Kawajiri S, Fujimaki T, Tanida I, Kobayashi H, Sato F, Kei-Ichi Ishikawa, Sato S, Imoto M, \*Hattori N: Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition. *Autophagy* 7: 42-53 (2011)

〔学会発表〕(計 93件)

1. Masaya Imoto、Synthetic lethal screening for the compound with -catenin mutation from natural product library、10<sup>th</sup> AACR-JCA Joint Conference、2016年2月18日、ハイアットリージェンシーマウイ(マウイ・USA)
2. Yuki Shikata, Etsu Tashiro, Masaya

- Imoto, Screening for the compound that induces cell death selectively in -catenin mutant tumor cells、第 27 回 AACR-NCI-EORTC International Conference、2015 年 11 月 7 日、ボストン(米国)
3. M. Imoto, Chemistry and biology of natural products that modulate cellular responses、SIBM Natural Products 2015、2015 年 1 月 12 日、San Diego (USA)
4. M. Kiga, A. Nakayama, Y. Sasazawa, Y. Shikata, H. Ikeda, E. Tashiro, M. Imoto, MEK1/2 specific inhibitor, SMK-17 selectively induces apoptosis in -catenin mutated tumors、26<sup>th</sup> EORTC-NCI-AACR SYMPOSIUM、2014 年 11 月 21 日、Barcelona (Spain)
5. Takahiro Fujimaki, Shinji Saiki, Etsu Tashiro, Nobutaka Hattori, Masaya Imoto, A Screening of Neuroprotective Compounds for Parkinson's Disease from Herbal Medicines、Neuroscience 2013(アメリカ神経科学会 2013)、2013 年 11 月 9 日~13 日、サンディエゴ(米国)
6. Yuki Shikata, Shuhei Kanagaki, Yukiko Sasazawa, Etsu Tashiro, Tetsuro Yoshimaru, Masato Komatsu, Toyomasa Katagiri, Masaya Imoto, Antitumor activity of xanthohumol, an inhibitor of valosin-containing protein、AACR-NCI-EORTC International Conference、2013 年 10 月 22 日、ボストン(米国)
7. Masaya Imoto, Chemistry and biology of Xanthohumol, an inhibitor of Valosin-Containing Protein、EMBO Workshop 【AAA+ proteins: from mechanism and disease to targets】、2013 年 9 月 18 日、Neuss(Germany)
8. S. Magi, E. Tashiro, M. Imoto, Involvement of Cysteinyl Leukotriene Receptor 1 (CysLT1) in Second Wave Rac1 Activation in the Process of EGF-induced Cell Migration、24<sup>TH</sup> EORTEC-NCI-AACR Symposium、2012 年 11 月 7 日、ダブリン(アイルランド)
9. Etsu Tashiro, Satoko Shinjo, Yuji Mizotani, Masaya Imoto, A Comparative Analysis of the Expression Patterns of UPR-Target Genes caused by UPR-inducing Compounds、EMBO Conference、2012 年 10 月 17 日~18 日、ジローナ(スペイン)
10. Satoko Shinjo, Yuji Mizotani, Etsu Tashiro, Masaya Imoto, Classification of the UPR-inducing Compounds Based on UPR Target Gene Expression Profiles、第 6 回日韓合同シンポジウム、

2012 年 1 月 27 日、定山溪温泉ホテル花もみじ(北海道・札幌市)

11. Shigeyuki Magi, Etsu Tashiro, Masaya Imoto, Studies on the signaling pathway for cancer cell migration based on chemical genomic approach、AACR-NCI-International Conference、2011 年 11 月 15 日、サンフランシスコ(米国)

他 63 件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者  
井本 正哉 (IMOTO MASAYA)  
慶應義塾大学・理工学部・教授  
研究者番号：60213253

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
掛谷 秀昭 (KAKEYA HIDEAKI)  
京都大学・薬学研究科(研究院)・教授  
研究者番号：00270596

田代 悦 (TASHIRO ETSU)  
慶應義塾大学・理工学部・専任講師  
研究者番号：00365446