

図6 活性化合物の細胞死抑制活性(Pi染色)

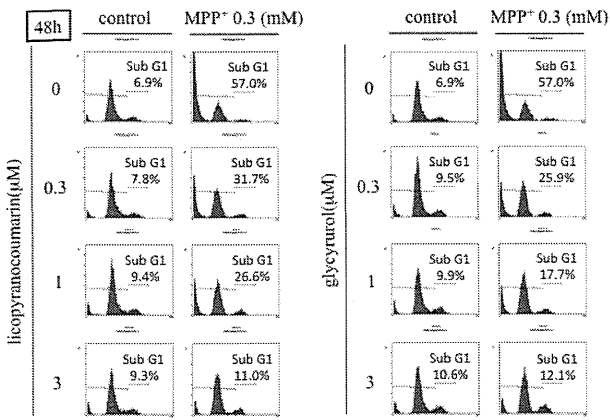
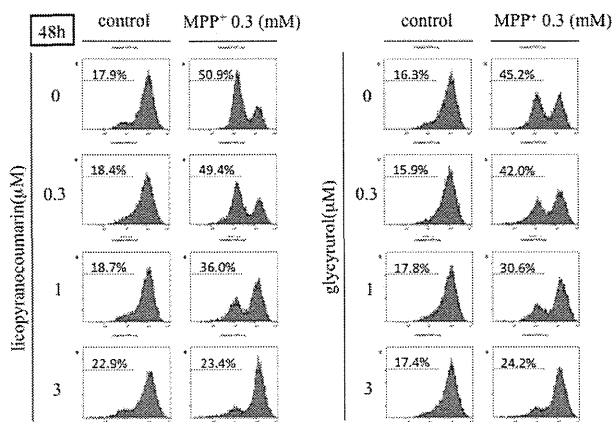


図7 活性化合物のミトコンドリア保護効果(jc1染色)



以上から、2種の化合物の構造を決定し、licopyranocoumarinおよびglycyrrurolであることを確認した。同化合物は明らかな細胞死抑制作用を示した。

D. 考察

分担研究者井本は、PDモデル細胞を用いてヒット漢方薬調胃承気湯、大黃甘草湯を同定し、有効生薬が甘草であることを確認した。甘草成分からの活性成分の単離を試み、2種の化合物を同定することが出来た。同化合物は強い抗PD作用を有しており、治療薬としての有用性が期待できる。

E. 結論

本研究によって、甘草含有成分の中で2種の抗PD作用を持つ化合物を同定することに成功した。

F. 健康危険情報

分担研究者報告書のため記載の必要なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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)
2. Shinjo S, Tashiro E, Imoto M. Establishment of a new detection system for the dimerization of IRE1 α with BiFC method. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* in press
3. 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)
4. 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.* in press
5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 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)
 10. 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)
 11. Tashiro E and Imoto M. Target identification of bioactive compounds. *Bioorg. & Med. Chem.* 20: 1910-1921 (2012)
 12. Yamamoto K, Tashiro E, Motohashi K, Seto H and Imoto M. Napryradiomycin A1, an inhibitor of mitochondrial complexes I and II. *J. Antibiot.* 65:211-214 (2012)
 13. 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)
 14. 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)
 15. 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)
 16. 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)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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)
 21. Ohtani T, Tsukamoto S, Kanda H, Misawa K, Urakawa Y, Fujimaki T, Imoto M, Takahashi Y, Takahashi D[†], and Toshima K. Total Synthesis of Incednam, the Aglycon of Incednine. *Org. Lett.*, 12: 5068-5071 (2010)
 22. Kawamura T, Fujimaki T, Hamanaka N, Torii K, Kobayashi H, Takahashi Y, Igarashi M, Kinoshita N, Nishimura Y, Tashiro E, Imoto M.: Isolation and structure elucidation of a novel androgen antagonist, arabilin, produced by *Streptomyces* sp. MK756-CF1. *J. Antibiot.*, 63: 601-605 (2010)
 23. Kitagawa M, Ikeda S, Tashiro E, Soga T, Imoto M. : Metabolomic identification of the target of the filopodia protrusion inhibitor glucopiericidin A. *Chemistry and Biology*, 17: 989-998 (2010)
 24. M. Shirai. M. Okuda, K. Motohashi, M. Imoto, K. Furihata, Y. Matsuo, A. Katsuta, Y. Shizuri, H. Seto, Terpenoids produced by actinomycetes: isolation, structural elucidation and biosynthesis of new diterpenes, giphornenolones A and B from *Verrucospora giphornensis* YM28-088. *J. Antibiot.* 63: 245-250 (2010)
 25. M. Urscher, JM. Przyborski, M. Imoto and M. Deponte. Distinct subcellular localization in the cytosol and apicoplast, unexpected dimerization and inhibition of Plasmodium falciparum glyoxalases. *Mol Microbiol.* 76: 92-103 (2010)
 26. G. Hamanaka, M. Matsumoto, M. Imoto and H. Kaneko: Mesenchyme cells can function to induce epithelial cell proliferation in starfish embryos. *Developmental Dynamics*, 293: 818-827 (2010)
 27. Takeuchi M, Kimura S, Kuroda J, Ashihara E, Kawatani M, Osada H, Umezawa K, Yasui E, Imoto M, Tsuruo T, Yokota A, Tanaka R, Nagao T, Nakahata N, Fujiyama Y Maekawa T.: Glyoxalase-I is a novel target against Bcr-Abl[†] leukemic cells acquiring stem-like characteristics in hypoxic environment. *Cell Death Diff.*, 17: 1211-1220 (2010)

2. 学会発表

- 1) 微生物由来新規アンドロゲンアンタゴニスト HE21 の発見
藤巻貴宏、河村達郎、高橋良和、五十嵐雅之、木下直子、西村吉雄、田代悦、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2010年5月18日@日吉
- 2) In house スクリーニングヒット化合物のアンドロゲンアンタゴニスト活性評価
鳥居健太郎、小林大貴、藤巻貴宏、河村達郎、田代悦、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2010年5月18日@日吉
- 3) ケミカルシステムバイオロジーによる遊走制御機構の個別細胞解析
間木重行、佐伯雄也、田代悦、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2010年5月18日@日吉
- 4) 微生物由来新規化合物 HE21 のアンドロゲンアンタゴニスト活性
藤巻貴宏、鳥居健太郎、河村達郎、小林大貴、田代悦、井本正哉 日本がん分子標的治療学会 2010年7月7日@東京
- 5) UTKO1 のがん細胞遊走阻害機構解析
小林大貴、田代悦、井本正哉 日本がん分子標的治療学会 2010年7月7日@東京
- 6) 新規 XIAP 阻害剤に関する研究
松原幸平、河村達郎、田代悦、井本正哉 日本癌学会 2010年9月22日@大阪
- 7) EGF が誘導するがん細胞遊走における 14-3-3 zeta の役割
小林大貴、田代悦、井本正哉 日本癌学会 2010年9月23日@大阪
- 8) ケミカルゲノミクスによる細胞遊走シグナル伝達機構解析
間木重行、田代悦、井本正哉 日本癌学会 2010年9月24日@大阪
- 9) Studies on the mechanisms for the inhibition of tumor cell migration by UTKO1
Hiroki Kobayashi, Yusuke Ogura, Etsu Tashiro, Hidenori Watanabe, Masaya Imoto
2010 環太平洋国際化学会議 (2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies) 2010年12月15日~20日 米国・ホノルル
- 10) V-ATPases inhibitors overcome anti-apoptotic function of bcl-xL through activation of caspase-independent apoptotic pathway.
Yukiko Sasazawa, Yushi Futamura, Etsu Tashiro, Masaya Imoto
2010 環太平洋国際化学会議 (2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies) 2010年12月15日~20日 米国・ホノルル
- 11) イノスタマイシンによる FGF 受容体-1 ゴルジ体蓄積機構の解析
田代悦、張嘉峯、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2011年5月24日(火)@東京
- 12) 新規 MEK1/2 阻害剤、SMK-17 の抗腫瘍活性
木我真基、丹澤文恵、岩崎志保、稲葉誌、藤原康策、岩垂勇人、越後友希、中村勇二、柴田智之、鈴木佳奈恵、安松勲、中山綾子、笹澤有紀子、田代悦、井本正哉、蔵方慎一 日本ケミカルバイオロジー学会 2011年5月24日(火)@東京
- 13) 新規アンドロゲンアンタゴニストの探索と薬理活性評価
藤巻貴宏、鳥居健太郎、河村達郎、小林大貴、田代悦、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2011年5月24日(火)@東京
- 14) EGF 刺激によるがん細胞遊走における CysLT1 シグナリングの関与
小林大貴、田代悦、井本正哉 日本がん分子標的治療学会 2011年6月24日(金)@東京
- 15) MET 誘導物質の探索
邊見静香、小林大貴、田代悦、井本正哉 日本がん分子標的治療学会 2011年6月23日(金)@東京
- 16) Analysis of Machinery for Endoplasmic Reticulum Stress Response Induced by Small Molecular Compounds
Satoko Shinjo, Etsu Tashiro, and Masaya Imoto
5th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine 2011年8月22日(月)@カナダ・ケベック
- 17) Quinotriexin Inhibited Endoplasmic Reticulum Stress-Induced X-box Binding Protein 1 mRNA Splicing through Inhibition of Protein Synthesis
Kohta Yamamoto, Etsu Tashiro, and Masaya Imoto
5th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine 2011年8月22日(月)@カナダ・ケベック
- 18) Antitumor effects of highly hydrophilic and non-ATP-competitive MEK1/2 inhibitor, SMK-17
木我真基、中山綾子、笹澤有紀子、田代悦、岩垂勇人、井本正哉 日本癌学会 2011年10月3日(月)@名古屋
- 19) Studies on the regulatory mechanism for cell migration in tumor cells based on chemical systems biology
間木重行、田代悦、井本正哉 日本癌学会 2011年10月4日(火)@名古屋
- 20) Involvement of 14-3-3 proteins in the second

- epidermal growth factor-induced wave of Rac1 activation in the process of cell migration. Masaya Imoto, Hiroki Kobayashi, Masato Sawada, Yasushi Takemoto, Yusuke Minato, and Etsu Tashiro 日本分子生物学会 2011年12月15日(木)@横浜
- 2 1) Xanthohumol の autophagy 制御機構解析 金墻周平、笹澤有紀子、田代悦、野川俊彦、室井誠、近藤恭光、長田裕之、井本正哉 日本農芸化学会 2012年3月23日(金)@京都
- 2 2) イノスタマイシンによる細胞膜表面 DR5 の発現上昇を介した TRAIL 誘導性アポトーシス増強 田代悦、山本浩太、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2102年6月8日(金) 京都大学
- 2 3) 小分子化合物が誘導する UPR 関連遺伝子発現挙動の解析 新莊聡子、溝谷優治、田代悦、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2102年6月8日(金) 京都大学
- 2 4) 新たなアンドロゲンアンタゴニストの探索のためのアプローチ 藤巻貴宏、田代悦、井本正哉 日本がん分子標的治療学会 2012年6月29日(金) 北九州
- 2 5) CysLT1シグナルはTiam1の発現制御を介してEGF刺激依存的細胞遊走を制御する 間木重行、笠松誠人、竹本靖、小林大貴、田代悦、井本正哉 日本癌学会 2012年9月20日(木) 札幌
- 2 6) A Comparative Analysis of the Expression Patterns of UPR-Target Genes caused by UPR-inducing Compounds Etsu Tashiro, Satoko Shinjo, Yuji Mizotani, and Masaya Imoto EMBO Conference - The Physiology of the ER 2012年10月16日(火)
- 2 7) Involvement of cysteinyl leukotriene receptor 1 (CysLT1) in second wave Rac1 activation in the process of EGF-induced cell migration Shigeyuki Magi, Yasushi Takemoto, Hiroki Kobayashi, Etsu Tashiro, Masaya Imoto 24th EORTC-NCI-AACR Symposium on 'Molecular Targets and Cancer Therapeutics' 2012年11月7日(水) Dublin (Ireland)
- 2 8) オートファジー制御機構の網羅的解析に向けた評価系の構築 加藤直裕 間木重行 田代悦 井本正哉 日本分子生物学会 2012年12月11日(火) 福岡国際会議場
- 2 9) BiFC 法による IRE1 二量体化検出法の構築 新莊聡子、田代悦、井本正哉 日本分子生物学会 2012年12月11日(火) 福岡国際会議場
- 3 0) UTKO1 を用いたホヤ脊索管形成機構の解析 溝谷優治、鈴木麻友、渡邊秀典、高取聡美、堀田耕司、岡浩太郎、田代悦、井本正哉 日本農芸化学会 2013年3月26日(火) 東北大学
- 3 1) オートファジー制御機構の網羅的解析に向けた細胞評価系の構築 加藤直裕、間木重行、田代悦、井本正哉 日本農芸化学会 2013年3月26日(火) 東北大学
- 3 2) ホップ抽出物キサントフモールの抗がん作用解析 金墻周平、田代悦、井本正哉 日本農芸化学会 2013年3月26日(火) 東北大学
- 3 3) ヒト大腸がん細胞 LoVo における、EGF 誘導性 E-Cadherin 発現抑制機構の解析 大嶽弘之、邊見静香、久田明里、小林大貴、田代悦、井本正哉 日本農芸化学会 2013年3月26日(火) 東北大学
- 3 4) CysLT1 シグナリングによる Tiam1 の発現制御 笠松誠人、間木重行、田代悦、井本正哉 日本農芸化学会 2013年3月26日(火) 東北大学
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
出願番号: 2013-091903、発明者: 服部信孝、斉木臣二、井本正哉、藤巻貴宏、発明の名称: パーキンソン病予防治療剤、出願人: 学校法人順天堂、出願日: 2013年4月25日
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

PINK1^{-/-}マウス胚性線維芽細胞を用いたスクリーニングと甘草に含まれる活性成分に関する研究

研究分担者： 田代悦 慶應義塾大学理工学部生命情報学科 専任講師

研究要旨

平成 22 年度は漢方薬ライブラリーからパーキンソン病発症進行の抑制・予防薬を取得することを目的に、遺伝性パーキンソン病モデル細胞（PINK1^{-/-} MEF）が漢方薬ライブラリーからのスクリーニングに応用できるかを評価した結果、PINK1^{-/-}MEF 細胞を漢方薬ライブラリーからのスクリーニングに応用することが出来ないことを確認した。平成 23-24 年度においては、PC12D 細胞を用いたパーキンソン病モデルに於いて、既に神経細胞保護活性を見出している漢方薬ライブラリー((株)ツムラより提供)の大黄甘草湯・調胃承気湯について、活性成分の単離・精製を行い、活性成分が 2 種存在することを確認した。

A. 研究目的

遺伝性パーキンソン病由来モデル細胞 PINK1^{-/-}胚性線維芽細胞(MEF)にてミトコンドリア機能回復効果に着目してスクリーニングを行い、ヒット漢方薬を同定することを目的とする。さらに PC12D 細胞を用いたパーキンソン病モデルに於いて、既に神経細胞保護活性を見出している漢方薬ライブラリー((株)ツムラより提供)番号調胃承気湯)と大黄甘草湯について、活性成分の単離・精製を行った。

B. 研究方法

本研究では遺伝性パーキンソン病モデル細胞（PINK1^{-/-} MEF）とそのコントロール細胞である PINK1^{+/+}MEF 細胞を用いた。

1. 細胞増殖

PINK1^{-/-} MEF もしくは PINK1^{+/+}MEF 細胞を 96-well plate に 1 X 10³cells/well の密度で播種。1 日おきに細胞数をクリスタルバイオレット(CV)法にて測定した。

2. 薬剤感受性試験

PINK1^{-/-} MEF もしくは PINK1^{+/+}MEF 細胞を 48-well plate に 6 X 10³cells/well の密度で播種。ミトコンドリア呼吸鎖阻害剤や抗がん剤など様々な薬剤を添加し、48 時間後の細胞生存率をトリプル細胞外排出試験法にて評価した。

3. 細胞内ミトコンドリア量の測定

PINK1^{-/-} MEF もしくは PINK1^{+/+}MEF 細胞に Mitotracker を添加し、37°C で 30 分間ミトコンドリアを標識した。細胞を PBS で洗浄後、フローサイトメーターにてミトコンドリア量を定量化した。

4. PC12D 細胞を用いたパーキンソン病モデル

NGF によって分化させたラット副腎髄質由来褐色細胞腫 PC12 細胞に神経毒である 0.3 mM の MPP⁺もしくは 0.3 μM のロテノンを添加して 48 時間培養すると、細胞死が誘導される。これをパーキンソン病モデルとした。

5. 細胞死評価

細胞死は Trypan Blue 細胞外排出試験と、細胞核を PI で染色した後に断片化した DNA (subG1 期) をフローサイトメーターによって評価した。

(倫理面への配慮)
特記すべきことなし。

C. 研究結果

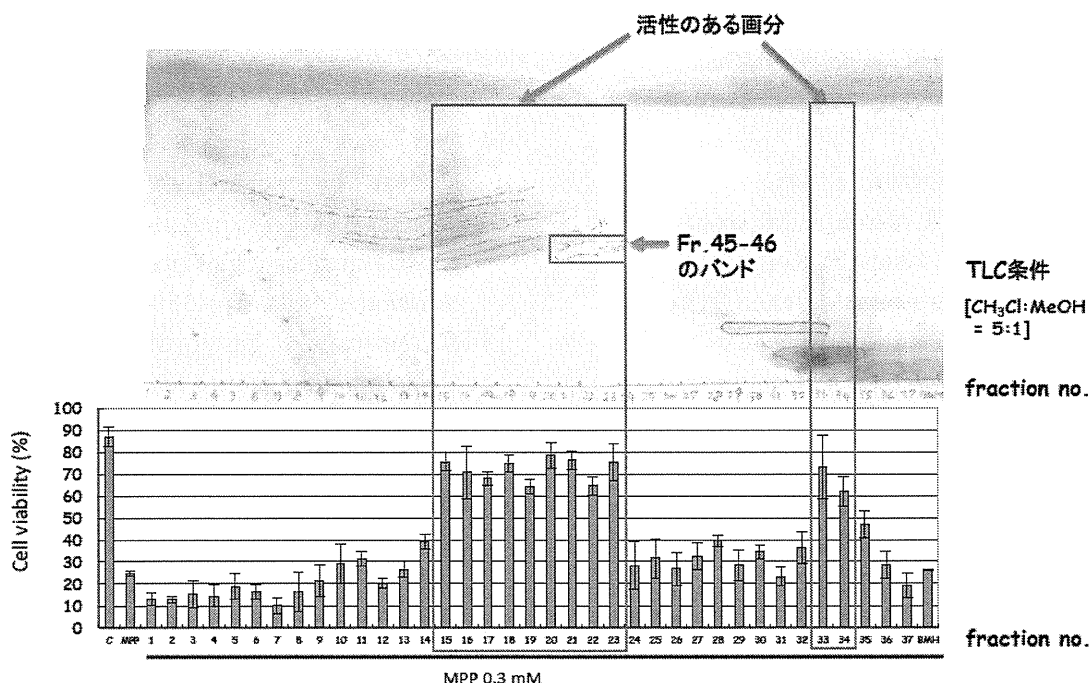
結果 1 : PINK1 -/- MEF 細胞は、ミトコンドリア機能異常・ミトコンドリアオートファジー機能不全を呈するパーキンソン病モデル細胞である。したがって、PINK1 +/+ MEF 細胞と比較して増殖速度や形態に差が認められた場合、PINK1 -/- MEF 細胞の増殖速度や形態が PINK1 +/+ MEF 細胞のそれに近づけるような化合物はパーキンソン病治療薬となることが期待できる。そこで増殖速度と形態について検討した。その結果、形態については差が認められなかったが、PINK1 -/- MEF 細胞の増殖速度は PINK1 +/+ MEF 細胞よりも遅かった。そこで PINK1 -/- MEF 細胞の増殖速度を回復させる物質の取得を目指して漢方薬 128 についてスクリーニングをおこなったが、増殖速度を回復させる物質はなかった。

結果 2 : PINK1 -/- MEF 細胞はミトコンドリア機能異常であるため、ミトコンドリア呼吸鎖阻害剤や既存の抗がん剤に対して脆弱であると期待できる。もしこの様な薬剤に対する感受性が PINK1 +/+ MEF 細胞と比べて明確な差があった場合、その差を埋める化合物は PINK1 -/- MEF 細胞のミトコンドリア機能異常を回復させている可能性が期待できる。そこで PINK1 -/- MEF 細胞および PINK1 +/+ MEF 細胞にアンチマイシン A などの様々な薬剤の感受性を検討したが、明確な差は認めら

れなかった。したがって、薬剤感受性の差を利用したスクリーニング系の構築は断念した。

結果 3 : 平成 22 年度までに、NGF によって分化させた PC12D 細胞に神経毒であるロテノンもしくは MPP+ を添加したときの細胞死を 30% 以上抑制するサンプルとして、(株) ツムラより提供されたライブラリー番号 No.69 (調胃承気湯) と No.79 (大黄甘草) がヒットしたことを報告している (研究分担者・井本正哉)。この 2 サンプルには共通して大黄と甘草が 2:1 の割合で含まれていることに着目し、活性成分が大黄と甘草のどちらに含まれているか検討した。その結果、大黄にも神経細胞保護作用を示す化合物があるものの、甘草により活性の強い化合物が含まれていることが解った。そこで、甘草から活性成分の抽出を試みた。上述の PC12D 細胞を用いた MPP+ による細胞死抑制活性を指標に、各種クロマトグラフィーを用いて活性成分の単離・精製を進めた結果、二つの活性フラクションを得ることに成功した (図 1)。一つの活性成分 (Fr.45-46) については既に単離精製を終了しており構造解析中であるが、LC/MS 分析に於いて 246 nm と 347 nm に極大吸収を示すことが明らかにされた (研究分担者・井本正哉)。さらにそれ以外の活性成分については Fr.45-46 とは異なった化合物が活性を示していることから、引き続き、その活性物質の単離・精製を行った。その結果、それぞれ既知化合物である licopyranocoumarin および glycyrrurol であることが明らかになった。さらに、licopyranocoumarin 及び glycyrrurol は、MPP+ によって誘導される細胞死を濃度依存的に抑制し、IC₅₀ 値 (MPP+ による細胞死を 50% 阻害する濃度) はそれぞれ 0.9 μM 及び 1.2 μM であった。また、両化合物共に MPP+ により誘導された膜電位の低下を濃度依存的に抑制することが明らかにされた (研究分担者・井本正哉)。

図1 活性成分の細胞死抑制活性



D. 考察

PINK1^{-/-}MEF を用いた漢方薬スクリーニングは施行不能であった。また甘草に含まれる活性成分の単離精製をおこなった結果、2つの活性成分を得ることに成功した。そして構造解析の結果、両化合物は licopyranocoumarin および glycyrurol であることが明らかになった。これらの化合物は単独では細胞毒性をほぼ示さなく、さらにそれぞれ IC₅₀ 値 0.9 μM 及び 1.2 μM で MPP⁺による細胞死を抑制した。これらのことから、同化合物は強い抗 PD 作用を有しており、治療薬としての有用性が期待できる。

E. 結論

PC12D 細胞を用いたパーキンソン病モデルに於いて、調胃承気湯と大黄甘草に共通に含まれる甘草に神経細胞保護作用があることを見出し、甘草に含まれる活性成分の単離・精製を行った結果、2つの活性成分の存在が判明、それぞれ licopyranocoumarin および glycyrurol であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

分担研究者報告書のため記載の必要なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. S. Shinjo, E. Tashiro & M. Imoto Establishment of a new detection system for the dimerization of IRE1α using a BiFC assay. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, in press, 2013
2. S. Shinjo, Y. Mizotani, E. Tashiro & M. Imoto Comparative Analysis of the UPR-Target Genes Expression Patterns induced by UPR-Inducing Compounds. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol.77, pp.729-735 (2013)
3. S. Magi, T. Shitara, Y. Takemoto, M. Sawada, M. Kitagawa, E. Tashiro, Y. Takahashi & M. Imoto Novel derivatives of aclacinomycin A block cancer cell migration through inhibition of farnesyl transferase. *The Journal of Antibiotics*, Vol.66, pp165-170 (2013)
4. T. J. Zimmermann, M. Burger, E. Tashiro, Y. Kondoh, N. E. Martinez, K. Gormer, S. Rosin-Steiner, T. Shimizu, S. Ozaki, K. Mikoshiba, N. Watanabe, D. Hall, I. R. Vetter, H. Osada, C. Hedberg & H. Waldmann. Boronic Acid Inhibitors

- of Acyl Protein Thioesterase 1 and 2. *ChemBioChem*, Vol.14, pp115-122 (2013)
5. S. Magi, E. Tashiro & M. Imoto A chemical genetic study identifying diversity in cell migration signaling in cancer cells. *Scientific Reports*, Vol.2, pp823 (2012)
 6. M. Ri, E. Tashiro, D. Oikawa, S. Shinjo, M. Tokuda, Y. Yokouchi, T. Narita, A. Masaki, A. Ito, J. Ding, S. Kusumoto, T. Ishida, H. Komatsu, Y. Shiotsu, R. Ueda, T. Iwawaki, M. Imoto & S. Iida Identification of Toyocamycin, an agent cytotoxic for multiple myeloma cells, as a Potent Inhibitor of ER stress-induced XBP1 mRNA Splicing. *Blood Cancer Journal*, Vol.2, e79 (2012)
 7. K. Yamamoto, M. Makino, R. Watanapokasin, E. Tashiro & M. Imoto Inostamycin enhanced TRAIL-induced apoptosis through DR5 up-regulation on the cell surface. *The Journal of Antibiotics*, Vol.65, pp295-300 (2012)
 8. Y. Sasazawa, S. Kanagaki, E. Tashiro, T. Nogawa, M. Muroi, Y. Kondoh, H. Osada & M. Imoto Xanthohumol impairs autophagosome maturation through direct inhibition of valosin-containing protein. *ACS Chemical Biology*, Vol.18, pp892-900 (2012)
 9. K. Yamamoto, E. Tashiro, K. Motohashi, H. Seto & M. Imoto Napyradiomycin A1, an inhibitor of mitochondrial complexes I and II. *The Journal of Antibiotics*, Vol.65, pp.211-214 (2012)
 10. M. Kiga, F. Tanzawa, S. Iwasaki, F. Inaba, K. Fujiwara, H. Iwadare, T. Echigo, Y. Nakamura, T. Shibata, K. Suzuki, I. Yasumatsu, A. Nakayama, Y. Sasazawa, E. Tashiro, M. Imoto & S. Kurakata Antitumor effects of novel highly hydrophilic and non-ATP-competitive MEK1/2 inhibitor, SMK-17. *Anti-cancer drugs*, Vol.23, pp.119-130 (2012)
 11. E. Tashiro & M. Imoto Target identification of bioactive compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol.20, pp.1910-1921 (2012)
 12. H. Kobayashi, Y. Ogura, M. Sawada, R. Nakayama, K. Takano, Y. Minato, Y. Takemoto, E. Tashiro, H. Watanabe & M. Imoto Involvement of 14-3-3 proteins in the second epidermal growth factor-induced wave of Rac1 activation in the process of cell migration. *The Journal of Biological Chemistry*, Vol.286, pp.39259-39268 (2011)
 13. T. Kawamura, K. Matsubara, H. Otaka, E. Tashiro, K. Shindo, R.C. Yanagita, K. Irie and M. Imoto Generation of 'Unnatural Natural Product' library and identification of a small molecule inhibitor of XIAP. *Bioorg. Med. Chem.*, Vol.19, pp4377-4385 (2011)
 14. Y. Yamada, E. Tashiro, S. Taketani, M. Imoto & T. Kataoka Mycotrienin II, a translation inhibitor that prevents ICAM-1 expression induced by pro-inflammatory cytokines. *The Journal of Antibiotics*, Vol.64, pp.361-366 (2011)
 15. K. Yamamoto, E. Tashiro & M. Imoto Quinotriexin inhibited ER stress-induced XBP1 mRNA splicing through inhibition of protein synthesis. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol.75, pp284-288 (2011)
 16. M. Kitagawa, M. Misawa, S. Ogawa, E. Tashiro & M. Imoto A new, convenient cell-based screening method for small-molecule glycolytic inhibitors. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol.75, pp367-369 (2011)
 17. M. Sawada, S. Kubo, K. Matsumura, Y. Takemoto, H. Kobayashi, E. Tashiro, T. Kitahara, H. Watanabe & M. Imoto Synthesis and anti-migrative evaluation of moverastin derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol.21, pp1385-1389 (2011)
 18. M. Kitagawa, S. Ikeda, E. Tashiro, T. Soga & M. Imoto Metabolomic identification of the target of the filopodia protrusion inhibitor glucopiericidin A. *Chemistry and Biology*, Vol.17, pp989-998 (2010)
 19. T. Kawamura, T. Fujimaki, N. Hamanaka, K. Torii, H. Kobayashi, Y. Takahashi, M. Igarashi, N. Kinoshita, Y. Nishimura, E. Tashiro & M. Imoto Isolation and structure elucidation of a novel androgen antagonist, arabilin, produced by *Streptomyces* sp. MK756-CF1. *The Journal of Antibiotics*, Vol.63, pp601-605 (2010)
2. 学会発表
 - 1) 微生物由来新規アンドロゲンアンタゴニスト HE21 の発見
藤巻貴宏、河村達郎、高橋良和、五十嵐雅之、木下直子、西村吉雄、田代悦、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2010年5月18日@日吉
 - 2) In house スクリーニングヒット化合物のアンドロゲンアンタゴニスト活性評価
鳥居健太郎、小林大貴、藤巻貴宏、河村達郎、田代悦、井本正哉 日本ケミカルバイ

- オロジー学会 2010年5月18日@日吉
- 3) ケミカルシステムバイオロジーによる遊走制御機構の個別細胞解析
間木重行、佐伯雄也、田代悦、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2010年5月18日@日吉
- 4) 微生物由来新規化合物 HE21 のアンドロゲンアンタゴニスト活性
藤巻貴宏、鳥居健太郎、河村達郎、小林大貴、田代悦、井本正哉 日本がん分子標的治療学会 2010年7月7日@東京
- 5) UTKO1 のがん細胞遊走阻害機構解析
小林大貴、田代悦、井本正哉 日本がん分子標的治療学会 2010年7月7日@東京
- 6) 新規 XIAP 阻害剤に関する研究
松原幸平、河村達郎、田代悦、井本正哉 日本癌学会 2010年9月22日@大阪
- 7) EGF が誘導するがん細胞遊走における 14-3-3 zeta の役割
小林大貴、田代悦、井本正哉 日本癌学会 2010年9月23日@大阪
- 8) ケミカルゲノミクスによる細胞遊走シグナル伝達機構解析
間木重行、田代悦、井本正哉 日本癌学会 2010年9月24日@大阪
- 9) Studies on the mechanisms for the inhibition of tumor cell migration by UTKO1
Hiroki Kobayashi, Yusuke Ogura, Etsu Tashiro, Hidenori Watanabe, Masaya Imoto
2010 環太平洋国際化学会議 (2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2010年12月15日~20日 米国・ホノルル
- 1 0) V-ATPases inhibitors overcome anti-apoptotic function of bcl-xL through activation of caspase-independent apoptotic pathway.
Yukiko Sasazawa, Yushi Futamura, Etsu Tashiro, Masaya Imoto
2010 環太平洋国際化学会議 (2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies) 2010年12月15日~20日 米国・ホノルル
- 1 1) イノスタマイシンによる FGF 受容体-1 ゴルジ体蓄積機構の解析
田代悦、張嘉峯、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2011年5月24日(火)@東京
- 1 2) 新規 MEK1/2 阻害剤、SMK-17 の抗腫瘍活性
木我真基、丹澤文恵、岩崎志保、稲葉誌、藤原康策、岩垂勇人、越後友希、中村勇二、柴田智之、鈴木佳奈恵、安松勲、中山綾子、笹澤有紀子、田代悦、井本正哉、蔵方慎一
- 日本ケミカルバイオロジー学会 2011年5月24日(火)@東京
- 1 3) 新規アンドロゲンアンタゴニストの探索と薬理活性評価
藤巻貴宏、鳥居健太郎、河村達郎、小林大貴、田代悦、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2011年5月24日(火)@東京
- 1 4) EGF 刺激によるがん細胞遊走における CysLT1 シグナリングの関与
小林大貴、田代悦、井本正哉 日本がん分子標的治療学会 2011年6月24日(金)@東京
- 1 5) MET 誘導物質の探索
邊見静香、小林大貴、田代悦、井本正哉 日本がん分子標的治療学会 2011年6月23日(金)@東京
- 1 6) Analysis of Machinery for Endoplasmic Reticulum Stress Response Induced by Small Molecular Compounds
Satoko Shinjo, Etsu Tashiro, and Masaya Imoto
5th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine 2011年8月22日(月)@カナダ・ケベック
- 1 7) Quinotriexin Inhibited Endoplasmic Reticulum Stress-Induced X-box Binding Protein 1 mRNA Splicing through Inhibition of Protein Synthesis
Kohta Yamamoto, Etsu Tashiro, and Masaya Imoto
5th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine 2011年8月22日(月)@カナダ・ケベック
- 1 8) Antitumor effects of highly hydrophilic and non-ATP-competitive MEK1/2 inhibitor, SMK-17
木我真基、中山綾子、笹澤有紀子、田代悦、岩垂勇人、井本正哉 日本癌学会 2011年10月3日(月)@名古屋
- 1 9) Studies on the regulatory mechanism for cell migration in tumor cells based on chemical systems biology
間木重行、田代悦、井本正哉 日本癌学会 2011年10月4日(火)@名古屋
- 2 0) Involvement of 14-3-3 proteins in the second epidermal growth factor-induced wave of Rac1 activation in the process of cell migration.
Masaya Imoto, Hiroki Kobayashi, Masato Sawada, Yasushi Takemoto, Yusuke Minato, and Etsu Tashiro 日本分子生物学会 2011年12月15日(木)@横浜
- 2 1) Xanthohumol の autophagy 制御機構解析
金墻周平、笹澤有紀子、田代悦、野川俊彦、室井誠、近藤恭光、長田裕之、井本正哉 日本農芸化学会 2012年3月23日(金)@京都

- 2 2) イノスタマイシンによる細胞膜表面 DR5 の発現上昇を介した TRAIL 誘導性アポトーシス増強
田代悦、山本浩太、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2102 年 6 月 8 日(金) 京都大学
- 2 3) 小分子化合物が誘導する UPR 関連遺伝子発現挙動の解析
新莊聡子、溝谷優治、田代悦、井本正哉 日本ケミカルバイオロジー学会 2102 年 6 月 8 日(金) 京都大学
- 2 4) 新たなアンドロゲンアンタゴニストの探索のためのアプローチ
藤巻貴宏、田代悦、井本正哉 日本がん分子標的治療学会 2012 年 6 月 29 日(金) 北九州
- 2 5) CysLT1 シグナルは Tiam1 の発現制御を介して EGF 刺激依存的細胞遊走を制御する
間木重行、笠松誠人、竹本靖、小林大貴、田代悦、井本正哉 日本癌学会 2012 年 9 月 20 日(木) 札幌
- 2 6) A Comparative Analysis of the Expression Patterns of UPR-Target Genes caused by UPR-inducing Compounds
Etsu Tashiro, Satoko Shinjo, Yuji Mizotani, and Masaya Imoto EMBO Conference - The Physiology of the ER 2012 年 10 月 16 日(火)
- 2 7) XBP1 活性化阻害剤の探索と多発性骨髄腫治療薬への応用
田代悦、李政樹、岩脇隆夫、飯田真介、井本正哉
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 2 回若手研究者ワークショップ 2012 年 10 月 30 日 大阪大学中之島センター
- 2 8) Involvement of cysteinyl leukotriene receptor 1 (CysLT1) in second wave Rac1 activation in the process of EGF-induced cell migration
Shigeyuki Magi, Yasushi Takemoto, Hiroki Kobayashi, Etsu Tashiro, Masaya Imoto 24th EORTC-NCI-AACR Symposium on 'Molecular Targets and Cancer Therapeutics' 2012 年 11 月 7 日(水) Dublin (Ireland)
- 2 9) オートファジー制御機構の網羅的解析に向けた評価系の構築
加藤直裕 間木重行 田代悦 井本正哉 日本分子生物学会 2012 年 12 月 11 日(火) 福岡国際会議場
- 3 0) BiFC 法による IRE1 二量体化検出法の構築
新莊聡子、田代悦、井本正哉 日本分子生物学会 2012 年 12 月 11 日(火) 福岡国際会議場
- 3 1) UTKO1 を用いたホヤ脊索管形成機構の解析
溝谷優治、鈴木麻友、渡邊秀典、高取聡美、堀田耕司、岡浩太郎、田代悦、井本正哉 日本農芸化学会 2013 年 3 月 26 日(火) 東北大学
- 3 2) オートファジー制御機構の網羅的解析に向けた細胞評価系の構築
加藤直裕、間木重行、田代悦、井本正哉 日本農芸化学会 2013 年 3 月 26 日(火) 東北大学
- 3 3) ホップ抽出物キサントフモールの抗がん作用解析
金墻周平、田代悦、井本正哉 日本農芸化学会 2013 年 3 月 26 日(火) 東北大学
- 3 4) ヒト大腸がん細胞 LoVo における、EGF 誘導性 E-Cadherin 発現抑制機構の解析
大嶽弘之、邊見静香、久田明里、小林大貴、田代悦、井本正哉 日本農芸化学会 2013 年 3 月 26 日(火) 東北大学
- 3 5) CysLT1 シグナリングによる Tiam1 の発現制御
笠松誠人、間木重行、田代悦、井本正哉 日本農芸化学会 2013 年 3 月 26 日(火) 東北大学
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（服部 信孝）

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuda N, Sato S, Shiba K, Okatsu K, Saisho K, Gautier CA, Sou YS, Saiki S, Kawajiri S, Sato F, Kimura M, Komatsu M, <u>Hattori N</u> , Tanaka K.	PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy.	<i>J Cell Biol</i>	189	211-221	2010
Kawajiri S*, Saiki S*, Sato S, Sato F, Hatano T, Eguchi H, <u>Hattori N</u> .	PINK1 is recruited to mitochondria with parkin and associates with LC3 in mitophagy.	<i>FEBS Lett</i>	584	1073-1079	2010
Saiki S, Sasazawa Y, Imamichi Y, Kawajiri S, Fujimaki T, Tanida I, Kobayashi H, Sato F, Kei-Ichi Ishikawa, Sato S, Imoto M, <u>Hattori N</u> .	Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition.	<i>Autophagy</i>	7	176-87	2011
Amo T, Sato S, Saiki S, Wolf AM, Toyomizu M, Gautier CA, Shen J, Ohta S, <u>Hattori N</u> .	Mitochondrial membrane potential decrease caused by loss of PINK1 is not due to proton leak, but to respiratory chain defects.	<i>Neurobiol Dis</i>	41	111-8	2011
Kawajiri S, Saiki S, Sato S, <u>Hattori N</u>	Genetic mutations and functions of PINK1.	<i>Trends Pharmacol Sci</i>	32	573-80	2011
Usami Y, Hatano T, Imai S, Kubo S, Sato S, Saiki S, Fujioka Y, Ohba Y, Sato F, Funayama M, Eguchi H, Shiba K, Ariga H, Shen J, <u>Hattori N</u> .	DJ-1 associates with synaptic membranes.	<i>Neurobiol Dis</i>	43	651-62	2011
Saiki S, Sato S, <u>Hattori N</u> .	Molecular pathogenesis of Parkinson disease: update.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiat</i>	83	430-6	2012
Ujiie S, Hatano T, Kubo S, Imai S, Sato S, Uchihara T, Yagishita S, Hasegawa K, Kowa H, Sakai F, <u>Hattori N</u> .	LRRK2 I2020T mutation is associated with tau pathology.	<i>Parkinsonism Relat Disord.</i>	18	819-23	2012
Shiba-Fukushima K, Imai Y, Yoshida S, Ishihama Y, Kanao T, Sato S, <u>Hattori N</u> .	PINK1-mediated phosphorylation of the Parkin ubiquitin-like domain primes mitochondrial translocation of Parkin and regulates mitophagy.	<i>Sci Rep.</i>	2	1002	2012
Funayama M, Yoshino H, Li Y, Kusaka H, Tomiyama H, <u>Hattori N</u> .	Pseudo-heterozygous rearrangement mutation of parkin.	<i>Mov Disord.</i>	27	552-555	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okatsu K, Oka T, Iguchi M, Imamura K, Kosako H, Tani N, Kimura M, Go E, Koyano F, Funayama M, Shiba-Fukushima K, Sato S, Shimizu H, Fukunaga Y, Taniguchi H, Komatsu M, <u>Hattori N</u> , Mihara K, Tanaka K, Matsuda N.	PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation is essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria.	<i>Nat Commun.</i>	21	1016	2012
Ando M, Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Hatano T, Tomiyama H, <u>Hattori N</u> .	VPS35 mutation in Japanese patients with typical Parkinson disease.	<i>Mov Disord.</i>	27	1413-1417	2012
Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Koike M, Kuzumaki N, Hayakawa H, Nihira T, Kobayashi T, Ohyama M, Sato S, Takanashi M, Funayama M, Hirayama A, Soga T, Hishiki T, Suematsu M, Yagi T, Ito D, Kosakai A, Hayashi K, Shouji M, Nakanishi A, Suzuki N, Mizuno Y, Mizushima N, Amagai M, Uchiyama Y, Mochizuki H, <u>Hattori N</u> , Okano H.	Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and alpha-synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue.	<i>Mol Brain.</i>	5	35	2012
Matsui H, Sato F, Sato S, Koike M, Taruno Y, Saiki S, Funayama M, Ito H, Taniguchi Y, Uemura N, Toyoda A, Sakaki Y, Takeda S, Uchiyama Y, <u>Hattori N</u> , Takahashi R.	ATP13A2 deficiency induces a decrease in cathepsin D activity, fingerprint-like inclusion body formation, and selective degeneration of dopaminergic neurons.	<i>FEBS Lett</i>	587	1316-1325	2013

研究成果の刊行に関する一覧表（斉木 臣二）

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuda N, Sato S, Shiba K, Okatsu K, Saisho K, Gautier CA, Sou YS, Saiki S, Kawajiri S, Sato F, Kimura M, Komatsu M, Hattori N, Tanaka K.	PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy.	<i>J Cell Biol</i>	189	211-221	2010
Kawajiri S*, Saiki S*, Sato S, Sato F, Hatano T, Eguchi H, Hattori N. (Joint 1st authors)	PINK1 is recruited to mitochondria with parkin and associates with LC3 in mitophagy.	<i>FEBS Lett</i>	584	1073-1079	2010
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.	<i>Autophagy</i>	7	176-87	2011
Amo T, Sato S, Saiki S, Wolf AM, Toyomizu M, Gautier CA, Shen J, Ohta S, Hattori N.	Mitochondrial membrane potential decrease caused by loss of PINK1 is not due to proton leak, but to respiratory chain defects.	<i>Neurobiol Dis</i>	41	111-8	2011
Kawajiri S, Saiki S, Sato S, Hattori N	Genetic mutations and functions of PINK1.	<i>Trends Pharmacol Sci</i>	32	573-80	2011
Usami Y, Hatano T, Imai S, Kubo S, Sato S, Saiki S, Fujioka Y, Ohba Y, Sato F, Funayama M, Eguchi H, Shiba K, Ariga H, Shen J, Hattori N.	DJ-1 associates with synaptic membranes.	<i>Neurobiol Dis</i>	43	651-62	2011
Saiki S, Sato S, Hattori N.	Molecular pathogenesis of Parkinson disease: update.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiat</i>	83	430-6	2012

研究成果の刊行に関する一覧表（船山 学）

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Funayama M, Yoshino H, Li Y, Kusaka H, Tomiyama H, Hattori N.	Pseudo-heterozygous rearrangement mutation of parkin.	<i>Mov Disord.</i>	27	552-555	2012
Okatsu K, Oka T, Iguchi M, Imamura K, Kosako H, Tani N, Kimura M, Go E, Koyano F, Funayama M, Shiba-Fukushima K, Sato S, Shimizu H, Fukunaga Y, Taniguchi H, Komatsu M, Hattori N, Mihara K, Tanaka K, Matsuda N	PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation is essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria.	<i>Nat Commun</i>	3	1016	2012
Ando M, Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Hatano T, Tomiyama H, Hattori N.	VPS35 mutation in Japanese patients with typical Parkinson's disease.	<i>Mov Disord.</i>	27	1413-7	2012
Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Koike M, Kuzumaki N, Hayakawa H, Nihira T, Kobayashi T, Ohyama M, Sato S, Takanashi M, Funayama M, Hirayama A, Soga T, Hishiki T, Suematsu M, Yagi T, Ito D, Kosakai A, Hayashi K, Shouji M, Nakanishi A, Suzuki N, Mizuno Y, Mizushima N, Amagai M, Uchiyama Y, Mochizuki H, Hattori N, Okano H.	Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and alpha-synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue.	<i>Mol Brain.</i>	5	819-23	2012
Matsui H, Sato F, Sato S, Koike M, Taruno Y, Saiki S, Funayama M, Ito H, Taniguchi Y, Uemura N, Toyoda A, Sakaki Y, Takeda S, Uchiyama Y, Hattori N, Takahashi R.	ATP13A2 deficiency induces a decrease in cathepsin D activity, fingerprint-like inclusion body formation, and selective degeneration of dopaminergic neurons.	<i>FEBS Lett.</i>	587	1316-25	2013

研究成果の刊行に関する一覧表 (井本 正哉)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M. Ichige, E. Fukuda, S. Miida, J. Hattan, N. Misawa, S. Saito, T. Fujimaki, <u>M. Imoto</u> & K. Shindo	Novel isoflavone glucosides in Groundnut (<i>Apios americana</i> Medik) and their antiandrogenic activities.	<i>J. Agric. Food Chem.</i>	61	2183-2187	2013
S. Shinjo, E. Tashiro & <u>M. Imoto</u>	Establishment of a new detection system for the dimerization of IRE1 α using a BiFC assay.	<i>Biosci. Biotechnol. Biochem.</i>		In press	2013
S. Shinjo, Y. Mizotani, E. Tashiro & <u>M. Imoto</u>	Comparative Analysis of the UPR-Target Genes Expression Patterns induced by UPR-Inducing Compounds.	<i>Biosci. Biotechnol. Biochem.</i>	77	729-735	2013
S. Magi, T. Shitara, Y. Takemoto, M. Sawada, M. Kitagawa, E. Tashiro, Y. Takahashi & <u>M. Imoto</u>	Novel derivatives of aclacinomycin A block cancer cell migration through inhibition of farnesyl transferase.	<i>The Journal of Antibiotics</i>	66	165-170	2013
T. Kimura, S. Kanagaki, Y. Matsui, <u>M. Imoto</u> , T. Watanabe & M. Shibasaki	Synthesis and Assignment of the Absolute Configuration of an Indenotryptoline Bisindole Alkaloid, BE-54017.	<i>Org. Lett.</i>	14	4418-4421	2012
S. Magi, E. Tashiro & <u>M. Imoto</u>	A chemical genetic study identifying diversity in cell migration signaling in cancer cells.	<i>Scientific Reports</i>	2	823	2012
M. Ri, E. Tashiro, D. Oikawa, S. Shinjo, M. Tokuda, Y. Yokouchi, T. Narita, A. Masaki, A. Ito, J. Ding, S. Kusumoto, T. Ishida, H. Komatsu, Y. Shiotsu, R. Ueda, T. Iwawaki, <u>M. Imoto</u> & S. Iida	Identification of Toyocamycin, an agent cytotoxic for multiple myeloma cells, as a Potent Inhibitor of ER stress-induced XBP1 mRNA Splicing.	<i>Blood Cancer Journal</i>	2	e79	2012
H. Kobayashi, H. Harada, M. Nakamura, Y. Futamura, A. Ito, M. Yoshida, S. Iemura, K. Shin-ya, T. Doi, T. Takahashi, T. Natsume, <u>M. Imoto</u> & Y. Sakakibara	Comprehensive Predictions of Target Proteins Based on Protein-Chemical Interaction Using Virtual Screening and Experimental Verifications.	<i>BMC Chemical Biology</i>	12	2	2012
K. Yamamoto, M. Makino, R. Watanapokasin, E. Tashiro & <u>M. Imoto</u>	Inostamycin enhanced TRAIL-induced apoptosis through DR5 up-regulation on the cell surface	<i>Journal of Antibiotics</i>	65	295-300	2012
Y. Sasazawa, S. Kanagaki, E. Tashiro, T. Nogawa, M. Muroi, Y. Kondoh, H. Osada & <u>M. Imoto</u>	Xanthohumol impairs autophagosome maturation through direct inhibition of valosin-containing protein.	<i>ACS Chemical Biology</i>	18	892-900	2012
K. Yamamoto, E. Tashiro, K. Motohashi, H. Seto & <u>M. Imoto</u>	Napyradiomycin A1, an inhibitor of mitochondrial complexes I and II.	<i>The Journal of Antibiotics</i>	65	211-214	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M. Kiga, F. Tanzawa, S. Iwasaki, F. Inaba, K. Fujiwara, H. Iwadare, T. Echigo, Y. Nakamura, T. Shibata, K. Suzuki, I. Yasumatsu, A. Nakayama, Y. Sasazawa, E. Tashiro, <u>M. Imoto</u> & S. Kurakata	Antitumor effects of novel highly hydrophilic and non-ATP-competitive MEK1/2 inhibitor, SMK-17.	<i>Anti-cancer drugs</i>	23	119-130	2012
E. Tashiro & <u>M. Imoto</u>	Target identification of bioactive compounds.	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i>	20	1910-1921	2012
H. Kobayashi, Y. Ogura, M. Sawada, R. Nakayama, K. Takano, Y. Minato, Y. Takemoto, E. Tashiro, H. Watanabe & <u>M. Imoto</u>	Involvement of 14-3-3 proteins in the second epidermal growth factor-induced wave of Rac1 activation in the process of cell migration.	<i>The Journal of Biological Chemistry</i>	286	39259-39268	2011
Y. Yamada, E. Tashiro, S. Taketani, <u>M. Imoto</u> & T. Kataoka	Mycotrienin II, a translation inhibitor that prevents ICAM-1 expression induced by pro-inflammatory cytokines.	<i>The Journal of Antibiotics</i>	64	361-366	2011
T. Kawamura, K. Matsubara, H. Otaka, E. Tashiro, K. Shindo, R.C. Yanagita, K. Irie and <u>M. Imoto</u>	Generation of 'Unnatural Natural Product' library and identification of a small molecule inhibitor of XIAP.	<i>Bioorg. Med. Chem.</i>	19	4377-4385	2011
M. Kitagawa, M. Misawa, S. Ogawa, E. Tashiro & <u>M. Imoto</u>	A new, convenient cell-based screening method for small-molecule glycolytic inhibitors.	<i>Biosci. Biotechnol. Biochem.</i>	75	367-369	2011
K. Yamamoto, E. Tashiro & <u>M. Imoto</u>	Quinotrierixin inhibited ER stress-induced XBP1 mRNA splicing through inhibition of protein synthesis.	<i>Biosci. Biotechnol. Biochem.</i>	75	284-288	2011
M. Sawada, S. Kubo, K. Matsumura, Y. Takemoto, H. Kobayashi, E. Tashiro, T. Kitahara, H. Watanabe & <u>M. Imoto</u>	Synthesis and anti-migrative evaluation of moverastin derivatives.	<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i>	21	1385-1389	2011
S. Saiki, Y. Sasazawa, Y. Imamichi, S. Kawajiri, T. Fujimaki, I. Tanida, H. Kobayashi, F. Sato, Kei-Ichi Ishikawa, S. Sato, <u>M. Imoto</u> , and N. Hattori	Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition.	<i>Autophagy</i>	7	42-53	2011
T. Ohtani, S. Tsukamoto, H. Kanda, K. Misawa, Y. Urakawa, T. Fujimaki, <u>M. Imoto</u> , Y. Takahashi, D. Takahashi [†] , and K. Toshima.	Total Synthesis of Incednam, the Aglycon of Incednine.	<i>Org. Lett.</i>	12	5068-5071	2010
M. Kitagawa, S. Ikeda, E. Tashiro, T. Soga & <u>M. Imoto</u>	Metabolomic identification of the target of the filopodia protrusion inhibitor glucopiericidin A.	<i>Chemistry and Biology</i>	17	989-998	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T. Kawamura, T. Fujimaki, N. Hamanaka, K. Torii, H. Kobayashi, Y. Takahashi, M. Igarashi, N. Kinoshita, Y. Nishimura, E. Tashiro & <u>M. Imoto</u>	Isolation and structure elucidation of a novel androgen antagonist, arabilin, produced by <i>Streptomyces</i> sp. MK756-CF1.	<i>The Journal of Antibiotics</i>	63	601-605	2010
M. Shirai, M. Okuda, K. Motohashi, <u>M. Imoto</u> , K. Furihata, Y. Matsuo, A. Katsuta, Y. Shizuri, H. Seto	Terpenoids produced by actinomycetes: isolation, structural elucidation and biosynthesis of new diterpenes, giphornenolones A and B from <i>Verrucospora giphornensis</i> YM28-088.	<i>The Journal of Antibiotics</i>	63	245-250	2010
M. Urscher, JM. Przyborski, <u>M. Imoto</u> and M. Deponete.	Distinct subcellular localization in the cytosol and apicoplast, unexpected dimerization and inhibition of <i>Plasmodium falciparum</i> glyoxalases.	<i>Mol Microbiol.</i>	76	92-103	2010
G. Hamanaka, M. Matsumoto, <u>M. Imoto</u> and H. Kaneko	Mesenchyme cells can function to induce epithelial cell proliferation in starfish embryos.	<i>Develomental Dynamics</i>	293	818-827	2010
M. Takeuchi, S. Kimura, J. Kuroda, E. Ashihara, M. Kawatani, H. Osada, K. Umezawa, E. Yasui, <u>M. Imoto</u> , T. Tsuruo, A. Yokota, R. Tanaka, T. Nagao, N. Nakahata, Y. Fujiyama & T. Maekawa	Glyoxalase-I is a novel target against Bcr-Abl ⁺ leukemic cells acquiring stem-like characteristics in hypoxic environment.	<i>Cell Death Diff.</i>	17	1211-1220	2010

研究成果の刊行に関する一覧表（田代 悦）

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
S. Shinjo, <u>E. Tashiro</u> & M. Imoto	Establishment of a new detection system for the dimerization of IRE1 α using a BiFC assay.	<i>Biosci. Biotechnol. Biochem.</i>		In press	2013
S. Shinjo, Y. Mizotani, <u>E. Tashiro</u> & M. Imoto	Comparative Analysis of the UPR-Target Genes Expression Patterns induced by UPR-Inducing Compounds.	<i>Biosci. Biotechnol. Biochem.</i>	77	729-735	2013
S. Magi, T. Shitara, Y. Takemoto, M. Sawada, M. Kitagawa, <u>E. Tashiro</u> , Y. Takahashi & M. Imoto	Novel derivatives of aclacinomycin A block cancer cell migration through inhibition of farnesyl transferase.	<i>The Journal of Antibiotics</i>	66	165-170	2013
T. J. Zimmermann, M. Burger, <u>E. Tashiro</u> , Y. Kondoh, N. E. Martinez, K. Gormer, S. Rosin-Steiner, T. Shimizu, S. Ozaki, K. Mikoshiba, N. Watanabe, D. Hall, I. R. Vetter, H. Osada, C. Hedberg & H. Waldmann	Boronic Acid Inhibitors of Acyl Protein Thioesterase 1 and 2.	<i>ChemBioChem</i>	14	115-122	2013
S. Magi, <u>E. Tashiro</u> & M. Imoto	A chemical genetic study identifying diversity in cell migration signaling in cancer cells.	<i>Scientific Reports</i>	2	823	2012
M. Ri, <u>E. Tashiro</u> , D. Oikawa, S. Shinjo, M. Tokuda, Y. Yokouchi, T. Narita, A. Masaki, A. Ito, J. Ding, S. Kusumoto, T. Ishida, H. Komatsu, Y. Shiotsu, R. Ueda, T. Iwawaki, M. Imoto & S. Iida	Identification of Toyocamycin, an agent cytotoxic for multiple myeloma cells, as a Potent Inhibitor of ER stress-induced XBP1 mRNA Splicing.	<i>Blood Cancer Journal</i>	2	e79	2012
K. Yamamoto, M. Makino, R. Watanapokasin, <u>E. Tashiro</u> & M. Imoto	Inostamycin enhanced TRAIL-induced apoptosis through DR5 up-regulation on the cell surface	<i>Journal of Antibiotics</i>	65	295-300	2012
Y. Sasazawa, S. Kanagaki, <u>E. Tashiro</u> , T. Nogawa, M. Muroi, Y. Kondoh, H. Osada & M. Imoto	Xanthohumol impairs autophagosome maturation through direct inhibition of valosin-containing protein.	<i>ACS Chemical Biology</i>	18	892-900	2012
K. Yamamoto, <u>E. Tashiro</u> , K. Motohashi, H. Seto & M. Imoto	Napyradiomycin A1, an inhibitor of mitochondrial complexes I and II.	<i>The Journal of Antibiotics</i>	65	211-214	2012