

## 微生物二次代謝産物から見いだした 共有結合性化合物の多様な化学生物学的特徴

上杉 祥太<sup>1</sup>, 木村 賢一<sup>2</sup>

### 1. はじめに

疾病の治療に用いられる医薬品や、基礎研究において阻害剤等として用いられるバイオプローブ（細胞機能調節物質）は、タンパク質、核酸、膜脂質など標的分子となる生体因子と相互作用することにより、その活性を発現する。また、表現型スクリーニングによって見いだされた生物活性物質の医薬品やバイオプローブへの開発においては、その物質が直接相互作用する標的分子を明らかにすることが重要となる<sup>1)</sup>。このプロセスは、目的とする生物活性の作用機序を証明することにとどまらず、想定外の標的分子（オフターゲット）が見いだされることで、副作用の原因解明とその回避や、他の疾患への有効性の発見によりドラッグ・リポジショニングにも貢献しうる、きわめて大きな意義がある。本稿では、標的分子に“共有結合”することで生物活性を発揮する化合物の特徴と近年の動向に加え、我々が見いだした共有結合性化合物の実例を紹介する。

### 2. 共有結合性化合物の特徴

生物活性物質と標的分子の相互作用には、水素結合などによる弱い結合と、共有結合などによる強い結合がある。水素結合などによる場合は、その結合が可逆的である場合が多く、作用を調節しやすい。一方、標的分子に共有結合する化合物は、多くの場合で不可逆的に強固な結合を形成する。この持続的な強い結合により、重篤な副作用が危惧され、臨床における使用は難しいと考えられてきた。しか

し近年、共有結合薬の利点が注目されるようになってきた。多くの医薬品は、生体内で目的とする作用を十分に得るために、大量の投与を必要とする場合が多く、これにより副作用も出現してしまうことになる。一方、共有結合薬は低用量で作用を発現することから、投与量が少なく副作用の回避につながる。また、効果が長時間持続するため、投与回数を減らすこともでき、患者にとって負担軽減となる。さらに、共有結合薬はタンパク質のシステインやトレオニンなど、特定のアミノ酸残基に強力に結合することから、水素結合などの弱い相互作用では十分に結合できない浅い結合ポケットにも結合しうる。そのため、非共有結合薬では効果的に作用できなかったタンパク質を標的とした薬剤が、共有結合薬では実現可能になることが期待されている<sup>2)</sup>。実際、すでに多くの共有結合薬がFDAに認可されている（図1<sup>3)</sup>。その中には、抗生物質ペニシリンやプロトンポンプ阻害薬ランソプラゾールなど、世界中で広く用いられている重要な医薬品もあり、我々は古くから共有結合薬の恩恵を受けてきた。

### 3. 微生物二次代謝産物由来の共有結合性化合物

微生物が産生する二次代謝産物は、医薬品やバイオプローブの探索源として有望であり、これまできわめて多くの化合物が発見されてきた。その中には、標的分子に共有結合することで活性を示すものも報告されている（図2<sup>4)</sup>。

このような微生物二次代謝産物由来の共有結合性化合物が持つポテンシャルに着目し、著者らは天然資源、主に微生物二次代謝産物から生物活性物質の探索を行ってきた。その過程で、共有結合性に関わる特徴的な化学構造と顕著な生物活性を示す化合物として、Pyrrocidine A, Allantopyrone A, ならびにNeomacrophorin類を見いだした（図3）。

#### 1) Pyrrocidine A

Pyrrocidine Aは、植物内生糸状菌*Neonectria ramulariae* Wollenw KS-246など数種の糸状菌から単離された既知化合物である<sup>5)</sup>。薬剤耐性株を含むグラム陽性細菌に対して強力な抗菌作用を示し、その活性は $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル構造を持たない誘導体と比較して、著しく強いことが報告

<sup>1</sup> 公益財団法人岩手生物工学研究センター・生物資源研究部（〒024-0003 岩手県北上市成田22-174-4）

<sup>2</sup> 岩手大学農学部・応用生物化学科（〒020-8550 岩手県盛岡市上田3-18-8）

Various features of the covalent-binding compounds derived from fungal metabolites

Shota Uesugi<sup>1</sup> and Ken-ichi Kimura<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Iwate Biotechnology Research Center, Narita 22-174-4, Kitakami, Iwate 024-0003, Japan,

<sup>2</sup>Faculty of Agriculture, Iwate University, Ueda 3-18-8, Morioka, Iwate 020-8550, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920556

投稿受付日：2020年1月16日

© 2020 公益社団法人日本生化学会

活性に関わる官能基	名称	標的分子
$\beta$ -ラクタム構造	Penicillin V	Penicillin-binding protein
	Amoxicillin	Penicillin-binding protein
$\beta$ -ラクトン構造	Orlistat	Lipase
スルフィニル基	Lansoprazole	H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase
	Omeprazole	H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase
ボロン酸	Bortezomib	Proteasome
$\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル構造	Afatinib	Epidermal growth factor receptor (EGFR)
	Ibrutinib	Bruton's tyrosine kinase (BTK)
	Dimethyl fumarate	Keap1
<i>N</i> -プロパルギルアミノ基	Rasagiline	Monoamine oxidase B
	Selegiline	Monoamine oxidase B
シアノ基	Saxagliptin	Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)
	Vildagliptin	Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)
エポキシド	Fosfomycin	UDP- <i>N</i> -acetylglucosamine-3-enolpyruvyl-transferase
	Carfilzomib	Proteasome

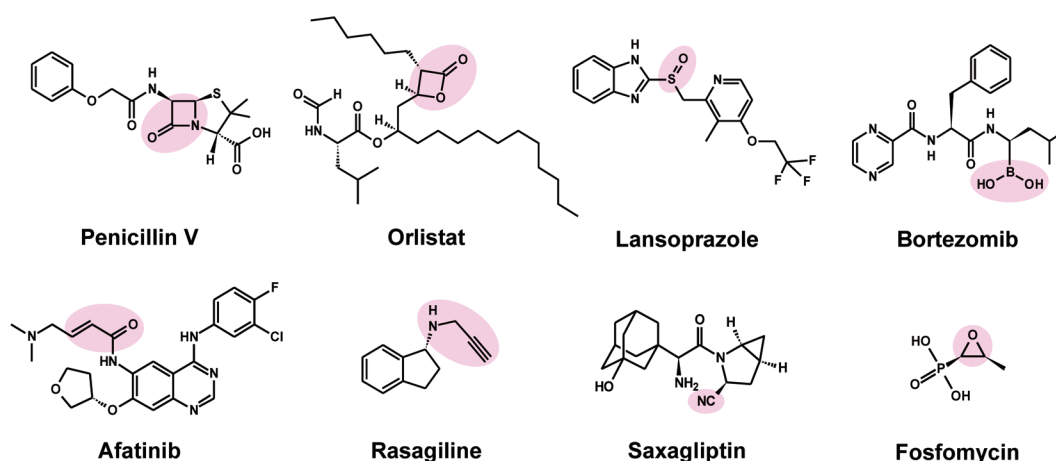


図1 FDAに認可されている共有結合薬の例  
ピンク色に塗りつぶした部分が、共有結合に関与する構造。

されている。我々は、Pyrrocidine Aがヒト急性前骨髄性白血病細胞HL60などのがん細胞株に対して、強力な細胞毒性 ( $IC_{50}=0.12\mu M$ ) を示すことを見いだした。Pyrrocidine Aは、HL60に対して caspase の活性化を伴うアポトーシスを誘導することで細胞を死滅させたことから、この活性に  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル構造が関与していると予想された。すなわち、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル構造は、カルボニル基の酸素原子により電子が求引されることで、特に  $\beta$  位の炭素原子が電子不足となり、高い反応性（親電子性または求電子性という）を示す。一方、タンパク質を構成するアミノ酸の中には、システインのチオール基に代表される電子供与性の高い（求核性という）官能基が存在する。そこで、求核性チオール基を持つ *N*-アセチル-L-システインのメチルエステル誘導体（NACM）やグルタチオンをモデル求

核剤として、Pyrrocidine A との反応性を解析した。その結果、NACM とグルタチオンは、いずれも Pyrrocidine A が誘導する caspase 経路の活性化とアポトーシスを打ち消すことがわかった。さらに、LC-MS 解析により、Pyrrocidine A と NACM を混合すると速やかに新たな生成物が生じ、これが、Pyrrocidine A の  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル構造に NACM のチオール基が Michael 付加により共有結合した付加体であることが LC-MS 分析により判明した（図4）<sup>6)</sup>。以上より Pyrrocidine A は、親電子性により標的分子の求核性官能基に共有結合することで、強力な生物活性を示すものと考えられた。その標的分子の候補因子のキナーゼをすでに1種同定しており、現在詳細な解析を進めている（上杉ら、未発表）。多くのがんで、がん細胞の生存や増殖に関わるキナーゼシグナリングの活性化が知られている。したがっ

活性に関わる官能基	名称	標的分子
$\beta$ -ラクトン構造	Salinosporamide A	Proteasome
$\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン構造	Leptomycin B	Chromosome maintenance region 1 (CRM1)
	Pironetin	$\alpha$ -Tubulin
エポキシド	Fumagillin	Methionine aminopeptidase-2
	Epoxyquinol B	TGF- $\beta$ -activated kinase 1 (TAK1)
	E-64	Papain
フラン環	Wortmannin	Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)

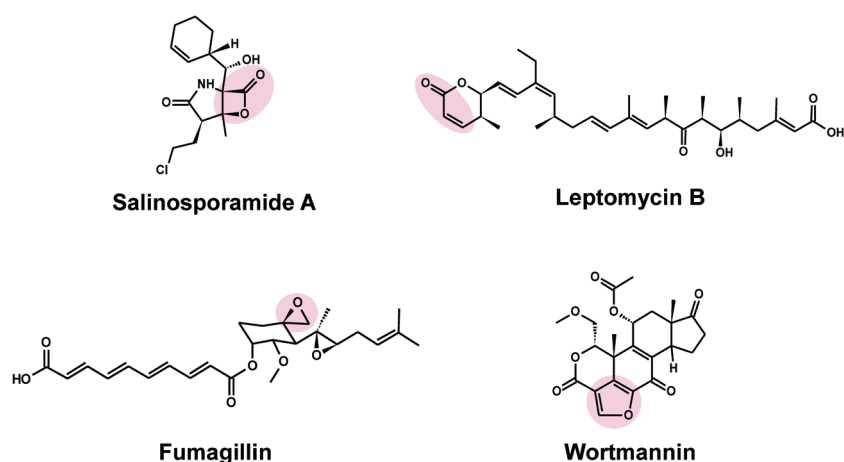


図2 微生物二次代謝産物由来の共有結合性化合物の例  
ピンク色に塗りつぶした部分が、共有結合に関与する構造。

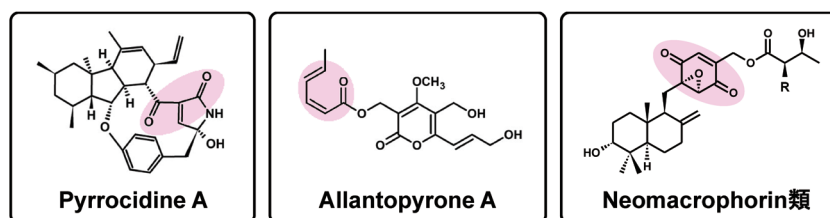


図3 微生物二次代謝産物由来の共有結合性化合物の化学構造  
ピンク色に塗りつぶした部分が、共有結合に関与する親電子性部位。

て、がん特異的に亢進しているキナーゼシグナリングを阻害することで、細胞死や増殖阻害により、がんの抑制につながると考えられている。

## 2) Allantopyrone A

Allantopyrone Aは、山形大学の塩野らにより単離された植物内生糸状菌 *Allantophomopsis lycopodina* KS-97が産生する新規化合物である<sup>7)</sup>。これまでに、HL60に対する細胞毒性 ( $IC_{50}=0.36\mu M$ ) や、がんや炎症などに関わるNF- $\kappa$ B経路に対する阻害作用<sup>8)</sup> が明らかになってきた。本物質も $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル構造を持つことから、共有結合を介した生物活性を示すと考えられた。実際、Allantopyrone

AもNACMと反応して付加体を形成することが判明した。そこで、Allantopyrone Aが引き起こす細胞応答を俯瞰することを目的とし、理化学研究所の長田らと共同で、2D-DIGE (蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動) を活用したプロテオーム解析<sup>9)</sup> を実施した。すると、Allantopyrone Aで処理した細胞では、転写因子Nrf2によって発現が調節されるタンパク質が共通して増加することが認められた。Nrf2は、多くの抗酸化酵素、第II相解毒酵素の転写調節を担っている<sup>10)</sup>。Keap1-Nrf2経路は生体内における重要な抗酸化システムとして知られ、これを活性化することにより酸化ストレスが要因となる疾患の予防、改善につながることが期待されている。そこで、Allantopyrone Aの

Keap1-Nrf2 経路に対する作用を検証した結果、Nrf2 の核移行の促進、抗酸化酵素 heme oxygenase-1 (HO-1) の発現促進を誘導することが確認された (図5)。

さらに、細胞を Allantopyrone A で前処理することにより、過酸化水素による細胞死が抑制されたことから、本

物質が抗酸化システムである Keap1-Nrf2 経路を活性化していることが強く示唆された。Keap1 は25個のチオール基を持ち、それが酸化される、あるいは親電子物質により修飾されるとダイナミックな構造変化を起こす。すると、Keap1 と結合していた Nrf2 が解離して核に移行し、抗酸化酵素、第II相解毒酵素の発現を誘導するため、Keap1 は親電子物質のセンサーとして振る舞うことが知られている<sup>10)</sup>。したがって、Allantopyrone A が Keap1 のチオール基に結合している可能性が予想された。そこで、光親和型固定化法<sup>11)</sup>により Allantopyrone A 固定化担体を作製し、細胞溶解液から結合タンパク質をアフィニティー精製したところ、抗 Keap1 抗体を用いた western blotting により Keap1 が検出された。加えて、Allantopyrone A を作用させた細胞から抽出したタンパク質を解析したところ、Allantopyrone A が結合したと予想される Keap1 が検出された。以上より、Allantopyrone A は細胞内で Keap1 と結合することが明らかとなり、その結果 1  $\mu$ M 以下で Keap1-Nrf2 経路を活性化し、細胞を酸化ストレスから保護するものと考えられた (図5)<sup>12)</sup>。酸化ストレスは、がんや炎症性疾患を中心にきわめて多くの病態に関与していることが次々と明らかになってきており、Keap1-Nrf2 経路を活性化する化合物のさらなる活用が期待される。

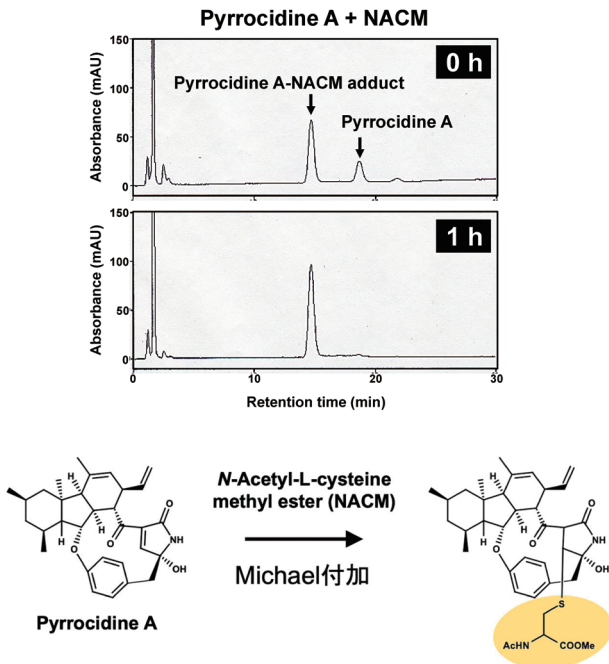


図4 Pyrrocidine A と求核剤 NACM の反応性  
黄色に塗りつぶした部分が、結合した求核剤 NACM を示している。

### 3) Neomacrophorin 類

Neomacrophorin I~VI は、弘前大学の橋本らにより単離されたチャカイガラタケに寄生する糸状菌 *Trichoderma* sp. 1212-03 が産生する新規化合物群である<sup>13, 14)</sup>。HL60 に対す

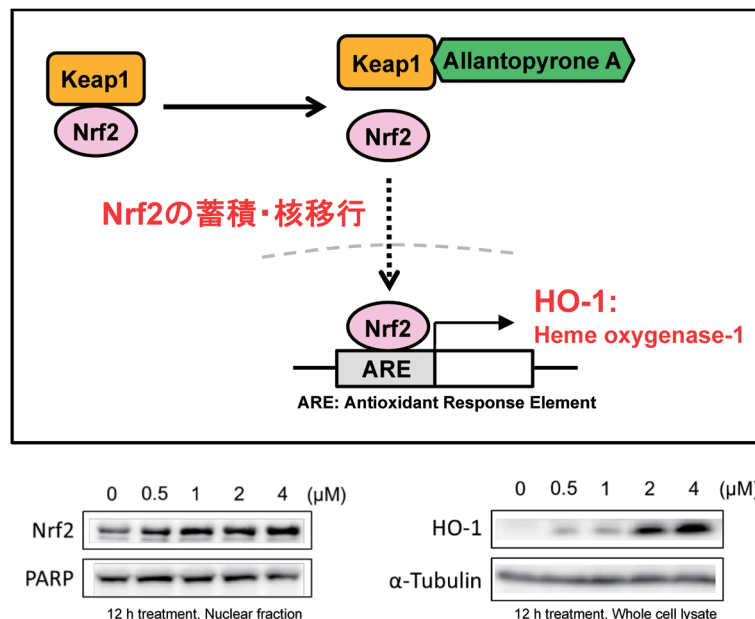


図5 Allantopyrone A による Keap1-Nrf2 経路の活性化作用  
Allantopyrone A は Keap1 と結合することで、転写因子 Nrf2 が核内に移行して働く。



る細胞毒性を調べた結果、キノン構造を持つI, IV, VIが、それぞれ対応するセミキノール構造を持つII, III, Vと比較して顕著に強い活性 ( $0.3 \sim 2.6 \mu\text{M}$ ) であることを見いだした。キノン構造も高い親電子性を示すことが知られるため、標的分子に共有結合することを予想した。一方で、Neomacrophorin類と類似骨格を持つEpoxyphomalin類が、タンパク質分解酵素であるプロテアソームの酵素活性を阻

害することが報告されていた (図6)<sup>15)</sup>。しかし、Neomacrophorin類やEpoxyphomalin類に共通する骨格を持つ化合物による、プロテアソーム阻害作用に関わる構造活性相関や細胞レベルでの作用については明らかにされていなかったため、6種のNeomacrophorin類を用いることでそれらの解明につながるのではないかと考えた。

そこで、ヒト赤血球由来の精製20Sプロテアソームの酵

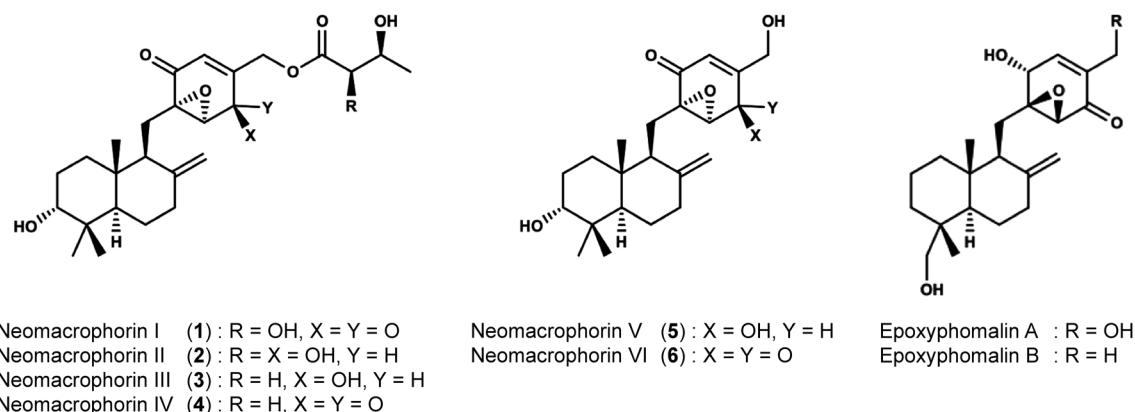


図6 Neomacrophorin類とEpoxyphomalin類の化学構造

	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )		
	Chymotrypsin-like	Trypsin-like	Caspase-like
1	5.7 $\pm$ 1.0	27.9 $\pm$ 3.3	5.2 $\pm$ 1.0
2	93.6 $\pm$ 3.3	>100	87.3 $\pm$ 3.8
3	31.9 $\pm$ 4.8	>100	30.1 $\pm$ 4.1
4	5.3 $\pm$ 1.2	22.5 $\pm$ 1.3	3.9 $\pm$ 0.3
5	>100	>100	>100
6	26.3 $\pm$ 3.4	76.1 $\pm$ 4.7	17.8 $\pm$ 1.6
MG132	0.03 $\pm$ 0.02	1.6 $\pm$ 0.6	0.5 $\pm$ 0.1

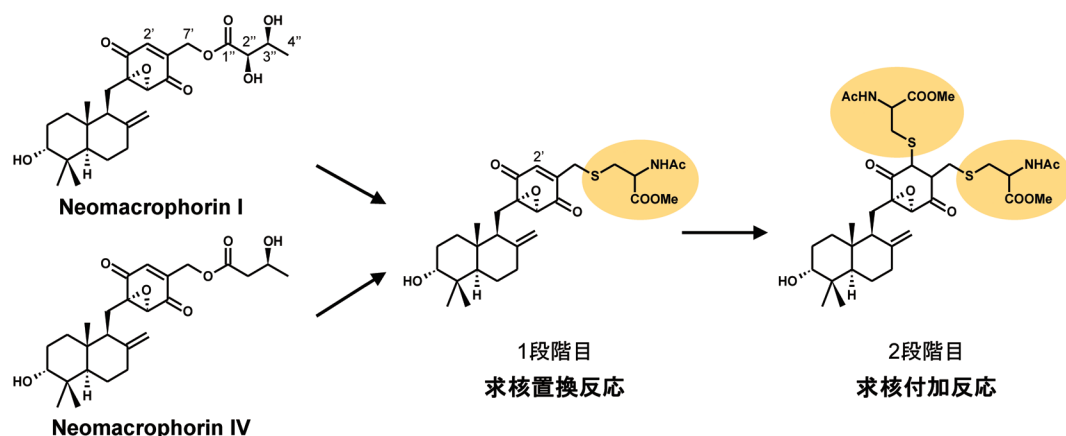


図7 Neomacrophorinにおけるプロテアソーム阻害活性と連続的求核反応  
 黄色に塗りつぶした部分が、結合した求核剤NACMを示している。

素活性に対する作用を調べたところ、上記の細胞毒性と同様に、キノン型の3化合物がchymotrypsin様活性、trypsin様活性、caspase様活性のすべてを濃度依存的に阻害したが(3.9~76.1  $\mu$ M)、chymotrypsin様活性とcaspase活性をより強く阻害した。このことから、20Sプロテアソームの中で、それらの酵素活性をそれぞれ担う $\beta$ 5サブユニットと $\beta$ 1サブユニットに対する親和性が高いことが示唆された。一方で、セミキノール型は活性がない、または著しく弱いことが判明した(図7)。細胞内でプロテアソームが阻害されると、ユビキチン・プロテアソーム系で分解されるべきユビキチン化タンパク質が蓄積する。キノン型のNeomacrophorin類3化合物で処理した細胞のみで、ユビキチン化タンパク質が1  $\mu$ M程度から蓄積することも確認された。そして、これらにより誘導される細胞毒性やユビキチン化タンパク質の蓄積は、求核剤との併用により完全に打ち消された。これらの結果から、Neomacrophorin類はキノン構造の反応性を介して細胞内でプロテアソームの活性を阻害すると考えられた<sup>14)</sup>。

そこで、次にLC-MSを用いてキノン型Neomacrophorin類と求核剤NACMの反応を解析したところ、ユニークな反応性を有していることを見いだした。キノン型の3化合物は、予想どおりNACMと速やかに反応して完全に消失し別な化合物に変換されるが、その反応は、キノン部位2'位へのNACMの求核付加が起こったものと当初予想した。すなわち、Neomacrophorin IとIVは、キノン構造とは離れた側鎖2'位の水酸基の有無が異なることから、水酸基の分の分子量が異なる付加体が生じると考えていた。しかし、得られた結果をみると、驚くべきことに両者はまったく同じMSスペクトルの2種の付加体を生じていた。このことは、1"-4"側鎖に何らかの変化が起こっていることを示している。MSスペクトルとUV吸収スペクトルなどの解析により、Neomacrophorin IまたはIVをNACMと混合すると、まず、7'位でNACMと求核置換反応が起こり共通のチオエーテル誘導体となり、次いで、2'位で予想した求核付加反応が起こったものと結論づけた(図7)<sup>14)</sup>。1"-4"側鎖を持たないNeomacrophorin VIでは、2'位における求核付加体と考えられる単一の付加体のみを生じたことも、この結論を支持している。キノン型Neomacrophorin類は、いずれも強いプロテアソーム阻害活性を示した。それらの中で、1"-4"側鎖を持つIとIVが、持たないVIと比較して3~4倍程度強い酵素阻害活性を有していた。このことから、求核置換反応と求核付加反応の両方の反応性を持つことで、プロテアソームに対する親和性が向上し、より強く活性を阻害する可能性が考えられる。

橋本らは、同じ糸状菌株より非常にユニークな[4.4.3]プロペラン構造を持つ新規化合物Neomacrophorin Xを単離同定した<sup>16)</sup>。この化合物の生合成も、今回明らかにした

Neomacrophorin類の特徴的な反応性にに基づいていると考えられた。すなわち、同菌株が産生するアントラキノ化合物とNeomacrophorin生合成中間体が、上記の連続する求核置換反応と求核付加反応により結合することで、[4.4.3]プロペラン構造を生み出していると推測している<sup>14)</sup>。

#### 4. おわりに

共有結合薬は、細胞内タンパク質に非特異的かつ強固に結合することで重篤な副作用を生じること、細胞内にmMオーダーで存在するグルタチオンに抱合されて活性が失われることなどが危惧され、臨床応用が難しいと考えられてきた。しかし、近年においても共有結合薬は承認されており、非小細胞肺癌に対する分子標的薬として日本でも承認されたアファチニブ(Afatinib)がその一例である。アファチニブは、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル構造を活性部位としてEGFRやHer2などに共有結合し、それらの活性を不可逆的に阻害する。その一方で、共有結合性を有することにより、ヒトに投与した際の血漿タンパク結合率は95%と高いものの、臓器等へは十分に到達し薬効を発揮するとされている。また、副作用は休薬や減量あるいは積極的な支持療法によって十分に管理可能な程度とされている<sup>17)</sup>。このような特徴から、従来はdrug-likeではないと考えられていた共有結合薬は、有効性と安全性を備えた医薬品として臨床応用が可能であることが実証され、見直されてきている。

また、共有結合性化合物は、さまざまなタンパク質に結合してしまい作用の特異性が低いと考えられているが、我々の実験結果からも、分子骨格の違いによりある程度選択的かつ多様な細胞応答を誘導できることが示された。従来の化合物がターゲットにできなかった標的分子に対する“魔法の弾丸”として、共有結合性化合物が今後さらに活躍することが期待される。

#### 謝辞

本研究は、岩手大学農学部応用生物化学科天然物生化学研究室((独)日本学術振興会特別研究員DC2)に在籍中に行った学位論文の内容を主にまとめたものであり、研究室の皆様へ感謝申し上げます。また、2016年日本農芸化学会東北支部若手奨励賞と第89回生化学会大会若手優秀発表賞を拝受し、共同研究者である理化学研究所・環境資源科学研究センターの長田裕之副センター長、山形大学農学部の塩野義人教授、弘前大学農学生命科学部の橋本勝教授、京都工芸繊維大学応用生物学系の片岡孝夫教授、(独)医薬品医療機器総合機構の矢守隆夫理事、(公財)微生物化学研究会の川田学部長、岩手大学農学部の山下哲郎教授をはじめとする多くの皆様へ心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Ziegler, S., Pries, V., Hedberg, C., & Waldmann, H. (2013) Target identification for small bioactive molecules: Finding the needle in the haystack. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **52**, 2744–2792.
- 2) Bauer, R.A. (2015) Covalent inhibitors in drug discovery: From accidental discoveries to avoided liabilities and designed therapies. *Drug Discov. Today*, **20**, 1061–1073.
- 3) Kumalo, H.M., Bhakat, S., & Soliman, M.E.S. (2015) Theory and applications of covalent docking in drug discovery: Merits and pitfalls. *Molecules*, **20**, 1984–2000.
- 4) Drahl, C., Cravatt, B.F., & Sorensen, E.J. (2005) Protein-Reactive Natural Products. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 5788–5809.
- 5) Shiono, Y., Shimanuki, K., Hiramatsu, F., Koseki, T., Tetsuya, M., Fujisawa, N., & Kimura, K. (2008) Pyrrospiroenes A and B, apoptosis inducers in HL-60 cells, from an endophytic fungus, *Neonectria ramulariae* Wollenw KS-246. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 6050–6053.
- 6) Uesugi, S., Fujisawa, N., Yoshida, J., Watanabe, M., Dan, S., Yamori, T., Shiono, Y., & Kimura, K. (2016) Pyrrocidine A, a metabolite of endophytic fungi, has a potent apoptosis-inducing activity against HL60 cells through caspase activation via the Michael addition. *J. Antibiot. (Tokyo)*, **69**, 133–140.
- 7) Shiono, Y., Yokoi, M., Koseki, T., Murayama, T., Aburai, N., & Kimura, K. (2010) Allantopyrone A, a new alpha-pyrone metabolite with potent cytotoxicity from an endophytic fungus, *Allantophomopsis lycopodina* KS-97. *J. Antibiot. (Tokyo)*, **63**, 251–253.
- 8) Yokoigawa, J., Morimoto, K., Shiono, Y., Uesugi, S., Kimura, K., & Kataoka, T. (2015) Allantopyrone A, an  $\alpha$ -pyrone metabolite from an endophytic fungus, inhibits the tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced nuclear factor  $\kappa$ B signaling pathway. *J. Antibiot. (Tokyo)*, **68**, 71–75.
- 9) Muroi, M., Kazami, S., Noda, K., Kondo, H., Takayama, H., Kawatani, M., Usui, T., & Osada, H. (2010) Application of proteomic profiling based on 2D-DIGE for classification of compounds according to the mechanism of action. *Chem. Biol.*, **17**, 460–470.
- 10) Suzuki, T. & Yamamoto, M. (2015) Molecular basis of the Keap1-Nrf2 system. *Free Radic. Biol. Med.*, **88**(Pt B), 93–100.
- 11) Kanoh, N., Takayama, H., Honda, K., Moriya, T., Teruya, T., Simizu, S., Osada, H., & Iwabuchi, Y. (2010) Cleavable linker for photo-cross-linked small-molecule affinity matrix. *Bioconjug. Chem.*, **21**, 182–186.
- 12) Uesugi, S., Muroi, M., Kondoh, Y., Shiono, Y., Osada, H., & Kimura, K. (2017) Allantopyrone A activates Keap1-Nrf2 pathway and protects PC12 cells from oxidative stress-induced cell death. *J. Antibiot. (Tokyo)*, **70**, 429–434.
- 13) Hirose, A., Maeda, H., Tonouchi, A., Nehira, T., & Hashimoto, M. (2014) Neomacrophorin I, II, and III, novel drimenyl cyclohexanes with hydroxylated butanoates from *Trichoderma* sp. 1212-03. *Tetrahedron*, **70**, 1458–1463.
- 14) Uesugi, S., Honmura, Y., Nishiyama, M., Kusakabe, K., Tonouchi, A., Yamashita, T., Hashimoto, M., & Kimura, K. (2019) Identification of neomacrophorins isolated from *Trichoderma* sp. 1212-03 as proteasome inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **27**, 115161.
- 15) Mohamed, I.E., Kehraus, S., Krick, A., König, G.M., Kelter, G., Maier, A., Fiebig, H.H., Kalesse, M., Malek, N.P., & Gross, H. (2010) Mode of action of epoxyphomalins A and B and characterization of related metabolites from the marine-derived fungus *Paraconiothyrium* sp. *J. Nat. Prod.*, **73**, 2053–2056.
- 16) Kusakabe, K., Honmura, Y., Uesugi, S., Tonouchi, A., Maeda, H., Kimura, K., Koshino, H., & Hashimoto, M. (2017) Neomacrophorin X, a [4.4.3]Propellane-Type Meroterpenoid from *Trichoderma* sp. 1212-03. *J. Nat. Prod.*, **80**, 1484–1492.
- 17) 高橋 希, 鈴木 忍, 酒井兼司, 東 久弥 (2015) アファチニブ (ジオトリフ®錠20 mg/30 mg/40 mg/50 mg) の薬理学的特徴および臨床試験成績. *日本薬理学雑誌*, **145**, 100–106.

## 著者寸照

## ●上杉 祥太 (うえすぎ しょうた)



公益財団法人岩手生物工学研究センター  
生物資源研究部研究員。博士(農学)  
(2016年, 岩手大学)。

■略歴 1988年岩手県に生る。2011年  
岩手大学農学部卒業。13年同大学院農学  
研究科応用生物化学専攻(修士課程)修  
了。16年同大学院連合農学研究科生物資  
源科学専攻(博士課程)修了。同年岩手  
大学大学院連合農学研究科研究員。17年

岩手大学農学部特任研究員。この間、15年4月～17年3月独立  
行政法人日本学術振興会特別研究員。18年より現職。

■研究テーマと抱負 天然物(主に微生物二次代謝産物と食  
品)由来の機能性成分の探索と作用解析。自然界に眠っている  
有用な機能性成分を発掘し、その分子機構を化学と生物学の両  
面から解き明かして活用につなげていきたい。

■ウェブサイト <http://www.ibrc.or.jp>

■趣味 ドライブ, 産直巡り(サンプル収集)。

## ●木村 賢一 (きむら けんいち)



岩手大学農学部応用生物化学科教授。農  
学博士(1990年, 東北大学)。

■略歴 1959年栃木県に生る。82年東北  
大学農学部卒業。84年同大学院農学研究  
科修士課程修了。18年間の民間企業の研  
究・品質管理経験の後に2001年岩手大  
学農学部助教授。2010年より現職。この  
間、84年4月～86年3月、理化学研究所  
抗生物質研究室(国内留学)。98年2月、

Southampton大学訪問研究員。

■研究テーマと抱負 天然資源由来の生物活性物質の探索とそ  
れを用いたケミカルバイオロジー研究を通じた実用化研究。現  
在は、地元の久慈産琥珀のバイオペロップの研究にはまってい  
ます。

■ウェブサイト <https://www.iwate-u.ac.jp/>

■趣味 お笑い鑑賞, なでしこリーグ観戦。