

新しい天然薬用資源の開拓による新分子探索と機能創出

(課題番号 14370716)

平成14年度～平成16年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(2))研究成果報告書

平成17年5月

研究代表者 石橋正己

(千葉大学大学院薬学研究院教授)

はしがき

平成 14 年度, 平成 15 年度, 平成 16 年度日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究(B)(2))による「新しい天然薬用資源の開拓による新分子探索と機能創出」の研究を終了するに当たり, その成果をここにまとめたので報告する。

天然物には, 人知の及ばぬ化学構造とそれに伴った新規な生物活性をもつものがあり, 創薬研究に対する天然物の重要性は今後も尚変わることなく, 一定の割合での貢献を持続していくことが期待される。新しい天然物の発見のためには, 新しい研究材料を用いること, すなわち「未利用生物資源の開拓」がきわめて重要である。本研究では, 未利用生物資源として, 海洋生物, 変形菌, ならびに熱帯性薬用植物を取り上げ, 主に天然物ライブラリーの構築と有用生物活性分子の探索を目的とした基礎研究を行った。以下に, 本研究により得られた成果の概略を記した。

1. 海洋生物

- (1) 海藻:千葉県周辺を中心に沿岸海域において約100種の海藻の調査・採取を行った。得られた海藻抽出物について, 抗菌活性, アルテミアサリナ(甲殻類)毒性, ならびにコラゲナーゼ阻害成分に関するスクリーニングを行った。スクリーニングにより選別された海藻のうち, イシゲからアルテミアサリナ毒性成分としてフロロタンニンの一種 *diphloretohydroxycarmalol* を単離した。一方, アズマネジモクからは, 抗菌活性成分としてプラストキノンの一種 *sargahydroquinonic acid* を単離した。コラゲナーゼ阻害作用を示した褐藻 *Cladophora wrightiana* および *Undaria pinnatifida* の抽出物から数種のステロールを得た。
- (2) 後鰓類:千葉県周辺より採取した後鰓類(ウミウシ)24種の抽出物エキスを調製し, 数種の生物活性スクリーニングを行った。その中より, アルテミアサリナ毒性を示したシタウミウシ (*Armina babai*) からセラミドを, 抗菌活性を示したオトメウミウシ (*Dermatobranchus otome*) のエキスから新規テルペン成分を得た。
- (3) 微細藻:また, 一種の微細藻(珪藻 *Odontella aurita*) について大量培養ならびに成分研究を行い, 新規ステロールパーオキシドを単離した。

2. 変形菌

- (1) 変形菌の採取と発芽実験:培養可能株の探索を目的として, 野外採取株の寒天平板培地上での胞子の発芽実験を行った。2002-2003年において, 全国各地で採取した変形菌の子実体202株, 菌核9株, 変形体11株について発芽実験を行い, 80株(37%)で発芽, 45株(21%)で変形体形成, 9株(4%)で子実体形成に成功した。とくに *Didymium* 属, *Physarum* 属は発芽しやすく, 変形体・子実体も他の属に比べて形成しやすいことが明らかとなった。

- (2) 培養変形体の成分：変形体培養が可能となったもののうち、寒天平板培地上で安定して変形体の成長が観察された数株について大量培養を行い、成分研究を行った。*Didymium bahiense* の培養変形体から抗菌活性をもつ新規グリセロリピドを、*Didymium iridis* の培養変形体から2種のピロイミノキノン型インドールアルカロイドを単離した。これらは以前海綿から単離されていたものであった。また、*Physarum rigidum* の大量培養変形体の抽出物を各種クロマトグラフィーにて分画した結果、3種のポリエン型新規黄色色素成分 physarigin A-C を単離した。本菌には、この他にも多くの色素成分が含まれていたが、溶解性や安定性等の問題があり、分離精製にはさらなる注意を要することが判明した。一方、*Physarum melleum* の大量培養変形体の抽出物からは、チロシン残基が修飾されたユニークなアミノ酸を含む新規ペプチドラクトン melleumin A を単離した。
- (3) 野外採取変形菌子実体の成分：変形菌 *Lindbladia tubulina* (フンホコリ)より色素成分の探索を行い細胞毒性をもつ dihydrolindbladione およびその類縁体2種を単離した。また、*Cribraria intricata* の主要赤色色素成分も lindbladione であることが判明した。一方、*Cribraria purpurea* からは枯草菌に対する抗菌活性をもつ新規ナフトキノン型赤色色素 cribrarione A を、*Cribraria cancellata* からも類縁の新規ナフトキノン cribrarione B を単離した。また、*Tubifera casparyi* からは細胞毒性をもつビスインドール arcryiaflavin C 等を単離した。*Fuligo candida* からは FC-5 等の数種の新規シクロアントラニルプロロリン誘導体を、また *Tubifera dimorphotheca* より細胞毒性をもつ新規トリテルペンアルデヒドラクトン tubiferal A を単離した。これらの中には、TRAIL 増強作用、薬剤耐性克服作用、細胞周期阻害作用を示すものが存在した。

3. 熱帯植物：

- (1) 生物活性スクリーニング：主にタイ・コンケン地方産の熱帯植物約300種について、抽出エキストライブラリーを作製し、細胞毒性、細胞周期阻害作用、細胞外マトリックス分解酵素阻害作用、アルテミアサリナ（甲殻類）毒性、等に関するスクリーニングを行い、各々について活性を示す植物種を選別した。
- (2) 生物活性成分の探索：細胞増殖抑制活性等に関して顕著な活性を示したショウガ科植物 *Curcuma parviflora* より新規セスキテルペン二量体 parviflorene A およびその関連化合物を単離した。その中の一つ parviflorene B に関しては X 線結晶構造解析を行い、その結果から、推定した一連の化合物の構造に関する確証を得た。キョウチクトウ科植物 *Wrightia javanica* より、プレグナン型新規アルカロイド wrightiamine A および B を単離し、化学合成により構造を決定した。これらはマウス白血病細胞 P388 に対する細胞毒性を示した。キク科 *Blumea glomerata* より細胞周期阻害成分としてジテルペンを単離し構造訂正を行った。またリュウゼツラン科 *Agave fourcroydes* からも細胞毒性ならびに細胞周期阻害作用をもつ新規ステロイドサポ

ニンを単離した。一方、ノボタン科 *Melastoma polyanthum* からはコラゲナーゼ抑制作用を持つフラボノイド配糖体4種を単離した。

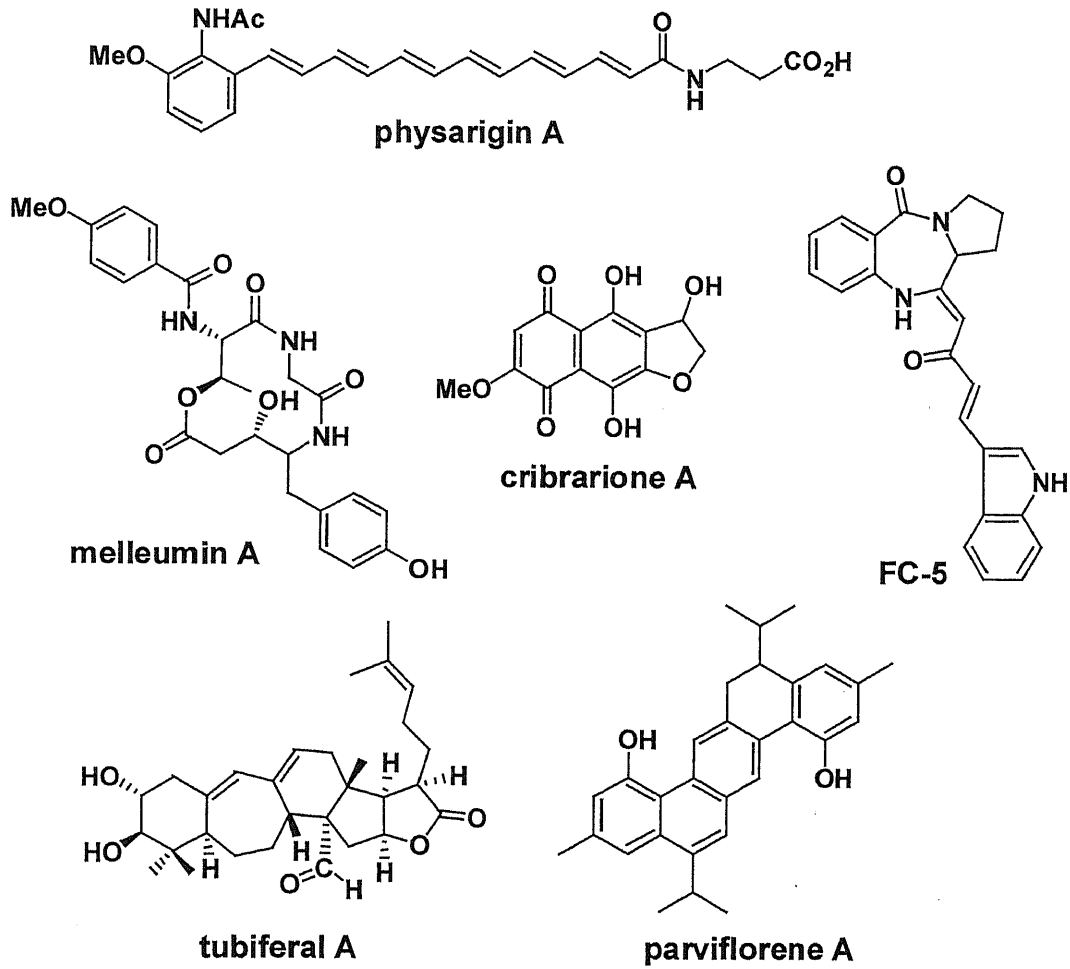


図1. 単離した主な化合物の構造式

なお、本研究は、千葉大学大学院薬学研究院活性構造化学研究室において、発表論文に名まえを連ねた同研究室メンバーにより行われた。ここに深く感謝し心から御礼申し上げます。

研究組織

研究代表者 石橋 正己 (千葉大学大学院薬学研究院教授)

研究分担者

平成 14 年度および平成 15 年度 奥山 恵美 (千葉大学大学院薬学研究院助教授)
(現, 城西国際大学薬学部教授)

平成 16 年度 佐藤 昌昭 (千葉大学大学院薬学研究院助手)

研究協力者

平成 14 年度～平成 16 年度 藤本 治宏 (千葉大学大学院薬学研究院助教授)
(現, 帝京平成大学薬学部教授)

交付決定額 (配分額)

(金額単位: 千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 14 年度	4,500	0	4,500
平成 15 年度	3,700	0	3,700
平成 16 年度	3,200	0	3,200
総計	11,400	0	11,400

研究発表

(1) 学会誌等

1. Masuda, D.; Koyano, T.; Fujimoto, H.; Okuyama, E.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ishibashi, M. "Alkenylphenol and Alkenylsalicylic Acid from *Mangifera caesia*" *Biochem. Sys. Ecol.* **2002**, *30*, 475-478.
2. Fujimoto, H.; Nozawa, M.; Okuyama, E.; Ishibashi, M. "Five New Chromones Possessing Monoamine Oxidase Inhibitory Activity from an Ascomycete, *Chaetomium quadrangulatum*" *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 330-336.
3. Ishikawa, Y.; Misono, Y.; Nakatani, S.; Ito, A.; Matsumoto, J.; Ishibashi, M. "Laboratory Cultures of Myxomycetes: Fruit Body Formation in Five Species of the Genus *Didymium*" *J. Nat. Hist. Mus. Inst., Chiba* **2002**, *7*, 1-4.
4. Ishikawa, Y.; Ishibashi, M.; Yamamoto, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K. "Lindbladione and Related Naphthoquinone Pigments from a Myxomycete *Lindbladia tubulina*" *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1126-1127.
5. Toume, K.; Ishibashi, M. "A 5 α ,8 α -Epidioxysterol Sulfate from a Diatom *Odontella aurita*" *Phytochemistry* **2002**, *61*, 359-360.
6. Misono, Y.; Ishibashi, M.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K. "A New Secoiridoid Constituent from *Brucea amarissima*" *Natural Medicines* **2002**, *56*, 150-152.
7. Tanaka, T.; Ishibashi, M.; Fujimoto, H.; Okuyama, E.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K. "New Onoceranoid Triterpene Constituents from *Lansium domesticum*" *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1709-1711.
8. Takahashi, M.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ishibashi, M. "Parviflorene A, a Novel Cytotoxic Unsymmetrical Sesquiterpene-Dimer Constituent from *Curcuma parviflora*" *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2327-2329.
9. Fujimoto, H.; Nozawa, M.; Okuyama, E.; Ishibashi, M. "Six New Constituents from an Ascomycete, *Chaetomium quadrangulatum*, Found in a Screening Study Focused on Monoamine Oxidase Inhibitory Activity" *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 247-251.
10. Naoe, A.; Ishibashi, M.; Yamamoto, Y. "Cribrarione A, a New Antimicrobial Naphthoquinone Pigment from a Myxomycete *Cribraria purpurea*" *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3433-3435.
11. Sadhu, S. K.; Okuyama, E.; Fujimoto, H.; Ishibashi, M. "Separation of *Leucas aspera*, a Medicinal Plant of Bangladesh, Guided by Prostaglandin Inhibitory and Antioxidant Activities" *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 595-598.
12. Misono, Y.; Ishibashi, M.; Ito, A. "Bahiensol, a New Glycerolipid from a Cultured Myxomycete *Didymium bahiense* var. *bahiense*" *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 612-613.

13. Kawamoto, S.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Fujimoto, H.; Okuyama, E.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ishibashi, M. "Wrightiamines A and B, Two New Cytotoxic Pregnane Alkaloids from *Wrightia javanica*" *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 737-739.
14. Li, Y.; Ishibashi, M.; Satake, M.; Chen, X.; Oshima, Y.; Ohizumi, Y. "Sterol and Triterpenoid Constituents of *Verbena littoralis* with NGF-Potentiating Activity" *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 696-698.
15. Misono, Y.; Ito, A.; Matsumoto, J.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Ishibashi, M. "Physarigins A-C, Three New Pigments from a Cultured Myxomycete *Physarum rigidum*" *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4479-4481.
16. Li, Y.; Ishibashi, M.; Chen, X.; Ohizumi, Y. "Littorachalcone, a New Enhancer of NGF-Mediated Neurite Outgrowth, from *Verbena littoralis*" *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 872-874.
17. Misono, Y.; Ishikawa, Y.; Yamamoto, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ishibashi, M. "Dihydroindbladiones, Three New Naphthoquinone Pigments from a Myxomycete *Lindbladia tubulina*" *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 999-1001.
18. Nakatani, S.; Naoe, A.; Yamamoto, Y.; Yamauchi, T.; Yamaguchi, N.; Ishibashi, M. "Isolation of Bisindole Alkaloids That Inhibit the Cell Cycle from Myxomycetes *Arcyria ferruginea* and *Tubifera casparyi*" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2879-2881.
19. Li, Y.; Ishibashi, M.; Satake, M.; Oshima, Y.; Ohizumi, Y. "A New Iridoid Glycoside with Nerve Growth Factor-Potentiating Activity, Gelsemiol 6'-*trans*-Caffeoyl-1-glucoside, from *Verbena littoralis*" *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1103-1105.
20. Chanmahasathien, W.; Li, Y.; Satake, M.; Oshima, Y.; Ishibashi, M.; Ruangrunsi, N.; Ohizumi, Y. "Prenylated Xanthenes from *Garcinia xanthochymus*" *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1332-1334.
21. Iwata, D.; Ishibashi, M.; Yamamoto, Y. "Cribrarione B, a New Naphthoquinone Pigment from the Myxomycete *Cribraria cancellata*" *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1611-1612.
22. Akiyama, K.; Kawamoto, S.; Fujimoto, H.; Ishibashi, M. "Absolute Stereochemistry of TT-1 (rasfonin), an α -Pyrone-Containing Natural Product from a Fungus *Trichurus terrophilus*" *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8427-8431.
23. Fujimoto, H.; Sumino, M.; Okuyama, E.; Ishibashi, M. "Immunomodulatory Constituents from an Ascomycete, *Chaetomium seminudum*" *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 98-102.
24. Nakatani, S.; Yamamoto, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ishibashi, M. "Cycloanthranilylproline-Derived Constituents from a Myxomycete *Fuligo candida*" *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 368-370.
25. Chanmahasathien, W.; Li, Y.; Ishibashi, M.; Ruangrunsi, N.; Ohizumi, Y. "Xanthenes with NGF-potentiating activity" *Natural Medicines* **2004**, *58*, 76-78.

26. Toume, K.; Miyata, M.; Egawa, K.; Nose, K.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ishibashi, M. "Isolation of Diphlorethohydroxycarmalol from a Brown Alga *Ishige okamurae*" *Natural Medicines* **2004**, *58*, 79-80.
27. Ohtsuki, T.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Sakai, S.; Kawahara, N.; Goda, Y.; Yamaguchi, N.; Ishibashi, M. "New Chlorogenin Hexasaccharide Isolated from *Agave fourcroydes* with Cytotoxic and Cell Cycle Inhibitory Activities" *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3841-3845.
28. Fujimoto, H.; Nakamura, E.; Okuyama, E.; Ishibashi, M. "Six Immunosuppressive Features from an Ascomycete, *Zopfiella longicaudata*, Found in a Screening Study by Immunomodulatory Activity" *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1005-1008.
29. Ohtsuki, T.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Yamaguchi, N.; Ishibashi, M. "Isolation of Austroinulin Possessing Cell Cycle Inhibition Activity from *Blumea glomerata* and Revision of Its Absolute Configuration" *Planta Medica* **2004**, *70*, 1170-1173.
30. Kamata, K.; Onuki, H.; Hirota, H.; Yamamoto, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Sato, M.; Ishibashi, M. "Tubiferal A, a Backbone-Rearranged Triterpenoid Lactone Isolated from the Myxomycete *Tubifera dimorphotheca*, Possessing Reversal of Drug Resistance Activity" *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9835-9839.
31. Toume, K.; Takahashi, M.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Yamaguchi, K.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ishibashi, M. "Parviflorenes B - F, Novel Cytotoxic Unsymmetrical Sesquiterpene-Dimers with Three Backbone Skeletons from *Curcuma parviflora*" *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10817-10824.
32. Nakatani, S.; Kiyota, M.; Matsumoto, J.; Ishibashi, M. "Pyrroloiminoquinone Pigments from *Didymium iridis*" *Biochem. Sys. Ecol.* **2005**, *33*, 323-325.
33. Nakatani, S.; Kamata, K.; Sato, M.; Onuki, H.; Hirota, H.; Matsumoto, J.; Ishibashi, M. "Melleumin A, a Novel Peptide Lactone Isolated from the Cultured Myxomycete *Physarum melleum*" *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 267-271.
34. Akiyama, K.; Yamamoto, S.; Fujimoto, H.; Ishibashi, M. "Total Synthesis of TT-1 (rasfonin), an α -Pyrone-Containing Natural Product from a Fungus *Trichurus terrophilus*" *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1827-1833.
35. Osaki, N.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ishibashi, M. "Sesquiterpenoids and Plasmin-Inhibitory Flavonoids from *Blumea balsamifera*" *J. Nat. Prod.* in press.
36. Kamata, K.; Kiyota, M.; Naoe, A.; Nakatani, S.; Yamamoto, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Yamori, T.; Ishibashi, M. "New Bisindole Alkaloids Isolated from Myxomycetes *Arcyria cinerea* and *Lycogala epidendrum*" *Chem. Pharm. Bull.* in press.

(2) 口頭発表

1. 石川八重, 御園夕佳, 中谷さと美, 石橋正己, 伊藤明, 松本淳: 変形菌からの天然物探索(5): 培養菌株コレクションの作製. 日本薬学会第 122 年会講演要旨集 2, 112 (2002)
2. 高橋正恵, 石橋正己, 小谷野喬, Kowithayakorn, T., 林正彦, 小宮山寛機: ショウガ科 *Catimbiium speciosum* の成分研究. 日本薬学会第 122 年会講演要旨集 2, 126 (2002)
3. Sadhu, S. K., Okuyama, E., Fujimoto, H., Ishibashi, M.: Activity-Guided Separation of Prostaglandin-Inhibitory and Antioxidant Components of *Leucas aspera*, a Bangladeshi Medicinal Plant (II). 日本薬学会第 122 年会講演要旨集 2, 126 (2002)
4. 當銘一文, 山廣絵里子, 田中忠光, 山口能弘, 石橋正己, 宮田昌彦: 藻類からの天然物探索(3): 海藻・微細藻コレクションの作製. 日本薬学会第 122 年会講演要旨集 2, 134 (2002)
5. 藤本治宏, 岡本佳恵, 曾根絵里子, 奥山恵美, 石橋正己: 真菌由来新免疫抑制活性成分 TT 類の生産性, 立体構造および活性について. 日本薬学会第 122 年会講演要旨集 2, 134 (2002)
6. 秋山幸生, 藤本治宏, 石橋正己: 子囊菌 *Trichurus terrophilus* 由来の α ピロン型天然物の合成研究. 日本薬学会第 122 年会講演要旨集 2, 134 (2002)
7. 御園夕佳, 石橋正己, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 林正彦, 小宮山寛機: ニガキ科 *Brucea amarissima* の成分研究. 日本薬学会第 122 年会講演要旨集 2, 142 (2002)
8. 河本相一, 石橋正己, 藤本治宏, 奥山恵美, 小谷野喬, Kowithayakorn, T., 林正彦, 小宮山寛機: キョウチクトウ科 *Wrightia javanica* の成分研究. 日本薬学会第 122 年会講演要旨集 2, 148 (2002)
9. 田中忠光, 石橋正己, 藤本治宏, 奥山恵美, 小谷野喬, Kowithayakorn, T., 林正彦, 小宮山寛機: センダン科 *Lansium domesticum* の成分研究. 日本薬学会第 122 年会講演要旨集 2, 148 (2002)
10. 御園夕佳, 石川八重, 中谷さと美, 直江綾乃, 岩田大, 石橋正己, 伊藤明, 松本淳, 山本幸憲: 変形菌からの薬用成分探索の試み: 培養菌株コレクションの作製と化学成分. 2002 年度日本変形菌研究会研究発表会講演要旨集, 13 (2002)
11. Ishibashi, M.: Search for Bioactive Natural Products from Unexploited Microbial Resources. JSP-KSP Joint Seminar 2002, Daejeon, abstract pp. 34-37 (2002)
12. Sadhu, S. K., Okuyama, E., Fujimoto, H., Ishibashi, M.: Activity-Guided Separation of Prostaglandin-Inhibitory and Antioxidant Components of *Leucas aspera*, a Bangladeshi Medicinal Plant (III)” 日本生薬学会第 49 年会要旨集, 144 (2002)
13. 河本相一, 石橋正己, 藤本治宏, 奥山恵美, 小谷野喬, Kowithayakorn, T. 林正彦, 小宮山寛機: キョウチクトウ科 *Wrightia javanica* の成分(2). 日本生薬学会第 49 年会要旨集, 187 (2002).

14. 御園夕佳, 中谷さと美, 直江綾乃, 岩田大, 石川八重, 岩崎知子, 伊藤明, 石橋正己: 変形菌からの天然物探索: 培養菌株の作製と化学成分. 第 44 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 373-378 (2002)
15. 御園夕佳, 中谷さと美, 直江綾乃, 岩田大, 石川八重, 伊藤明, 石橋正己: Studies on the laboratory culture of the Myxomycetes and their chemical constituents. 第 46 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (TEAC46)・国際精油シンポジウム (ISEO) 合同大会講演要旨集, 342-343 (2002)
16. 高橋正恵, 石橋正己, 小谷野喬, Kowithayakorn, T.: ショウガ科植物二種からの殺虫活性成分. 第 46 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (TEAC46)・国際精油シンポジウム (ISEO) 合同大会講演要旨集, 232-234 (2002)
17. 田中忠光, 石橋正己, 藤本治宏, 奥山恵美, 小谷野喬, Kowithayakorn, T., 林正彦, 小宮山寛機: センダン科植物 3 種からの生物活性トリテルペノイド等の成分研究. 第 46 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (TEAC46)・国際精油シンポジウム (ISEO) 合同大会講演要旨集, 301-303 (2002)
18. 秋山幸生, 河本相一, 藤本治宏, 石橋正己: 真菌由来の α -ピロン環型天然物の合成(2). 日本薬学会第 123 年会講演要旨集 2, 123 (2003)
19. 山口能弘, 平野義明, 岩崎員郎, 石橋正己: シタウミウシ等後鰓類からの生物活性成分の探索. 日本薬学会第 123 年会講演要旨集 2, 123 (2003)
20. 大槻崇, 小谷野喬, Kowithayakorn, T., 山内智弘, 山口直人, 石橋正己: タイ産熱帯植物からの細胞周期阻害物質の探索. 日本薬学会第 123 年会講演要旨集 2, 126 (2003)
21. 浅井健士, 藤本治宏, 中村悦子, 奥山恵美, 石橋正己: 免疫抑制活性を指標とした子囊菌 *Emericella quadrilineata* の成分研究. 日本薬学会第 123 年会講演要旨集 2, 139 (2003)
22. 當銘一文, 山廣絵里子, 石橋正己, 宮田昌彦, 江川清, 野瀬清: 藻類からの天然物探索(4): イシゲ・アズマネジモク等の成分研究. 日本薬学会第 123 年会講演要旨集 2, 139 (2003)
23. Li, Y., Matsunaga, K., Ishibashi, M., Ohizumi, Y.: New compounds with NGF-potentiating activity from *Verbena littoralis*. 日本薬学会第 123 年会講演要旨集 2, 139 (2003)
24. Sadhu, S. K., Okuyama, E., Fujimoto, H., Ishibashi, M., Yesilada, E.: Activity-guided separation of *Cistus laurifolius*, a Turkish Medicinal Plant. 日本薬学会第 123 年会講演要旨集 2, 142 (2003)
25. 中谷さと美, 岩田大, 御園夕佳, 伊藤明, 松本淳, 山本幸憲, 石橋正己: 変形菌の培養と *Arcyria ferruginea* および *Fuligo candida* の成分研究. 日本薬学会第 123 年会講演要旨集 2, 158 (2003)
26. 直江綾乃, 山本幸憲, 山内智弘, 山口直人, 石橋正己: 野外採取変形菌からの細胞

- 周期阻害および抗菌活性成分の探索. 日本薬学会第 123 年会講演要旨集 2, 159 (2003)
27. 石橋正己: 未利用菌類の資源化による天然物創成の試み. 第 38 回天然物化学談話会講演要旨集, 119-125 (2003)
28. 中谷さと美, 石橋正己: 変形菌のケモタクソノミーに関する考察. 日本変形菌研究会信州八ヶ岳大会 2003 研究発表会講演要旨集, 3 (2003)
29. 御園夕佳, 中谷さと美, 鎌田和明, 石橋正己: 培養変形菌 *Physarum rigidum* および *Lindbladia* 属野外子実体の化学成分. 日本生薬学会第 50 年会要旨集, 68 (2003)
30. 石橋正己: 磯焼け生物サンゴモおよび関連藻類の化学成分. 第 15 回財団法人ソルトサイエンス研究財団助成研究発表会要旨集, 44 (2003)
31. 秋山幸生, 河本相一, 藤本治宏, 石橋正己: 真菌由来 α -ピロン環型天然物の立体化学. 第 45 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 653-658 (2003)
32. Fujimoto, H., Sumino, M., Nakamura, E., Okuyama, E., Ishibashi, M.: Some Immunosuppressive Metabolites Recently Isolated from Two Ascomycetes Belonging to *Chaetomium* and *Zopfiella*. International Symposium of Mycotoxicology in Kagawa 2003, Program and Abstracts, 63 (2003)
33. 浅井健士, 藤本治宏, 金 容必, 奥山恵美, 石橋正己: 子囊菌由来の xanthone 系免疫抑制活性成分について. 第 14 回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集, 176-179 (2003)
34. 當銘一文, 高橋正恵, 小谷野喬, Kowithayakorn, T., 山口健太郎, 林正彦, 小宮山寛機, 石橋正己: ショウガ科 *Curcuma parviflora* からのカジナン型セスキテルペン二量体の構造と生物活性. 第 14 回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集, 216-219 (2003)
35. 中谷さと美, 石橋正己, 伊藤明: 変形菌からの天然物探索(1): 培養と成分. 第 14 回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集, 232-235 (2003)
36. 直江綾乃, 清田真樹子, 岩田大, 山口直人, 石橋正己: 変形菌からの天然物探索(2): 抗菌ならびに細胞周期阻害性成分. 第 14 回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集, 236-239 (2003)
37. Ishibashi, M.: Search for Bioactive Natural Products from Unexploited Microbial Resources. China-Japan Joint Seminar on Marine Natural Products Chemistry, Shanghai (2003)
38. 大槻崇, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 酒井信夫, 川原信夫, 合田幸広, 山口直人, 石橋正己, "Agave fourcroydes の細胞毒性成分", 日本薬学会第 124 年会講演要旨集 2, 124 (2004)
39. 寺町文宏, 山口能弘, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 宮田昌彦, 當銘一文, 石橋正己, "Melastoma polyanthum, Undaria pinnatifida 等のコラゲナーゼ阻害成分の探索",

- 日本薬学会第 124 年会講演要旨集 2, 130 (2004)
40. 李玉山, 大泉康, W. Chanmahasathien, 石橋正己, 佐竹真幸, 大島泰克, ”南米産とタイ産薬用植物の生理活性物質の探索”, 日本薬学会第 124 年会講演要旨集 2, 130 (2004)
 41. 藤本治宏, 中村悦子, 奥山恵美, 石橋正己, ”子囊菌 *Zopfiella longicaudata* の免疫抑制活性成分について”, 日本薬学会第 124 年会講演要旨集 2, 131 (2004)
 42. S. K. Sadhu, 奥山恵美, 藤本治宏, 石橋正己, E. Yesilada, ”Activity-guided separation of *Cistus laurifolius*, a Turkish medicinal plant-II”, 日本薬学会第 124 年会講演要旨集 2, 132 (2004)
 43. 大崎尚人, 大槻崇, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, ”*Blumea balsamifera* のプラスミン阻害成分”, 日本薬学会第 124 年会講演要旨集 2, 138 (2004)
 44. 當銘一文, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 林正彦, 小宮山寛機, 石橋正己, ”*Crucuma parviflora* のカジナン型セスキテルペン二量体成分”, 日本薬学会第 124 年会講演要旨集 2, 143 (2004)
 45. 鎌田和明, 清田真樹子, 中谷さと美, 直江綾乃, 伊藤明, 松本淳, 山本幸憲, 石橋正己, ”変形菌の培養と *Lycogala epidendrum* および *Arcyria cinerea* の成分研究”, 日本薬学会第 124 年会講演要旨集 2, 144 (2004)
 46. Xiaofan Li, K. Hirata, S. K. Sadhu, T. Ohtsuki, T. Koyano, T. Kowithayakorn, and M. Ishibashi, ”A study on isolation of cytotoxic compounds from *Eupatorium capillifolium*” JSP-KSP-CCTNM Joint Seminar 2004, International Symposium on Natural Medicines, Abstract p.70 (2004)
 47. 石橋正己, 佐藤昌昭, ”ポストゲノム型標的蛋白質の機能解明を目指した低分子リガンドの探索” 2004 年度科学研究費補助金特定領域研究「ゲノム」4 領域合同班会議講演要旨集 A125 (2004)
 48. 中谷さと美, 清田真樹子, 鎌田和明, 石橋正己, ”変形菌 *Didymium iridis* の培養変形体の成分” 日本生薬学会第 51 年会要旨集 98 (2004)
 49. 大槻崇, 佐藤昌昭, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 河原信夫, 合田幸広, 石橋正己, ”ヤシ科 *Calamus insignis* の細胞毒性成分” 日本生薬学会第 51 年会要旨集 148 (2004)
 50. 石橋正己, 佐藤昌昭, ”未利用天然物からの創薬リード化合物の探索” 千葉大学オープン・リサーチ 2004 講演要旨集 16 (2004)
 51. 林正彦, 長谷川寛雄, 石橋正己, 山田恭暉, 小宮山寛機, ”熱帯植物由来 methylhydroquercetin の TRAIL 活性増強作用”, 第 63 回日本癌学会学術総会, P1299 (2004)
 52. 鎌田和明, 中谷さと美, 佐藤昌昭, 大貫裕之, 廣田洋, 石橋正己, ”変形菌からの天然物探索: 培養 *Physarum melleum* のペプチドラクトンと野外 *Tubifera dimorphotheca* のトリテルペンアルデヒド”, 第 46 回天然有機化合物討論会講演要旨

- 集, 299-304 (2004)
53. 秋山幸生, 藤本治宏, 石橋正己, “真菌由来ピロン環型天然物の合成研究”, 第 48 回日本薬学会関東支部大会講演要旨集, 68 (2004)
 54. 大崎尚人, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, “*Blumea basamifera* 及び *Sapindus rarak* の成分研究”, 第 48 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集, 267-269 (2004).
 55. 當銘一文, 佐藤昌昭, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 林正彦, 小宮山寛機, 石橋正己, “*Curcuma parviflora* のセスキテルペン二量体の構造”第 48 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集, 234-236 (2004)
 56. 石橋正己, 山本俊輔, 寺町文宏, 當銘一文, 佐藤昌昭, 宮田昌彦, “ヨウ素を含有する千葉県産海藻成分の探索”第 7 回ヨウ素利用研究シンポジウム講演要旨集, 41-42 (2004).
 57. H. Hasegawa, Y. Yamada, M. Hayashi, M. Ishibashi, K. Komiyama, K. Murata, M. Masuda, N. Takasu, M. Tomonaga, S. Kamihira, “Dihydroflavonol BB-1, an Extract of Natural Plant *Blumea Balsamifera*, Abrogates TRAIL Resistance in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma”The 46th Annual American Society of Hematology, Abstract #2290, December 4-7, 2004, San Diego, CA
 58. 武田真実, 酒井信夫, 豊田英尚, 平野義明, 石橋正己, 戸井田敏彦, “シタウミウシ (*Armina* cf. *babai*) 由来グリコサミノグリカンの構造及び生理活性”, 日本薬学会第 125 年会講演要旨集 3, 20 (2005)
 59. 當銘一文, 佐藤昌昭, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, “*Curcuma parviflora* の新規セスキテルペン二量体型成分に関する研究(5)”, 日本薬学会第 125 年会講演要旨集 4, 159 (2005)
 60. 李曉帆, 佐藤昌昭, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 石橋正己, “*Gouania obtusifolia* のノイラミニダーゼ阻害成分について”, 日本薬学会第 125 年会講演要旨集 4, 147 (2005)
 61. 大槻崇, 佐藤昌昭, 小谷野喬, T. Kowithayakorn, 川原信夫, 合田幸広, 石橋正己, “*Calamus insignis* の細胞毒性及び細胞周期阻害成分”, 日本薬学会第 125 年会講演要旨集 4, 146 (2005)
 62. 藤本治宏, 岡本佳恵, 曾根絵里子, 前田里美, 秋山幸生, 石橋正己, “不完全菌 *Trichurus terrophilus* の免疫抑制成分(その 3)”, 日本薬学会第 125 年会講演要旨集 4, 140 (2005)
 63. 山本俊輔, 秋山幸生, 藤本治宏, 石橋正己, “不完全菌由来ピロン環型天然物の全合成”, 日本薬学会第 125 年会講演要旨集 4, 140 (2005)
 64. 鎌田和明, 山本幸憲, 林正彦, 小宮山寛機, 石橋正己, “変形菌 *Arcyria cinerea* の新規ビスインドール成分”, 日本薬学会第 125 年会講演要旨集 4, 163 (2005)
 65. 細谷孝博, 山本幸憲, 林正彦, 小宮山寛機, 石橋正己, “変形菌 *Lycogala epidendrum*

の新規ビスインドール成分(2)”, 日本薬学会第 125 年会講演要旨集 4, 167 (2005)

(3) 出版物

1. Ishibashi, M.: Discovery of New Natural Macrolides from Marine Organisms. In: Ōmura, S. ed. *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, and Practice*, Second Edition, Academic Press, San Diego, pp. 57-98 (2002)
2. Okuyama, E.; Shimomura, K.; Nagamatsu, C.; Fujimoto, H.; Ishibashi, M.; Shiota, O.; Sekita, S.; Satake, M.; Ruiz, J.; Flores, F. A.; Yuenyongsawad, S.: Bioactive Components of a Peruvian Herbal Medicine, Chuchuhuasi (*Maytenus amazonica*). In: Sener, B. ed. *Biodiversity: Biomolecular Aspects of Biodiversity and Innovative Utilization*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp. 85-89 (2002).
3. 小林淳一, 石橋正己: 海洋生物成分, 天然物化学 改訂第 6 版, 田中治, 野副重男, 相見則郎, 永井正博編, 南江堂, pp. 363-377 (2002)
4. 野依良治, 奥山格, 柴崎正勝, 檜山為次郎 (監訳), 石橋正己, 岩澤伸治, 奥山格, 小田嶋和徳, 金井求, 木越英夫, 白川英二, 中辻慎一, 橋本俊一, 松原誠二郎, 吉田潤一 (共訳): ウォーレン有機化学 (上), 東京化学同人 (2003)
5. 野依良治, 奥山格, 柴崎正勝, 檜山為次郎 (監訳), 石橋正己, 岩澤伸治, 奥山格, 小田嶋和徳, 金井求, 木越英夫, 白川英二, 中辻慎一, 橋本俊一, 松原誠二郎, 吉田潤一 (共訳): ウォーレン有機化学 (下), 東京化学同人 (2003)
6. Ishibashi, M.: Search for Bioactive Natural Products from Unexploited Microbial Resources. In: Atta-ur-Rahman, ed. *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 29, Elsevier Science; Amsterdam, pp. 223-262 (2003)
7. 石橋正己: 未利用菌類の資源化: 変形菌からの天然物探索, 有機合成化学協会誌, **61**, 152-163 (2003)
8. 石橋正己: (書評) 日本化学会編, 「化学ってそういうこと! 夢が広がる分子の世界」, 化学同人, 有機合成化学協会誌, **61**, 960 (2003)
9. 石橋正己: (書評) D. G. Morris 著, 石川勉訳, 「立体化学の基礎」, 化学同人, 有機合成化学協会誌, **61**, 1165 (2003)
10. 石橋正己: (書評) J. R. Hanson 著, 豊田真弘訳, 「官能基の化学」, 化学同人, 有機合成化学協会誌, **61**, 1175 (2003)
11. 石橋正己: (書評) T. D. W. Claridge 著, 竹内敬人, 西川実希訳, 「有機化学のための高分解能 NMR テクニック」, 講談社, 有機合成化学協会誌, **62**, 323 (2004)
12. 石橋正己: (書評) 山川浩司, 金岡祐一, 岩澤義郎著, 「メディシナルケミストリー」第 5 版, 講談社, 有機合成化学協会誌, **62**, 681 (2004)
13. 中谷さと美, 石橋正己: 変形菌のケモタキソノミーに関する考察, 変形菌, **22**, 55-60

(2004)

14. Ishibashi, M.; Toume, K.; Yamaguchi, Y.; Ohtsuki, T. "Recent advances in search for bioactive natural products from medicinal plants of north-east Thailand" *Recent Research Developments in Phytochemistry*; Research Signpost; Trivandrum, India, **2004**, 8, 139-156.
15. 石橋正己：原索動物および魚類，*海洋生物成分の利用*，伏谷伸宏編，シーエムシー，in press

(4) 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

1. 「ツビフェラル A およびツビフェラル B」特願 2004-087334，発明者：石橋正己，出願人：千葉大学，出願日：2004 年 3 月 24 日
2. 「メレウミン A およびメレウミン B」特願 2004-133212，発明者：石橋正己，出願人：千葉大学，出願日：2004 年 4 月 28 日
3. 「ツビフェラル A およびツビフェラル B」特願 2004-244657，発明者：石橋正己・鎌田和明，出願人：千葉大学，出願日：2004 年 8 月 25 日
4. 「キレネアピロール A およびキレネアピロール B」特願 2005-072087，発明者：石橋正己・鎌田和明，出願人：千葉大学，出願日：2005 年 3 月 14 日
5. 「パルビフロレン H およびパルビフロレン I」特願 2005-073923，発明者：石橋正己・當銘一文・小谷野喬，出願人：千葉大学，出願日：2005 年 3 月 15 日
6. 「6-ヒドロキシスタウロスポリノンおよび 5,6-ジヒドロキシアルキリアフラビン A」特願 2005-074068，発明者：石橋正己・細谷孝博，出願人：千葉大学，出願日：2005 年 3 月 15 日