

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06405

研究課題名(和文)天然PKCリガンドによる化学コミュニケーションの統合的理解と医薬品シーズの開発

研究課題名(英文)Unified comprehension of chemical communication by natural PKC ligands and development of new medicinal seeds

研究代表者

入江 一浩(Irie, Kazuhiro)

京都大学・農学研究科・教授

研究者番号：00168535

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 71,500,000円

研究成果の概要(和文)：細胞内情報伝達の鍵酵素であるプロテインキナーゼC(PKC)は、がん、アルツハイマー病、HIV感染症などの難治性疾患の治療薬の標的の一つである。天然のPKCリガンドの論理的な単純化によって得られた10-Me-Aplog-1が、PKCならびにの活性化により、難治性疾患の治療薬リードになりうることを明らかにした。同時に10-Me-Aplog-1の更なる構造変換によりPKCアイソザイム選択的リガンドの開発への道を拓いた。一方、機械学習によるスクリーニングによって同定された海綿由来のアロタケタル類の単純化アナログの一つが、アイソザイム選択的リガンドのリード化合物として有望であることを見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究代表者らが開発した10-Me-Aplog-1のPKCアイソザイムを介した化学シグナルを理解するとともに、本化合物が、がん、アルツハイマー病、HIV感染症などの難治性疾患に対する治療薬リードになりうることを明らかにした。複雑な天然物を適切に単純化することにより、必要な活性のみを抽出した新規医薬品シーズを得るといふ新しい方法論を提示できた。さらに機械学習により新規PKCリガンドとしてアロタケタル類を同定し、ドッキングシミュレーションにより設計・合成した複数の化合物の中から、PKCアイソザイム選択性を有する新規リガンドを開発できた点も、新薬の効率的な開発に繋がる意義のある研究と考えている。

研究成果の概要(英文)：Protein kinase (PKC) isozymes involved in cell surface signal transduction are one of the targets of intractable diseases such as cancer, Alzheimer's disease, and HIV infection. 10-Me-Aplog-1, the simplified analog of proinflammatory aplysiatoxin, is a potent PKC ligand with little tumor-promoting and proinflammatory activities. We showed that 10-Me-Aplog-1 becomes a promising medicinal lead for the above-mentioned intractable diseases through activation of PKC and . In addition, its further structural modification paved the way for development of PKC isozyme-selective ligands. On the other hand, new PKC ligands were searched by machine-learning, and the alotaketals isolated from marine sponge were identified as new PKC ligand candidates. Their simplified analogs designed by the docking simulation against PKC -C1B were synthesized to be assayed for PKC isozyme surrogate binding. One of the ligands exhibited a higher affinity for PKC -C1A than for PKC -C1B.

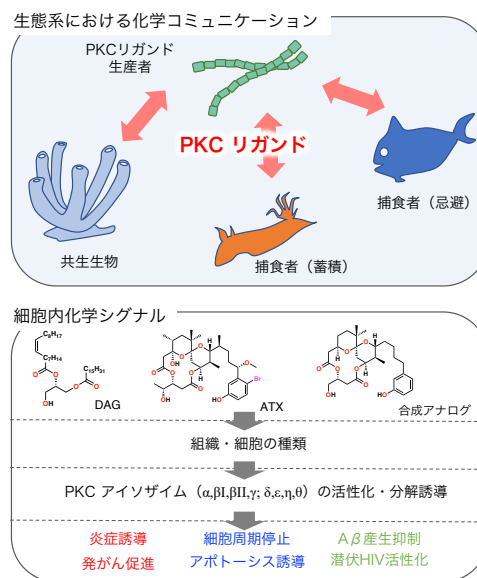
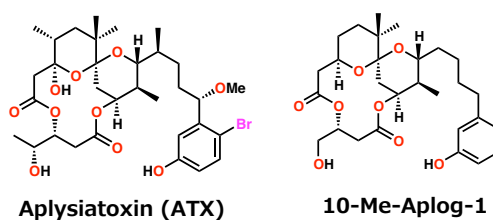
研究分野：天然物有機化学、生物有機化学

キーワード：プロテインキナーゼC 発がんプロモーター ホルボールエステル アプリシアトキシン 機械学習  
アロタケタル HIV アルツハイマー病

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

プロテインキナーゼ C (PKC) は、細胞内情報伝達の要に位置するリン酸化酵素であることから、がん、アルツハイマー病、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症などの難治性疾患の治療薬の標的酵素として注目されている。内因性セカンドメッセンジャーであるジアシルグリセロールや、ホルボールエステルなどの天然 PKC リガンドによって活性化される PKC アイソザイムには 8 種類が知られており、それらは conventional PKC ( $\alpha$ ,  $\beta$ I,  $\beta$ II,  $\gamma$ ) および novel PKC ( $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ ,  $\theta$ ) に分類される。それぞれのアイソザイムが細胞内情報伝達に引き続く各種遺伝子発現において果たしている役割は大きく異なることから (Mochly-Rosen, D. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 937), PKC リガンドを医薬品として応用するためには、顕著なアイソザイム選択性を示す化合物の開発が急務の課題となっている。また、動物・植物・微生物が生産する天然 PKC リガンドは生産者と捕食者あるいは共生生物との間の生物間化学コミュニケーションを担っているが、このコミュニケーションにおける各 PKC アイソザイムの役割について統合的な理解は得られておらず、アイソザイム選択的リガンドは PKC を介した化学コミュニケーションの解明に資するものと期待される。



これまで、PKC による細胞内リン酸化シグナルの多くは、がん化を促進するものと捉えられてきたため、天然 PKC リガンドの医薬品としての応用はあまり検討されてこなかった。しかしながら最近、ヒトのがん細胞における PKC アイソザイムの変異の多くは、PKC のリン酸化能を消失させるものであることが明らかになった (Antal, C. E. *et al.*, *Cell* **2015**, *160*, 489)。このことは、PKC の活性化をアイソザイムレベルで制御できれば、医薬品としての応用が十分可能であることを示唆している。

海外の複数の研究グループが、医薬品シードの創出を目指して、発がん促進活性ならびに炎症性を示さない PKC リガンドである bryostatin-1 (bryo-1) の構造単純化アナログの開発を報告している一方、本研究代表者らは、bryo-1 の骨格に固執するのではなく、強力な天然 PKC リガンドである ATX の骨格を利用して、合成の容易な bryo-1 様の活性を示す新規 PKC リガンドの開発を試みた (Nakagawa, Y. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7573)。さらに本研究代表者らの長年の構造活性相関研究に基づき、論理的に ATX の構造を単純化するとともに、系統的な置換基導入によって構造最適化を行うことにより、発がん促進活性を示さず、ATX に匹敵するがん細胞増殖抑制活性を示す 10-Me-Aplog-1 を開発した (Kikumori, M. *et al.*, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5614)。合成経路の最適化により、10-Me-Aplog-1 の数百 mg スケールの供給にも成功している (Kikumori, M. *et al.*, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9776)。

## 2. 研究の目的

本研究では、10-Me-Aplog-1 の各種 PKC アイソザイムを介した化学シグナルを、様々ながん細胞株において詳細に解析することにより、抗がん剤シードを開発する上で基礎となる情報を得る。同時に、PKC シグナリングの関与する他の難治性疾患 (アルツハイマー病ならびに HIV 感染症) の治療薬シードとしての可能性を検討する。続いて本知見に基づき、10-Me-Aplog-1 の更

なる構造活性相関研究を行い、特定の PKC アイソザイムに対する選択性を高めた抗がん剤シードを設計・合成する。

一方で、A03 班の榊原康文教授（慶應大理工）ならびに齋藤 裕博士（産総研）と連携して、AI を利用した機械学習によるバーチャルスクリーニングを行い、新規骨格を有する PKC リガンドの候補を絞り込む。次に、PKC とのドッキングシミュレーションにより、それらの中で有望な化合物を全合成し、PKC リガンドであることを実証するとともに、アイソザイム選択性を示すリガンドを設計する。これらの研究を通じて、本領域の目的である「化学コミュニケーションの統合的理解」に貢献する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 10-Me-Aplog-1 のがん細胞増殖抑制機構の解析

10-Me-Aplog-1 に対する感受性の高いがん細胞株において、各 PKC アイソザイムの発現量の Simple Western™ を用いた定量、ならびに siRNA を用いたノックダウンにより、10-Me-Aplog-1 のがん細胞増殖抑制に関わる PKC アイソザイムを同定する。

#### (2) 10-Me-Aplog-1 の抗アルツハイマー病薬シードとしての検討

ラット初代大脳皮質細胞およびヒト iPS 由来神経細胞に対するアミロイド  $\beta$ 42 の毒性が、10-Me-Aplog-1 処理によって緩和されるかどうかを調べる。

#### (3) 10-Me-Aplog-1 の HIV 根絶のための薬剤としての検討

HIV 潜伏感染細胞株を用いて、10-Me-Aplog-1 処理による HIV の再活性化と炎症性サイトカインの産生を調べる。また、炎症性サイトカインの産生を抑制する化合物をスクリーニングする。

#### (4) 10-Me-Aplog-1 の構造最適化

天然の PKC リガンドの一つである phobol 13-acetate との X 線共結晶構造のデータが唯一入手可能な PKC $\delta$ -C1B ドメインとのドッキングシミュレーションに基づき、側鎖構造の系統的な改変ならびにスピロケタール部分の単純化を行い、合成段階の削減、炎症性の低下、アイソザイム選択性の観点から構造最適化を行う。

#### (5) 新規骨格を有する PKC リガンドの探索とその単純化アナログの設計

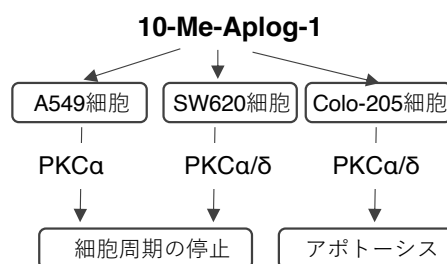
ラベル付け（活性あり or なし）された既存の PKC リガンド約 1,200 分子の平面構造をデータセットとして、機械学習モデルに学習させ、二値分類器を構築する。この分類器を使って約 1 億個の化合物データベース PubChem からのスクリーニングを行い、得られた結果から有望な PKC リガンド候補化合物を絞り込む。単純化アナログの設計は、PKC $\delta$ -C1B ドメインとのドッキングシミュレーションに基づいて行う。

### 4. 研究成果

#### (1) 10-Me-Aplog-1 のがん細胞増殖抑制機構の解析<sup>1)</sup>

10-Me-Aplog-1 のがん細胞増殖抑制機構に関わる PKC アイソザイムが、PKC $\alpha$  および  $\delta$  であることを、Aplog 類に感受性の高い 3 種の細胞株 (A549, SW620, Colo-205) において明らかにした [A01 班の井本正哉教授（慶應大理工）との共同研究]。10-Me-Aplog-1 は、A549（肺がん）および SW620（大腸がん）では細胞周期の進行を阻害したのに対して、Colo-205（大腸がん）

ではアポトーシスを誘導した。加えて、10-Me-Aplog-1 のがん細胞増殖抑制活性が A549 細胞では主に PKC $\alpha$  に依存しているのに対して、SW620 および Colo-205 では PKC $\alpha$  と  $\delta$  の両方が関与していることを明らかにした。この作用機序は発がん促進性の PKC リガンド (debromoaplysiatoxin, 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate) と酷似しており、10-Me-Aplog-1 に炎症性などの好ましくない作用がほとんどみられない理由に興味もたれる。一方で、Aplog 類に感受性が低い 6 細胞株においても PKC $\alpha$  および  $\delta$  が感受性株と同程度に発現していたことから、PKC の下流のシグナル伝達の違いを詳細に解析する必要がある。



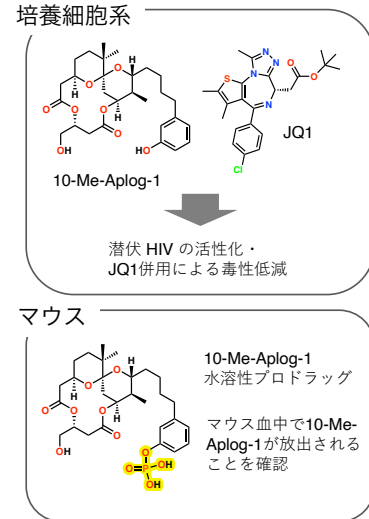
## (2) 10-Me-Aplog-1 の抗アルツハイマー病薬シードとしての検討<sup>2)</sup>

ラット初代大脳皮質細胞ならびにヒト iPS 細胞より作製した神経細胞におけるアミロイド  $\beta$ 42 (A $\beta$ 42) の産生と毒性オリゴマー化に及ぼす 10-Me-Aplog-1 の効果を調べた [井上治久教授 (京大 iPS 研) ならびに久米利明教授 (富山大薬) との共同研究]. その結果, 10-Me-Aplog-1 は, A $\beta$ 42 の産生と毒性オリゴマーの形成を抑制することが明らかになった.

## (3) 10-Me-Aplog-1 の HIV 根絶のための薬剤としての検討<sup>3)</sup>

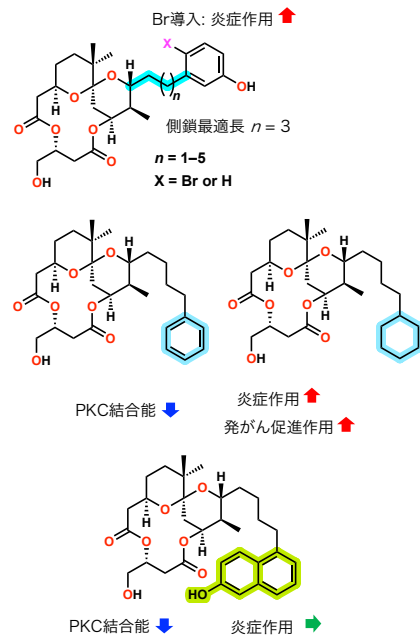
HIV 感染を根治するための戦略として, ゲノムに潜伏した HIV を再活性化し, 抗ウイルス剤や免疫クリアランス等によって排除するという “Shock & Kill 療法” が注目されている. 10-Me-Aplog-1 の HIV 活性化能を, 明里宏文教授 (京大ウイルス研) と共同で調べたところ, プロモドメインの阻害物質である JQ1 を併用することによって, リンパ球に対する細胞毒性を軽減するとともに, HIV の活性化を増強できることが明らかになった. これより, 10-Me-Aplog-1 は shock & kill 療法に使える新しい latency reversing agent になることが判明した.

そこで, カニクイザルを用いた *in vivo* での治療実験への展開を目的として, 10-Me-Aplog-1 の側鎖のフェノール性水酸基にリン酸基を結合させた親水性アナログを合成した. 本アナログをマウスに静脈注射したところ, 10-Me-Aplog-1 が主な代謝物として血中に検出された. これより, 10-Me-Aplog-1 のリン酸化体はプロドラッグになりうるということが判明した.

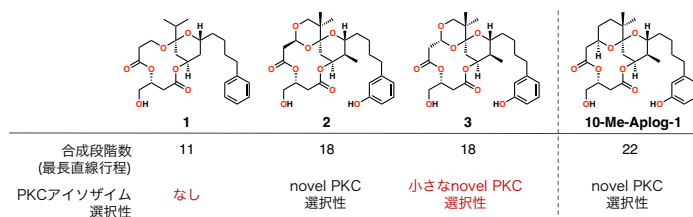


## (4) 10-Me-Aplog-1 の構造最適化<sup>4-8)</sup>

10-Me-Aplog-1 のフェノール環をもつ側鎖構造は, PKC との結合において重要な役割を果たしている. そこで側鎖長を系統的に変えた誘導体4種ならびにフェノール環への臭素原子の導入を行った結果, 最適な側鎖長が 10-Me-Aplog-1 と同じであること, また分子疎水性を増強する手段としての臭素原子の導入は好ましくない作用 (炎症作用) をもたらすことが判明した<sup>4)</sup>. 分子動力学シミュレーションから得られた MM-PBSA 結合自由エネルギーと Lomize らの方法による予測膜移行自由エネルギーを組み合わせることで, 実験値と比較的良好な相関を示す, 誘導体と PKC $\delta$ -C1B ドメインの結合自由エネルギーを得ることができた. また, 10-Me-Aplog-1 の側鎖のフェノール環を還元し, ベンゼン環あるいはシクロヘキサン環に変換した<sup>5)</sup>. 興味深いことに, これらの誘導体の PKC アイソザイムに対する結合能は数倍から 10 倍程度弱くなった一方で, 炎症作用が認められ, 特にシクロヘキサン環に変換した誘導体は, マウスを用いた発がん2段階試験においても有意な発がん促進活性を示した. 以上の結果より, Aplog-1 の側鎖構造は, 好ましくない作用の軽減という観点から既に最適化されていることが明らかになった. さらに, 側鎖のフェノール環の PKC との CH/ $\pi$  相互作用を増強する目的で, フェノール環をナフトール環に変換した誘導体も合成した<sup>6)</sup>. その結果, このような構造変換は適切に最適化できれば, 医薬品シーズとしての展開に有効であることが判明した.



一方で 10-Me-Aplog-1 の更なる構造単純化を目指し, スピロ環構造の切断あるいは炭素原子の酸素原子への置換により分子骨格を改変したアナログ (1 ~ 3) を設計し

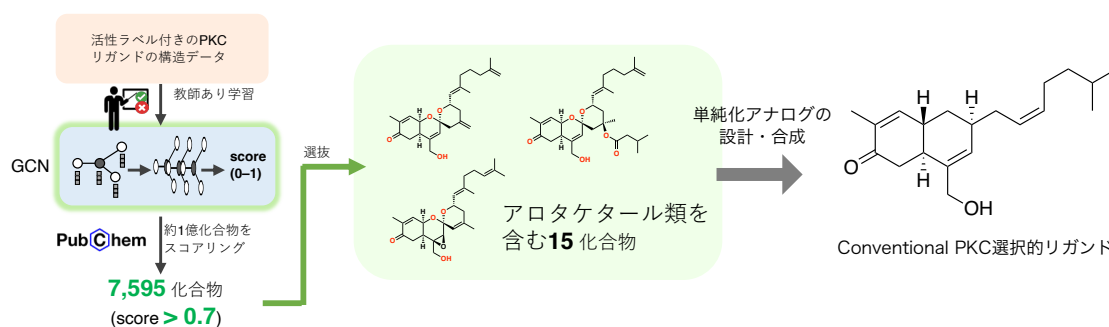


た. 化合物 **1**<sup>7)</sup> ならびに **2**<sup>8)</sup> (および **3**) の合成はそれぞれ最長直線工程数 11 と 18 で達成し, 10-Me-Aplog-1 の最長直線工程数 22 から大幅に短縮することに成功した. 10-Me-Aplog-1 の C-4 位および 5 位のメチレン基を除去した **1** は, 対応する親化合物 18-deoxy-aplog-1 と比較して novel PKC への結合能が 5~10 倍低下したが, conventional PKC に対しては親化合物に匹敵する結合能を示した. また, 4 位の炭素原子を酸素原子で置換したアセタール型アナログ (**2** および **3**) の PKC 結合能は, 10-Me-Aplog-1 の novel PKC 結合能と比べて 10 倍以上弱かったが, 10-Me-Aplog-1 で見られる novel PKC 結合選択性が特に 3-*epi* 体 (**3**) で低下していた. これらの結果は 3 位および 4 位付近の配座が novel PKC への結合に重要であることを示唆している. 本知見は, 細胞内化学コミュニケーションを探るための PKC アイソザイム選択的ナリガンドを開発する上で有用である.

#### (5) 新規骨格を有する PKC リガンドの探索とその単純化アナログの設計<sup>9)</sup>

A03 班の榊原グループと共同で, 機械学習を利用した新規 PKC リガンドの探索と実験的検証を行った. ラベル付け (活性あり or なし) された PKC リガンド約 1200 分子の平面構造をデータセットとして, 機械学習モデルに学習させ, 二値分類器を構築した. この分類器を使って化合物データベース PubChem からのスクリーニングを行い, 得られた結果から有望な PKC リガンド候補化合物を絞り込んだ. その中で植物内生菌が産生するマクラマイシン (富山県立大学・五十嵐康弘教授, 大阪大学・木谷茂博士より供与: Igarashi, Y. *et al.*, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 670) が, PKC アイソザイム C1 ドメインに結合することを実証した ( $K_i$  for PKC $\alpha$ -C1A: 12.8  $\mu$ M,  $K_i$  for PKC $\delta$ -C1B: 50  $\mu$ M). また, 候補化合物には海綿由来のアロタケタール類が複数含まれていた. ごく最近それらの類縁体の一つであるアロタケタール C が, PKC を介した HIV 再活性化能を示すことが報告されていたが (Wang, M. *et al.*, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11324), PKC に対する結合能は不明であった.

そこでアロタケタール類の単純化アナログを, PKC $\delta$ -C1B ドメインとのドッキングシミュレーションに基づいて数種類設計・合成したところ, これらのうちいくつかの化合物は, PKC アイソザイム C1 ドメインに結合することが明らかになった. 特に, 母核構造の縮環部が非天然型であるトランス体アナログ (下記) が, conventional PKC アイソザイムに対して選択的に結合したことは興味深く ( $K_i$  for PKC $\alpha$ -C1A: 62 nM,  $K_i$  for PKC $\delta$ -C1B: 460 nM), アイソザイム選択的ナリガンドの設計につながるものである.



#### (引用文献)

- 1) Hanaki, Y. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2018**, *495*, 438–445.
- 2) Murakami, K. *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1179.
- 3) Washizaki, A. *et al.*, *Viruses* **2021**, *13*, 2037.
- 4) Gonda, A. *et al.*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2021**, *85*, 168–180.
- 5) Hanaki, Y. *et al.*, *Molecules* **2017**, *22*, 631.
- 6) Kobayashi, T. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127657.
- 7) Ashida, Y. *et al.*, *Heterocycles* **2019**, *99*, 942–957.
- 8) Hayakawa, K. *et al.*, *Heterocycles* **2018**, *97*, 478–492.
- 9) Maki, J. *et al.*, *Chem. Commun.* **2022**, in press. DOI: 10.1039/D2CC01759H.



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suzuki Yoshiyuki, Moritoki Keiichi, Kajiwara Mizuki, Yanagita Ryo C., Kawanami Yasuhiro, Hanaki Yusuke, Irie Kazuhiro	4. 巻 86
2. 論文標題 Design, synthesis, and biological activity of a synthetically accessible analog of aplysiatoxin with an (R)-(-)-carvone-based conformation-controlling unit	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbac084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Maki Jumpei, Oshimura Asami, Tsukano Chihiro, Yanagita Ryo C., Saito Yutaka, Sakakibara Yasubumi, Irie Kazuhiro	4. 巻 58
2. 論文標題 AI and computational chemistry-accelerated development of an alotaketal analogue with conventional PKC selectivity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2CC01759H	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yanagita Ryo C., Otani Mao, Hatanaka Satoshi, Nishi Hiroto, Miyake Shota, Hanaki Yusuke, Sato Masashi, Kawanami Yasuhiro, Irie Kazuhiro	4. 巻 1260
2. 論文標題 Analysis of binding mode of vibsanin A with protein kinase C C1 domains: An experimental and molecular dynamics simulation study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Structure	6. 最初と最後の頁 132866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molstruc.2022.132866	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Washizaki Ayaka, Murata Megumi, Seki Yohei, Kikumori Masayuki, Tang Yinpu, Tan Weikeat, Wardani Nadita P., Irie Kazuhiro, Akari Hirofumi	4. 巻 13
2. 論文標題 The Novel PKC Activator 10-Methyl-Aplog-1 Combined with JQ1 Induced Strong and Synergistic HIV Reactivation with Tolerable Global T Cell Activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 2037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13102037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Takumi, Yanagita Ryo C., Irie Kazuhiro	4. 巻 30
2. 論文標題 Synthesis and biological activities of simplified aplysiatoxin analogs focused on the CH/ interaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2020.127657	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Gonda Atsuko, Takada Koji, Yanagita Ryo C, Dan Shingo, Irie Kazuhiro	4. 巻 85
2. 論文標題 Effects of side chain length of 10-methyl-aplog-1, a simplified analog of debromoaplysiatoxin, on PKC binding, anti-proliferative, and pro-inflammatory activities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 168 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbaa024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Irie Kazuhiro	4. 巻 84
2. 論文標題 New diagnostic method for Alzheimer's disease based on the toxic conformation theory of amyloid	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1667222	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Kazuma, Yoshimura Mayuko, Nakagawa Shota, Kume Toshiaki, Kondo Takayuki, Inoue Haruhisa, Irie Kazuhiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Evaluation of Toxic Amyloid 42 Oligomers in Rat Primary Cerebral Cortex Cells and Human iPS- derived Neurons Treated with 10-Me-Aplog-1, a New PKC Activator	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21041179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ashida Yoshiki, Yanagita Ryo C., Kawanami Yasuhiro, Okamura Mutsumi, Dan Shingo, Irie Kazuhiro	4. 巻 99
2. 論文標題 Synthesis, Conformation, and Biological Activities of a Des-A-Ring Analog of 18-Deoxy-Aplog-1, a Simplified Analog of Debromoaplysiatoxin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 942 ~ 957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)60	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanaki Yusuke, Shikata Yuki, Kikumori Masayuki, Hotta Natsuki, Imoto Masaya, Irie Kazuhiro	4. 巻 495
2. 論文標題 Identification of protein kinase C isozymes involved in the anti-proliferative and pro-apoptotic activities of 10-Methyl-aplog-1, a simplified analog of debromoaplysiatoxin, in several cancer cell lines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 438 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.11.052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayakawa Koutaro, Hanaki Yusuke, Tokuda Harukuni, Yanagita Ryo C., Nakagawa Yu, Okamura Mutsumi, Dan Shingo, Irie Kazuhiro	4. 巻 97
2. 論文標題 Synthesis and Biological Activities of Acetal Analogs at Position 3 of 10-Methyl-Aplog-1, a Potential Anti-Cancer Lead Derived from Debromoaplysiatoxin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 478 ~ 492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)37	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計34件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 鈴木芳幸、守時恵一、梶原瑞生、柳田 亮、川浪康弘、花木祐輔、入江一浩
2. 発表標題 (-)-Carvoneを用いるAplysiatoxin単純化アナログの合成と活性評価
3. 学会等名 2022年度日本農芸化学会大会（京都）オンライン開催
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 関戸智紀、山本剛史、柳田 亮、花木祐輔、川浪康弘、入江一浩
2. 発表標題 B環を除去したAplysiatoxin単純化アナログの合成と生物活性
3. 学会等名 2022年度日本農芸化学会大会（京都）オンライン開催
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥田創元、塚野千尋、柳田 亮、入江一浩
2. 発表標題 アロタケタール類のシスピラン環型単純化アナログの合成とPKC結合活性
3. 学会等名 2022年度日本農芸化学会大会（京都）オンライン開催
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 眞木準平、押村亜沙美、塚野千尋、柳田 亮、入江一浩
2. 発表標題 アロタケタール類のトランスデカリン型単純化アナログの合成とPKC結合活性
3. 学会等名 2022年度日本農芸化学会大会（京都）オンライン開催
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Murakami Kazuma, Yoshimura Mayuko, Nakagawa Shota, Kume Toshiaki, Kondo Takayuki, Inoue Haruhisa, Irie Kazuhiro
2. 発表標題 Suppression of toxic amyloid $\beta$ 42 oligomers in rat primary cerebral cortex cells and human iPS-derived neurons treated with 10-Me-Aplog-1, a new PKC activator
3. 学会等名 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021) virtual (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yanagita Ryo C., Ashida Yoshiki, Kawanami Yasuhiro, Okamoto Mutsumi, Dan Shingo, Irie Kazuhiro
2. 発表標題 Synthesis and biological activities of des-A-ring analog of 18-deoxy-aplog-1, a simplified analog of debromoaplysiatoxin
3. 学会等名 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021) virtual (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Irie Kazuhiro, Tsukano Chihiro, Maki Jumpei, Oshimura Asami, Okuda Sogen, Gonda Atsuko, Yanaigita Ryo, C., Saito Yutaka, Sakakibara Yasubumi
2. 発表標題 Development of new protein kinase C ligands using a machine learning model
3. 学会等名 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021) virtual (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本剛資、柳田 亮、川浪康弘、入江一浩
2. 発表標題 B環を除去したAplysiatoxin単純化アナログの合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部第58回講演会 (オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳田 亮、小林巧美、権田敦子、高田晃児、入江一浩
2. 発表標題 CH/ 相互作用に着目したAplysiatoxin単純化アナログの分子動力学解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会 (オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林巧実、入江一浩
2. 発表標題 CH/ 相互作用に着目したaplysiatoxin単純化アナログの合成と生物活性
3. 学会等名 2020年度日本農芸化学会大会（九州大学、福岡市）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 権田敦子、高田晃児、入江一浩
2. 発表標題 Debromoaplysiatoxin単純化アナログ・10-Me-Aplog-1の側鎖長の最適化
3. 学会等名 2020年度日本農芸化学会大会（九州大学、福岡市）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷺崎彩夏、村田めぐみ、関 洋平、Yin Pui Tang、Tan Wei Keat、入江一浩、明里宏文
2. 発表標題 PKC活性化剤とBET阻害剤の併用によるHIV再活性化能及び毒性への効果
3. 学会等名 第33回 日本エイズ学会学術集会・総会（熊本城ホール、熊本市）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入江一浩
2. 発表標題 アミロイド の毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病の予防戦略
3. 学会等名 日本農芸化学会関西・中部支部2019年度合同神戸大会（神戸大学、神戸市）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入江一浩
2. 発表標題 アミロイド の毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病の予防戦略
3. 学会等名 日本農芸化学会東北支部2019年度大会（弘前大学、弘前市）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入江一浩
2. 発表標題 新規PKCリガンドの開発とHIVのShock & Kill療法への応用
3. 学会等名 新学術領域研究（化学コミュニ）第6回公開シンポジウム（慶應義塾大学、横浜市）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ashida Yoshiki, Yanagita Ryo C., Kawanami Yasuhiro, Okamura Mutsumi, Dan Shingo, Irie Kazuhiro
2. 発表標題 Synthesis, conformation, and biological activities of a des-A-ring analog of 18-deoxy-aplog-1, a simplified analog of debromoaplysiatoxin
3. 学会等名 新学術領域研究「化学コミュニケーションのフロンティア」第1回国際シンポジウム（一橋大学一橋講堂、東京）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshimura Mayuko, Murakami Kazuma, Kume Toshiaki, Irie Kazuhiro
2. 発表標題 Evaluation system of amyloid beta precursor protein processing in rat primary cortical neurons treated with PKC activators
3. 学会等名 新学術領域研究「化学コミュニケーションのフロンティア」第1回国際シンポジウム（一橋大学一橋講堂、東京）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳田 亮、芦田能基、川浪康弘、旦 慎吾、岡村睦美、入江一浩
2. 発表標題 スピロ環を簡略化したアプリシアトキシン単純化アナログの合成，配座，および生物活性
3. 学会等名 2018年度先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会（琵琶湖ホテル、大津市）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 押村壘沙美、早川皓太郎、花木祐輔、柳田 亮、入江一浩
2. 発表標題 スピロ環をもたないlaplysiatoxin単純化アナログの合成とPKCアイソザイム結合活性
3. 学会等名 2019年度日本農芸化学会大会（東京農大、東京）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳田 亮、植松紗和子、西 皓冬、川浪康弘、入江一浩
2. 発表標題 サンゴジュの花芽に含まれるピブサニン類の分析と生物活性評価
3. 学会等名 2019年度日本農芸化学会大会（東京農大、東京）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入江一浩
2. 発表標題 アミロイド の毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病の予防戦略
3. 学会等名 2019年度日本農芸化学会大会（東京農大、東京）日本農芸化学会賞受賞講演（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鷲崎彩夏、村田めぐみ、関 洋平、Yin Pui Tang、寒川裕之、Tan Wei Keat、入江一浩、明里宏文
2. 発表標題 新規PKC活性化剤10-Methyl-Aplog-1とJQ1の併用はLatency Reversing Agentとして理想的な活性を示す
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会・総会（大阪国際会議場・大阪市中央公会堂、大阪市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Washizaki Ayaka、Murata Megumi、Seki Yohei、Yin Pui Tang、Kangawa Hiroyuki、Tan Wei Keat、Irie Kazuhiro、Akari Hirofumi
2. 発表標題 A Novel PKC activator 10-methyl-aplog-1 in combination with JQ1 showed high potency as LRA for shock and kill therapy
3. 学会等名 36th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS (Bell Harbor International Conference Center, Washington, USA) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早川皓太郎、花木祐輔、徳田春邦、柳田 亮、中川 優、入江一浩
2. 発表標題 抗腫瘍性Aplysiatoxin単純化アナログ・10-Me-Aplog-1のアセタール型アナログの合成と生物活性
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会（久留米シティープラザ、福岡県久留米市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植松紗和子、柳田 亮、三宅翔太、川浪康弘、入江一浩
2. 発表標題 サンゴジュに含まれるピプサニン類のプロテインキナーゼC結合活性の評価と結合様式の予測
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度中四国支部大会（島根大学松江キャンパス、松江市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 入江一浩
2. 発表標題 アブリシアトキシン単純化アナログのがん細胞増殖抑制活性
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会2017（琵琶湖ホテル、大津市）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 入江一浩
2. 発表標題 アブリシアトキシン単純化アナログ・10-Me-Aplog-1の構造最適化とがん細胞増殖抑制に関わるPKCアイソザイムの同定
3. 学会等名 新学術領域研究「化学コミュニケーションのフロンティア」第2回公開シンポジウム（益川ホール、京都市）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花木祐輔、四方雄貴、菊森将之、堀田夏紀、井本正哉、入江一浩
2. 発表標題 Aplysiatoxin 単純化アナログ・10-Methyl-aplog-1のがん細胞増殖抑制に関わるPKCアイソザイムの同定
3. 学会等名 2018年度日本農芸化学会大会（名城大学、名古屋市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早川皓太郎、花木祐輔、徳田春邦、柳田 亮、中川 優、入江一浩
2. 発表標題 アブリシアトキシン単純化アナログ・10-Me-Aplog-1の3位アセタール型アナログの合成
3. 学会等名 2018年度日本農芸化学会大会（名城大学、名古屋市）
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 高田晃児、花木祐輔、菊森将之、徳田春邦、柳田 亮、入江一浩
2. 発表標題 アブリシアトキシン単純化アナログ・10-Me-aplog-1の側鎖誘導体の合成と活性
3. 学会等名 2018年度日本農芸化学会大会（名城大学、名古屋市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芦田能基、柳田 亮、川浪康弘、入江一浩
2. 発表標題 スピロ環をもたないアブリシアトキシン単純化アナログの合成、配座、および活性
3. 学会等名 2018年度日本農芸化学会大会（名城大学、名古屋市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Washizaki Ayaka, Murata Megumi, Seki Yohei, TangYin Pui , Irie Kazuhiro, Akari Hirofumi
2. 発表標題 A Novel PKC activator, 10-methyl-aplog-1, induces HIV-1 efficiently in combination with BET inhibitor JQ1
3. 学会等名 35th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS (Madison, USA) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鷲崎彩夏、村田めぐみ、関 洋平、Yin Pui Tang、寒川裕之、入江一浩、明里宏文
2. 発表標題 新規PKC activatorである10-methyl-aplog-1はHIV-1再活性化薬として有用である
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会（大阪国際会議場、大阪市）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鷲崎彩夏、村田めぐみ、関 洋平、Yin Pui Tang、寒川裕之、入江一浩、明里宏文
2. 発表標題 新規PKC activator、10-Methyl-Aplog-1はHIV-1を再活性化する有用なLatency Reversing Agentである
3. 学会等名 第31回日本エイズ学会学術集会・総会（中野サンプラザ、東京都）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

生命有機化学分野 <a href="https://www.orgchem.kais.kyoto-u.ac.jp">https://www.orgchem.kais.kyoto-u.ac.jp</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柳田 亮 (Yanagita Ryo C.) (10598121)	香川大学・農学部・准教授  (16201)	
研究分担者	塚野 千尋 (Tsukano Chihiro) (70524255)	京都大学・農学研究科・准教授  (14301)	削除：2020年2月19日
研究分担者	村上 一馬 (Murakami Kazuma) (80571281)	京都大学・農学研究科・准教授  (14301)	削除：2020年3月31日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------