

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：82601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460169

研究課題名(和文)安定化ヘリカルペプチドを用いた標的タンパク質分解誘導剤の創製

研究課題名(英文)Development of stabilized helical peptides as POI degradation inducers

研究代表者

出水 庸介 (DEMIZU, YOSUKE)

国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・部長

研究者番号：90389180

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：低分子医薬品と抗体医薬の利点を併せ持つペプチド医薬品は新たな創薬シーズとして注目を集めている。本研究では、ペプチドのヘリカル二次構造制御に関する研究、核内受容体-コアクチベータ結合阻害ペプチドに関する研究、プロテインノックダウン法による標的タンパク質分解誘導剤に関する研究、を併せることで、「安定化ヘリカルペプチドを用いた標的タンパク質の分解誘導剤の創製」を行うことを目的とした。研究期間内に、核内受容体を標的とした、転写活性化阻害ペプチド、および分解誘導ペプチドの開発に成功した。また、これらのペプチドを細胞内へ効率的に導入するための細胞膜高透過性ペプチドの開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：Peptide drugs having the advantages of small-molecule medicines and antibodies are attracting attention as new drug discovery seeds. In this study, I developed stabilized helical peptides as POI degradation inducers. Within the period, I succeeded in developing helical peptide-based transcriptional inhibitors and degradation inducers targeting nuclear receptors. I have also developed cell penetrating peptides for efficient delivery of these molecules into cells.

研究分野：創薬化学

キーワード：アミノ酸 ペプチド PPI阻害剤 標的タンパク質分解誘導剤 細胞膜透過性ペプチド

1. 研究開始当初の背景

近年、抗体医薬の機能をペプチド単位で発現させる中分子医薬品の開発が盛んに行なわれている。特に、タンパク質の二次構造の中でヘリカル構造は DNA や他のタンパク質を認識する上で重要な役割を果たしているために、安定なヘリカル構造を形成できるペプチド設計は高機能中分子医薬品を開発する上で重要なアプローチのひとつである。筆者はこれまでに、ペプチドのヘリカル二次構造制御と機能化に関する研究、また、プロテインノックダウン法 (橋本教授・石川准教授 (東大)、内藤部長 (国立衛研)、Crews 教授 (イェール大) らにより開発された、タンパク質分解機構のひとつであるユビキチン-プロテアソーム系を利用することで標的タンパク質を選択的に分解する方法) による標的タンパク質分解誘導剤の開発に関する研究、を行ってきた。

2. 研究の目的

本研究ではこれまでにやってきた、ペプチドのヘリカル二次構造制御に関する研究、核内受容体-コアクチベータ結合阻害ペプチドに関する研究、プロテインノックダウン法による標的タンパク質分解誘導剤に関する研究、を併せることで、「安定化ヘリカルペプチドを用いた標的タンパク質の分解誘導剤の創製」を行うことを目的とした。これまで開発された低分子型の分解誘導剤は、リガンドが埋もれているタンパク質、リガンドが同定されていないタンパク質、リガンドを持たないタンパク質には応用が困難である。そこで筆者は、タンパク質表面に結合できるペプチドを用いて標的タンパク質を分解誘導できれば、これらの問題を解決できると考えた。具体的には、下記の3項目の研究を行った。

(1) 核内受容体転写活性化阻害ペプチドの開発

(2) 核内受容体分解誘導ペプチドの開発
ヘリカル構造制御に基づく細胞膜高透過性ペプチドの開発

3. 研究の方法

(1) 核内受容体転写活性化阻害ペプチドの開発

核内受容体のひとつであるエストロゲン受容体 (ER) を標的とした転写活性化阻害ペプチドの開発を行った。すなわち、ER に強い親和性を持つヘリカルペプチド PERM1 および PERM3 に対し、細胞膜透過フラグメント (R7、ヘプタアルギニン) を導入することで細胞膜透過性を高めたペプチド PERM1-R7、PERM3-R7 を設計、合成した。また、ペプチドの N 末端をフルオレセイン (FAM) で標識化したペプチド FAM-PERM1-R7、FAM-PERM3-R7 を合成し、乳がん細胞 MCF-7 における細胞膜透過性を評価した。ER 転写活性化阻害能はエストロゲン刺激による pS2 の発現上昇 (SRC-dependent)

を指標に効果を評価した。

(2) 核内受容体分解誘導ペプチドの開発

項目1で ER 転写活性化阻害能を示したペプチド PERM3-R7 の N 末端アミノ酸に、スパーサーを介してユビキチンリガーゼリガンド (バスタチン、BS) をコンジュゲートしたペプチド BS-PERM3-R7 を設計、合成した。次いで、MCF-7 を用いて、合成したペプチドの ER 分解能をウェスタンブロットティングにより評価した。

(3) ヘリカル構造制御に基づく細胞膜高透過性ペプチドの開発

細胞膜透過性ペプチド (CPP) は、ペプチドを含む高親水性分子の細胞内デリバリーツールとして注目を集めている。CPP に関するこれまでの研究成果から、膜透過においてカチオン性アミノ酸側鎖が重要であることが示唆されている。しかしながら、ペプチド二次構造と膜透過性の相関はあまり研究されておらず、ペプチド二次構造制御に着目した高機能 CPP の報告例は非常に少なかった。そこで、ペプチドの二次構造制御に着目した細胞膜透過ペプチドの開発を行った。具体的には、ヘリカル構造を固定化できるカチオン性置換アミノ酸、環境に応じて二次構造を変化できるカチオン性アミノ酸の開発をおこなった。また、これらのアミノ酸をノナルギニンへと導入し、その二次構造および細胞膜透過性 (接着細胞、浮遊細胞) を評価した。

4. 研究成果

(1) 核内受容体転写活性化阻害ペプチドの開発

ヘリカルペプチド PERM1 および PERM3 に R7 をコンジュゲートしたペプチド PERM1-R7、PERM3-R7 のみが、MCF-7 細胞内へ効率的に取り込まれ、ER の転写活性化を阻害できることを明らかとした。

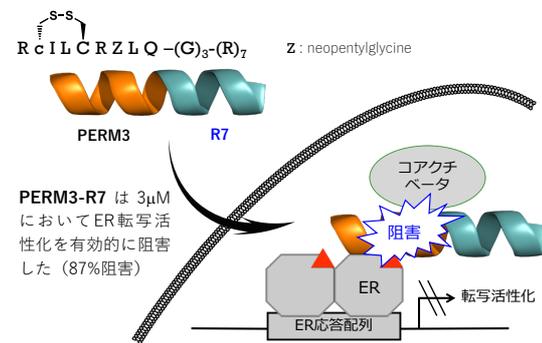


図1. ER 転写活性化ペプチド開発

(2) 核内受容体分解誘導ペプチドの開発

ER 表面に結合できるペプチド PERM3-R7 とユビキチンリガーゼに結合できるリガンド MV1 をスパーサーで繋いだ分子 MV1-PERM3-R7 を合成し、この分子を用いることで ER を分解誘導できることを明らかとした。

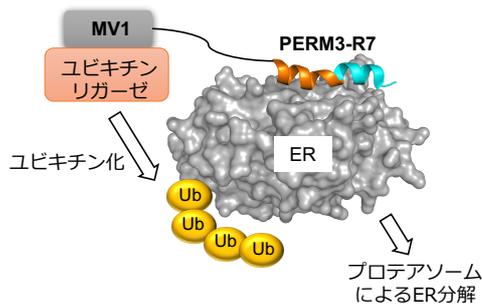


図 2. ER 分解誘導ペプチドの開発

(3) ヘリカル構造制御に基づく細胞膜高透過性ペプチドの開発

ヘリカル構造を固定化できるカチオン性置換アミノ酸 (Api^{C2Gu}) および細胞内環境変化に応じた二次構造変化を誘起するカチオン性アミノ酸 (Pro^{Gu}) の合成を行ない、代表的な CPPs でありランダム構造を形成するノナルギニン (R9) へと導入することで、それらの二次構造と膜透過性の相関関係評価をおこなった。Api^{C2Gu} を含有するペプチドは、培地内および細胞内外の環境を模した親水条件下と細胞膜付近の環境を模した両親媒条件下において、安定なヘリカル構造を形成していることが明らかとなった。一方で、Pro^{Gu} を含有するペプチドは、親水性環境から両親媒環境への環境変化に応じ、その二次構造をランダム構造からヘリカル構造へと変化させることが明らかとなった。ペプチドの細胞膜透過性評価は接着細胞 (HeLa, CHO-K1, A549) および、浮遊細胞 (Jurkat) を用いて行なった結果、いずれの細胞種においても Api^{C2Gu} および Pro^{Gu} を含有するペプチドが R9 と比較して高い透過性を示すことが明らかとなった。本研究により、ペプチド二次構造が CPPs の細胞膜透過性に影響を与え得ることが明らかとなった。



✓ 代表的な細胞膜透過性ペプチド (CPP) であるノナルギニン (R9) に非天然アミノ酸を導入することにより、エンドサイトーシスを介して効率よく膜内へと移行可能なペプチド (Api^{C2Gu})、および、高い透過性により効果的にサイトゾルへとカーゴ分子を輸送可能なペプチド (Pro^{Gu}) の開発に成功した。

✓ エンドサイトーシス型の CPP はサイズの大きなカーゴの輸送に優れており、他方で直接透過型の CPP はエンドソームからの脱出を気にすることなく分子を運ぶことが可能。

✓ 本研究により見出されたペプチドをカーゴ分子に応じて使い分けることで、より効率よい細胞内輸送が実現可能。

図 3. ヘリカル構造制御に基づく細胞膜高透過性ペプチドの開発

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 30 件)

- ① Rational design and synthesis of post-functionalizable peptide foldamers as helical templates, T. Misawa,* Y. Kanda, Y. Demizu*, *Bioconj. Chem.*, 28, 3029-3035 (2017). 査読有
- ② Preorganized cyclic α,α -disubstituted α -amino acids bearing functionalized side chains that act as peptide-helix inducers, H. Kobayashi, T. Misawa, K. Matsuno, Y. Demizu*, *J. Org. Chem.*, 82, 10722-10726 (2017). 査読有
- ③ Development of a peptide-based inducer of protein degradation targeting NOTCH1, N. Ohoka, T. Misawa, M. Kurihara, Y. Demizu*, M. Naito*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27, 4985-4988 (2017). 査読有
- ④ Simple and efficient knockdown of His-tagged proteins by ternary molecules consist of His-tag ligand, ubiquitin ligase ligand and cell penetrating peptide, T. Hattori, K. Okitsu, N. Yamazaki, N. Ohoka, N. Shibata, T. Misawa, M. Kurihara, Y. Demizu*, M. Naito*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27, 4478-4481 (2017). 査読有
- ⑤ Development of helix-stabilized antimicrobial peptides composed of lysine and hydrophobic α,α -disubstituted α -amino acid residues, T. Misawa, M. Imamura, Y. Ozawa, K. Haishima, M. Kurihara, Y. Kikuchi,* Y. Demizu*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27, 3950-3953 (2017). 査読有
- ⑥ Development of an ON/OFF switchable fluorescent probe targeting His tag fused proteins in living cells, K. Okitsu, T. Misawa,* T. Shoda, M. Kurihara, Y. Demizu*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27, 3417-3422 (2017). 査読有
- ⑦ Efficient synthesis of a multi-substituted diphenylmethane skeleton as a steroid mimetic, T. Misawa,* K. Tanaka, Y. Demizu, M. Kurihara*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27, 2590-2593 (2017). 査読有
- ⑧ Development of helix-stabilized cell-penetrating peptides containing cationic α,α -disubstituted amino acids as helical promoters, H. Yamashita, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, M. Naito, M. Kurihara, Y. Demizu*, *Bioorg. Med. Chem.*, 25, 1846-1851 (2017). 査読有
- ⑨ Influence of L-Leu to D-Leu replacement on the helical secondary structures of L-Leu-Aib-based dodecapeptides, Y. Demizu*, K. Okitsu, M. Doi, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, M. Kurihara*, *ChemistrySelect*, 1, 5805-5811 (2016). 査読有
- ⑩ Development of BCR-ABL degradation inducers via the conjugation of an imatinib

- derivative and a cIAP1 ligand, **Y. Demizu**,* N. Shibata, T. Hattori, N. Ohoka, H. Motoi, T. Misawa, T. Shoda, M. Naito,* M. Kurihara*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, 4865-4869 (2016). 査読有
- ⑪ Development of a cell-penetrating peptide that exhibits responsive changes in its secondary structure in the cellular environment, H. Yamashita, T. Kato, M. Oba, T. Misawa, T. Hattori, N. Ohoka, M. Tanaka, M. Naito, M. Kurihara,* **Y. Demizu***, *Sci. Rep.*, 6, 33003 (2016). 査読有
- ⑫ The side-chain hydroxy groups of a cyclic α,α -disubstituted α -amino acid promote oligopeptide helix packing in the crystalline state, **Y. Demizu**,* M. Doi, H. Yamashita, T. Misawa, M. Oba, M. Kurihara, H. Suemune, M. Tanaka, *Biopolymers (Pept. Sci.)*, 106, 757-768 (2016). 査読有
- ⑬ α -Helical structures of oligopeptides with alternating L-Leu-Aib segment, **Y. Demizu**,* K. Okitsu, H. Yamashita, M. Doi, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, M. Kurihara*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2815-2820 (2016). 査読有
- ⑭ Plasmid DNA delivery using arginine-rich cell-penetrating peptides containing unnatural amino acids, T. Kato, H. Yamashita, T. Misawa, K. Nishida, M. Kurihara, M. Tanaka, **Y. Demizu**,* M. Oba*, *Bioorg. Med. Chem.*, 24, 2681-2687 (2016). 査読有
- ⑮ Development of peptide-based nuclear receptors degradation inducer, **Y. Demizu**,* N. Ohoka, T. Nagakubo, H. Yamashita, T. Misawa, K. Okuhira, M. Naito, M. Kurihara*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, 2655-2658 (2016). 査読有
- ⑯ 1,4-Bis[(N-acetyl-L-phenylalanyl-glycyl-L-alanyl)aminomethyl]benzene, **Y. Demizu**,* K. Tsutsui, T. Misawa, M. Kurihara*, *Molbank*, doi:10.3390/M893 (2016). 査読有
- ⑰ Handedness preferences of heterochiral helical peptides containing homochiral peptide segments, **Y. Demizu**,* H. Yamashita, T. Misawa, M. Doi, M. Oba, M. Tanaka, M. Kurihara*, *Eur. J. Org. Chem.*, 840-846 (2016). 査読有
- ⑱ A helix-stabilized cell-penetrating peptide as an intracellular-delivery tool, H. Yamashita, M. Oba, T. Misawa, M. Tanaka, T. Hattori, M. Naito, M. Kurihara,* **Y. Demizu***, *ChemBioChem*, 17, 137-140 (2016). 査読有
- ⑲ Induction of proteasomal degradation of ER α and subsequent cell death in breast cancer cells, K. Okuhira, **Y. Demizu**, T. Hattori, N. Ohoka, N. Shibata, T. Nishimaki-Mogami, H. Okuda, M. Kurihara, M. Naito*, *Methods Mol. Biol.*, 1366, 549-560 (2016). 査読有
- ⑳ Topological study of the structures of heterochiral peptides with equal amounts of L-Leu and D-Leu, **Y. Demizu**,* H. Yamashita, M. Doi, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, M. Kurihara*, *J. Org. Chem.*, 80, 8597-8603 (2015). 査読有
- 21 Plasmid DNA delivery using fluorescein-labeled arginine-rich peptides, M. Oba,* **Y. Demizu**, H. Yamashita, M. Kurihara, M. Tanaka, *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 4911-4918 (2015). 査読有
- 22 Structural development of stabilized helical peptides as inhibitors of estrogen receptor (ER)-mediated transcription, **Y. Demizu**,* T. Misawa, T. Nagakubo, Y. Kanda, K. Okuhira, Y. Sekino, M. Naito, M. Kurihara*, *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 4132-4138 (2015). 査読有
- 23 A preorganized β -amino acid bearing a guanidinium side chain and its use in cell-penetrating peptides, **Y. Demizu**,* M. Oba, K. Okitsu, H. Yamashita, T. Misawa, M. Tanaka, M. Kurihara, S. H. Gellman, *Org. Biomol. Chem.*, 13, 5617-5620 (2015). 査読有
- 24 Methyl 2-[(2-aminophenyl)ethynyl]benzoate and 2-[(2-acetamidophenyl)ethynyl]benzoic acid, **Y. Demizu**,* T. Misawa, N. Yamagata, M. Doi, M. Kurihara*, *Molbank*, M854, doi:10.3390/M854 (2015). 査読有
- 25 Synthesis of a bis-cationic α,α -disubstituted amino acid (9-amino-bispidine-9-carboxylic acid) and its effects on the conformational properties of peptides, H. Yamashita, **Y. Demizu**,* T. Misawa, T. Shoda, M. Kurihara*, *Tetrahedron*, 71, 2241-2245 (2015). 査読有
- 26 Structural development of stapled short helical peptides as vitamin D receptor (VDR)-coactivator interaction inhibitors, T. Misawa, **Y. Demizu**,* M. Kawamura, N. Yamagata, M. Kurihara*, *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 1055-1061 (2015). 査読有
- 27 Effects of D-Leu residues on the helical secondary structures of L-Leu-based nonapeptides, **Y. Demizu**,* H. Yamashita, T. Misawa, M. Doi, M. Tanaka, M. Kurihara*, *Chem. Pharm. Bull.*, 63, 218-224 (2015). 査読有
- 28 Development of cell-penetrating R7 fragment-conjugated helical peptides as inhibitors of estrogen receptor-mediated transcription, T. Nagakubo, **Y. Demizu**,* Y. Kanda, T. Misawa, T. Shoda, K. Okuhira, Y. Sekino, M. Naito, M. Kurihara*, *Bioconjugate Chem.*, 25, 1921-1924 (2014).

- 査読有
- 29 短鎖ペプチドのヘリカル構造制御と機能化, **出水庸介***, 三澤隆史, 栗原正明*, *有機合成化学協会誌*, 72, 1336-1347 (2014). 査読有
- 30 Amphipathic short helix-stabilized peptides with cell-membrane penetration, H. Yamashita, **Y. Demizu***, T. Shoda, Y. Sato, M. Oba, M. Tanaka, M. Kurihara*, *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 2403-2408 (2014). 査読有

[学会発表] (計 27 件)

招待講演

- ① **出水庸介**, タンパク質の寿命を制御できる分子の開発, 生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成シンポジウム, 東京 (2018) .
- ② **出水庸介**, 核内受容体を標的とした転写活性化阻害および分解誘導ペプチドの開発, 第 48 回若手ペプチド夏の勉強会, 東京 (2016) .
- ③ **出水庸介**, 短鎖ペプチドのヘリカル構造制御と機能化, 第 51 回ペプチド討論会, 徳島 (2014) .

国内・国際学会

- ④ **出水庸介**, 三澤隆史, 栗原正明, 二次構造制御に基づくペプチド創薬研究, 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム, 富山 (2017. 11).
- ⑤ 沖津航陽, 服部隆行, 三澤隆史, 栗原正明, 内藤幹彦, **出水庸介**, His タグ融合タンパク質分解誘導分子の設計と合成, ケミカルバイオロジー第 12 回年会, 札幌 (2017. 6).
- ⑥ **出水庸介**, 三澤隆史, 山下博子, 大庭誠, 田中正一, 内藤幹彦, 栗原正明, 二次構造制御を基軸とした膜透過ペプチドの創製研究, 第 33 回メディスナルケミストリーシンポジウム, つくば (2016. 11).
- ⑦ **Demizu, Y.**, Yamashita, H., Misawa, T., Oba, M., Tanaka, M., Kurihara, M., Development of helix-stabilized cell-penetrating peptides as an intracellular delivery tool, *34th European Peptide Symposium & 8th International Peptide Symposium*, Germany (2016.9).
- ⑧ **出水庸介**, 沖津航陽, 服部隆行, 三澤隆史, 内藤幹彦, 栗原正明, His タグ融合タンパク質分解誘導分子の開発, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 静岡 (2016. 11).
- ⑨ **出水庸介**, 小林寛幸, 山下博子, 三澤隆史, 大庭誠, 田中正一, 松野研司, 栗原正明, 側鎖にグアニジノ基を有するプロリン誘導体の合成と細胞膜透過性ペプチドへの応用, 第 46 回複素環化学討論会, 金沢 (2016. 9).
- ⑩ **出水庸介**, 核内受容体を標的とした転写活性化阻害および分解誘導ペプチドの

開発, 第 48 回若手ペプチド夏の勉強会, 東京 (2016.8) .

- ⑪ **出水庸介**, 山下博子, 加藤巧馬, 大岡伸通, 三澤隆史, 服部隆行, 田中正一, 内藤幹彦, 大庭誠, 栗原正明, ペプチド二次構造制御に基づく細胞膜高透過性ペプチドの創製, ケミカルバイオロジー第 11 回年会 (2016. 6).
- ⑫ **出水庸介**, 山下博子, 三澤隆史, 大庭誠, 田中正一, 栗原正明, ペプチド二次構造制御に基づく細胞膜高透過性ペプチドの開発, 第 14 回次世代を担う有機化学シンポジウム (2016. 5).
- ⑬ **出水庸介**, 大岡伸通, 三澤隆史, 内藤幹彦, 栗原正明, エストロゲン受容体分解誘導ペプチドの創製, 日本薬学会第 136 回年会 (2016. 3).
- ⑭ **Demizu, Y.**, Misawa, T., Kurihara, M., Development of stabilized helical peptides and their functionalization, *13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry*, Kyoto (2015.11).
- ⑮ **出水庸介**, 山下博子, 三澤隆史, 大庭誠, 田中正一, 栗原正明, グアニジノ基を有する環状アミノ酸の合成と細胞膜透過性ペプチドへの応用, 第 45 回複素環化学討論会 (2015. 11).
- ⑯ **出水庸介**, 三澤隆史, 諫田泰成, 大岡伸通, 関野祐子, 内藤幹彦, 栗原正明, エストロゲン受容体を標的とした転写活性化阻害および分解誘導ペプチドの創製, 第 33 回メディスナルケミストリーシンポジウム (2015. 11).
- ⑰ **出水庸介**, 三澤隆史, 諫田泰成, 大岡伸通, 関野祐子, 内藤幹彦, 栗原正明, Development of helical peptide as inhibitors of estrogen receptor-mediated transcription, 第 52 回ペプチド討論会 (2015. 11).
- ⑱ **Demizu, Y.**, Misawa, T., Kanda, Y., Sekino, Y., Kurihara, M., Development of cell-penetrating fragment conjugated helical peptides as inhibitors of estrogen receptor-mediated transcription, *The 11th Australian Peptide Conference 2015*, Australia (2015.10).
- ⑲ **出水庸介**, 三澤隆史, 内山奈穂子, 花尻瑠理, 袴塚高志, 栗原正明, コンピュータシミュレーションによる合成カンナビノイドの CB1 受容体への結合様式解析, 第 59 回日本薬学会関東支部大会 (2015. 9).
- ⑳ **出水庸介**, 三澤隆史, 長久保貴哉, 諫田泰成, 奥平桂一郎, 関野祐子, 内藤幹彦, 栗原正明, エストロゲン受容体転写活性化阻害能を有するヘリカルペプチドの開発, ケミカルバイオロジー第 10 回年会 (2015. 6).
- 21 **出水庸介**, 長久保貴哉, 三澤隆史, 諫田

- 泰成, 奥平桂一郎, 関野祐子, 内藤幹彦, 栗原正明, エストロゲン受容体転写活性化阻害ペプチドの創製, 日本薬学会第135回年会 (2015. 3).
- 22 **出水庸介**, 長久保貴哉, 三澤隆史, 佐藤由紀子, 諫田泰成, 奥平桂一郎, 関野祐子, 内藤幹彦, 栗原正明, エストロゲン受容体転写阻害ペプチドの開発, 第40回反応と合成の進歩シンポジウム (2014. 11).
- 23 **出水庸介**, 短鎖ペプチドのヘリカル構造制御と機能化, 第51回ペプチド討論会, 徳島 (2014. 10).
- 24 **出水庸介**, 三澤隆史, 内山奈穂子, 花尻瑠理, 袴塚高志, 栗原正明, 合成カンナビノイドのCB1受容体に対する結合様式解析に関する研究, 第58回日本薬学会関東支部大会 (2014. 10).
- 25 **Demizu, Y.**, Misawa, T., Yamashita, H., Doi, M., Sato, Y., Tanaka, M., Kurihara, M., Conformations of LD-peptides containing equal amounts of L-amino acids, D-amino acids, and achiral α,α -disubstitued amino acids, *33rd European Peptide Symposium*, Sophia (2014.9).
- 26 **出水庸介**, 三澤隆史, 山崎徳和, 佐藤由紀子, 大庭誠, 田中正一, 栗原正明, 細胞膜高透過性Tatペプチドミミックの開発, 第30回日本DDS学会学術集会 (2014. 7).
- 27 **出水庸介**, 三澤隆史, 山崎徳和, 山下博子, 佐藤由紀子, 大庭誠, 田中正一, 栗原正明, ヘリカル構造制御に基づく細胞膜高透過性ペプチドの創製, ケミカルバイオロジー第9回年会 (2014. 6).

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 構築物, 及び, カーゴ分子を細胞内に輸送する方法

発明者: **出水庸介**, 三澤隆史, 大岡伸通, 内藤幹彦

権利者: HS財団

種類:

番号: 特願 2018000461

出願年月日: 平成30年1月5日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計1件)

名称: 細胞膜透過性を有するペプチド, 構築物, 及び, カーゴ分子を細胞内に輸送する方法

発明者: **出水庸介**, 栗原正明, 三澤隆史

権利者: HS財団

種類:

番号: 特開 2017137256

取得年月日: 平成29年8月10日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者 出水 庸介 (DEMIZU YOSUKE)
(国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・部長)

研究者番号: 90389180

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()