

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H02495

研究課題名(和文) 三次元多様性を分子設計上の鍵概念とする論理的創薬方法論の確立

研究課題名(英文) Medicinal chemistry studies based on the three-dimensional structural diversity-oriented molecular design of pharmacologically active compounds

研究代表者

周東 智 (Shuto, Satoshi)

北海道大学・薬学研究院・教授

研究者番号：70241346

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,000,000円

研究成果の概要(和文)：シクロプロパンの構造特性に基づく三次元多様性を鍵とする分子設計法を考案し、それに基づく論理的な低分子創薬化学研究を展開した。その結果、炎症収束脂質レゾルビンE2の高活性類縁体、プロレニン阻害剤やメラノコルチン受容体阻害剤などのペプチドミメティクス、細胞膜透過性環状ペプチドやGABAトランスポーターGAT1高選択的阻害剤等を創出した。これらの結果は、分子設計法の有用性を明示する。さらに、創薬化学研究実践に資する、シクロプロパンヌクレオシドを含めた多置換光学活性シクロプロパンの合成法を種々開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

企業とアカデミアの創薬科学は、それぞれ「生産性」と「論理性」を鍵として相互補完的關係であることが望ましく、このような相互補完性をもたらす相乗効果が、創薬の科学としての、また産業としての発展をもたらす。本研究成果は、所望の標的分子に選択的に結合する化合物を偶然(スクリーニング)に依存することなく、効率的かつ論理的に創出する方法論を提示するものであり、アカデミアとしての創薬化学研究として、学術的のみならず社会的にも大きな意義がある。

研究成果の概要(英文)：Based on the three-dimensional structural diversity-oriented strategy using characteristic structural features of cyclopropane, medicinal chemistry studies have been carried out. As the result of these studies, various pharmacologically active compounds, such as, highly active congeners of pro-resolving lipid mediator RvE2, peptidomimetics including prorenin inhibitors and melanocortin receptor-4 selective ligands, membrane-permeable cyclic peptides, or the first GABA transporter GAT1-selective inhibitor, were identified. Thus, it was demonstrated that the three-dimensional structural diversity-oriented strategy effectively works for the theoretical development of desired pharmacologically active compounds. In addition, various synthetic procedures for the substituted chiral cyclopropanes, which can be effectively used in cyclopropane medicinal chemistry studies, have been developed.

研究分野：創薬化学

キーワード：シクロプロパン 三次元多様性 レゾルビン ヌクレオシド ペプチドミメティクス ライブラリー

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

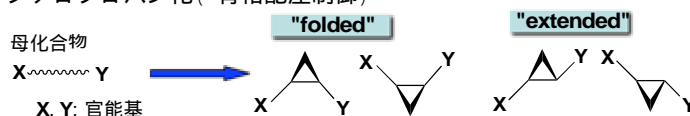
創薬関連の研究が製薬企業で精力的に展開されている現状に鑑みると、大学においてはどのような創薬化学研究を遂行すべきか、その意義・目的は熟慮されるべきである。当然ながら、大学と企業の創薬化学研究は同質であるべきではなく、むしろ相補的であることが望まれる。利益を追求する企業研究は、実践的で生産性に優れることが第一である。一方、大学の創薬化学研究は、基礎的で高い論理性を備えることで企業研究との相補性を担保できる。基礎的で論理性に優れる研究は、実践的な企業研究へと寄与するのは勿論、質の高い教育・人材育成にも効果的に寄与するはずである。

昨今、X線結晶構造解析やNMR、さらにはクライオ電子顕微鏡など、創薬標的分子の構造を解析する技術が急速に進歩している。しかしながら、受容体をはじめとする膜タンパク質は重要な創薬標的分子であるにもかかわらず、その正確かつ動的な構造解析は、依然として容易ではない。さらに、化合物と標的分子の結合に伴い生じる溶媒和・脱溶媒和や誘導適合、あるいは化合物と標的分子が結合している時間である標的レジデンスタイムなど、論理的医薬分子設計にとって本質的に重要な事象の解析や予測は極めて困難である。このような背景の下、標的分子に対して選択的に結合する化合物を同定する過程においては、high throughput screening (HTS) や fragment-based drug discovery (FBDD)、あるいはバーチャルスクリーニングのような、不特定多数の化合物群(ライブラリー)からヒットを見出すという偶然性に依存する方法が現在も汎用されている。

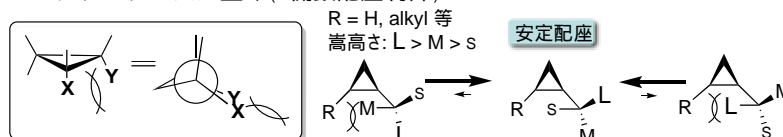
このような背景の下、偶然に依存することなく、所望の標的分子に選択的に結合する化合物を効率的・合理的に創出可能な方法論の確立が創薬化学の重要な課題であると考え、有機化学を基盤とする三次元的多様性を鍵とする以下に述べる分子設計法を考案し、その有用性の実験的な証明に取り組むことにした。

シクロプロパンの医薬分子設計における有用性は古くから知られていたが、何れも folded (cis) 型あるいは extended (trans) 型への単純な配座制御である (図 1-1)。私は、シクロプロパンの特性である“シクロプロパン歪み”(図 1-2) および“二等分配座効果”(図 1-3) を活用する、シクロプロパン誘導体の配座を効果的に制御する新たな配座制御法を考案した。申請者は、この3つの立体効果を複合的に活用することで、三次元多様かつ精密な配座制御が可能であると推論した。実際に3つの効果が複合的に機能し分子全体の配座が作業仮説通りに統合的に制御できることを、モデル化合物の X 線解析構造によって検証した。この独自の分子設計戦略が本課題の特色であり、根幹である。

1. シクロプロパン化(骨格配座制御)



2. シクロプロパン歪み(側鎖配座制御)



3. 二等分配座効果(側鎖配座制御)

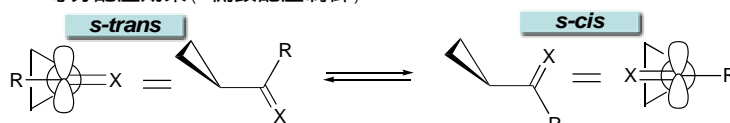


図1. シクロプロパンの構造特性に基づく配座制御

2. 研究の目的

本課題では、1. 新規脂質メディエーターであるレゾルピンの高活性安定類縁体の創出、活性配座解析、および標的分子同定、2. プロレニン受容体に対する非ペプチドリガンドの創出、3. 核酸医薬へ活用できるシクロプロパンヌクレオシドの創出、4. 低分子創薬ライブラリーの構築に取り組む。これらの課題を遂行、達成することによって、本方法論の一般的有用性を実証する。

3. 研究の方法

(1)レゾルピン創薬化学:ω3系脂肪酸エイコサペンタエン酸(EPA)由来の脂質メディエーターであるリゾルピン(Rv)類は、強力な炎症収束因子である。しかし、微量しか生成せずまた化学的にも生物学的にも不安定であるために、作用機序もほとんど不明であることに鑑み、Rv類の高活性安定類縁体創出に取り組んだ。まず、誘導体合成に応用可能なRvE1、RvE2、及びRvE3の全合成を達成した。Rv類の不安定性は多価不飽和構造に起因し、RvE2では特にスキップジエン部位(10位と13位)が容易にラジカル的酸化を受ける。そこで、RvE2の11,12-位をオレフィン等価構造であるcis-シクロプロパンで置換することでスキップジエン構造を除去したCPRvE2を設計した。α-及びβ-シクロプロパン体(αCPRvE2、βCPRvE2)の合成に成功し、RvE2

に比較して化学的に安定であることを確認した。さらに、アクネ菌感染マウス炎症モデルでの抗炎症活性を評価した結果、 α -CPRvE2、 β -CPRvE2 とともに、EvE2 と同等以上の抗炎症活性を示した。しかしながら、RvE2 の代謝的不安定性は、 α -CPRvE2、 β -CPRvE2 において全く改善されていなかった。種々検討の結果、化学的にも代謝的にも安定であり、さらに EvE2 以上に強力な抗炎症活性を有するベンゼン同族体 *o*-BZ-RvE2 の創出に成功した。

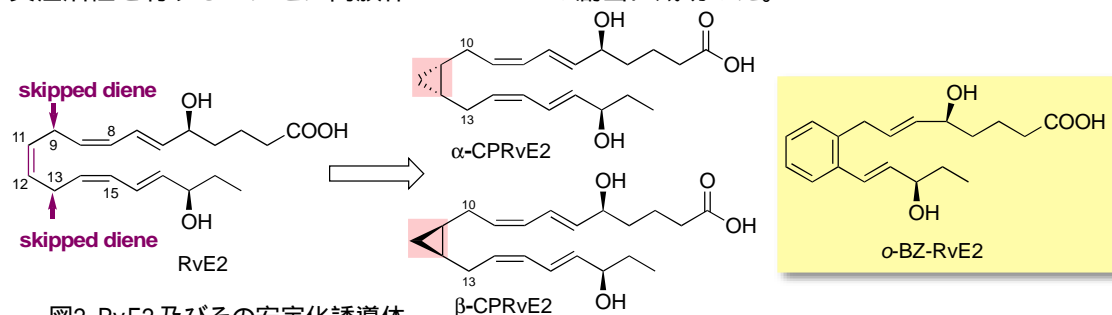


図2 RvE2 及びその安定化誘導体

(2) プロレニン受容体リガンド：レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 律速酵素レニンの前駆体であるプロレニンがその受容体へ結合すると活性化され、アンジオテンシノーゲンをアンジオテンシン I へと変換することから、プロレニン受容体は慢性炎症疾患の創薬標的として注目されている。プロレニン配列中のハンドル領域ペプチド (HRP, IlePheLeuLysArg) がプロレニン活性化を阻害し、プロレニン構造中においてこの領域が β ストランドを形成していることから、ストランドミメティックによるプロレニン受容体阻害剤創製が可能と考えた。そこで、精密かつ強固にストランド構造へと制御した新規スピロ型ミメティック II を考案した (図 3)。 β ストランドはペプチド主鎖上下に交互に側鎖が突出するために、配列上 1 残基おきの複数残基が標的との相互作用を担う。そこで、HRP 中の 1 残基おきの側鎖官能基を中央の配座制御部 (X/Y) に導入した 3 種のミメティックを設計した (図 3A)。図 10B に本ミメティック計算構造と HRP の IlePheLeu 部の X 線構造を示すが、Ile と Leu 部が期待通り精密に重なっている。

まず、基本ミメティック II (中央部残基 X/Y = leu/Leu, Phe/Lys, Leu/Arg) の合成法を確立した後、末端部 R¹ 及び R² 部に多様な置換基を導入した約 20 種類のミメティック化合物を合成した。その結果、プロレニン阻害活性を有するリードを獲得した。現在、本ミメティクスを α ヘリックスミメティクスへと展開することを検討している。

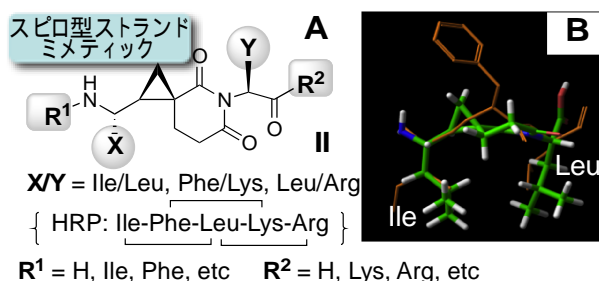


図3 スピロ型ストランドミメティック (A) とその計算構造の β ストランド X 線構造との重ね合わせ (B)

(3) 核酸創薬：様々な機能タンパク質のヌクレオシド認識において、塩基部と糖部水酸基との空間配置が重要であることを念頭に、図 4 に示すような、塩基部と糖部水酸基とを制御した 1,2,3-三置換シクロプロパンヌクレオシド (CPN-I 及び CPN-II) を設計した。これらを系統的に合成し、非天然型ヌクレオシドとしての機能を調査し、核酸創薬における有用性を検討することを計画した。まず、光学活性 1,2,3-三置換シクロプロパンの現実的な合成法がないことを踏まえ、その合成を検討した。その結果、図 4 に逆合成を示すように、入手容易な光学活性グリシドールを原料とし、C(sp³)-活性化反応によるシクロプロパン上への炭素鎖導入を鍵反応とする CPN-I 及び CPN-II の合成法を確立した。さらに、CPN-I (B = A or T) のアミダイト化を経てオリゴヌクレオチドへと導入した。天然核酸との相補性など、非天然核酸としての有用性を検討予定である。

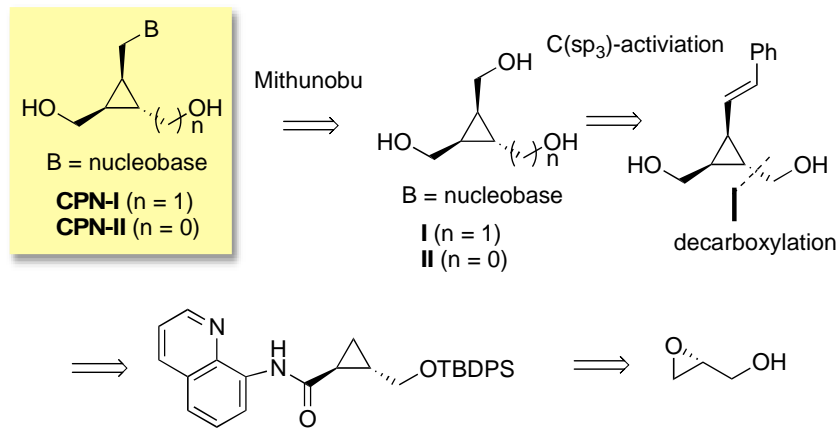


図4 .光学活性CPN-I 及びCPN-IIとその逆合成

(4) 低分子ライブラリー：従来の創薬ライブラリーは芳香環を基本骨格とするものが主で(典型例 図 5A)、その平面性故に占有化学空間は限定される。三次元的広がりを備える sp³ 炭素に基づく化合物群の創出が課題であるが、シクロプロパンの構造特性に基づく三次元的多様性を備えた低分子ライブラリーが、この課題を解決しうる。そこで、図 5B に基本構造を示す、シクロプロパンを中心骨格とする三次元的に多様であり、広範な化学空間を占有できるシクロプロパンライブラリー構造を考案した。具体的には、インドール、キノリン、ピリジン等に代表される“privileged 構造”と呼ばれるタンパク質結合性の複素芳香環 (図 5C, P) を導入したアリールシクロプロパンライブラリーである。これらのライブラリー構築のためには、シクロプロパン上へ様々な芳香環を導入できる収束的な合成法の確立が必須であった。種々検討の結果、Ni 触媒ラジカル鈴木-宮浦反応あるいは C(sp³)-活性化を経る Pd 触媒カップリング反応などによる、多様なアリールシクロプロパンの収束的合成法の開発に成功した。

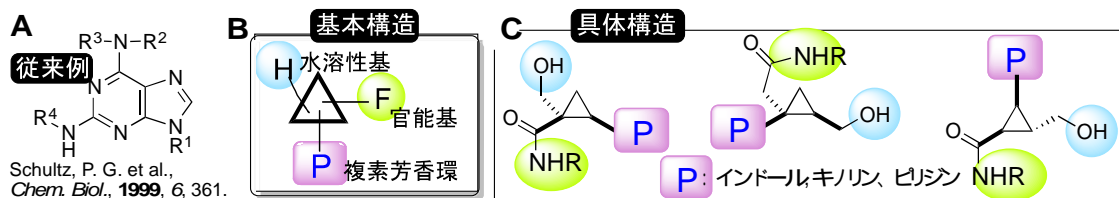


図5. 典型的な従来ライブラリー(A)、シクロプロパンライブラリー基本構造(B) と具体的構造 (C)

(5) その他：上記の他、シクロプロパンの構造特性と三次元的多様性を鍵とする独自の分子設計を用いて、GABA トランスポーターBGT-1 に対する高選択的な初の阻害剤、細胞膜透過性を備えた環状ペプチドなどの創出に成功した。

4. 研究成果

以上述べたように、シクロプロパンの構造特性と三次元的多様性を鍵とする独自の分子設計を基盤として、標的分子に対して選択的かつ強力に作用する薬理活性化合物を創出することに成功した。本法は、論理的かつ効率的な創薬方法論をとして、高分子 - 低分子相互作用を制御する様々な低分子薬理活性物質創出に利用可能である。高分子間相互作用を制御できる、より高度な薬理活性物質創出への展開が今後の課題である。

引用文献

- Serhan, C. N. *Nat. Rev. Immunol.* **2008**, 8, 349.
 Porter, N. A. et.al., *Chem. Rev.* **2011**, 111, 5944.
 市原淳弘, *血圧*, **2009**, 16, 1043.
 Lovering, F. et al., *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawamura, Y. Ito, T. Hirokawa, E. Hikiyama, S. Yamada, S. Shuto	4. 巻 61
2. 論文標題 Ligand-Phospholipid Conjugation: a Versatile Strategy for Developing Long-Acting Ligands that Bind to Membrane Proteins by Restricting the Subcellular Localization of the Ligand	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 4020-4029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.8b00041	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 Kanada, M. Tanabe, R. Muromoto, Y. Sato, T. Kuwahara, H. Fukuda, M. Arisawa, T. Matsuda, M. Watanabe, S. Shuto	4. 巻 83
2. 論文標題 Synthesis of chiral cis-cyclopropane bearing indole and chromone as potential TNF- inhibitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 7672-7682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b00466	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 Unno, Y. Sato, H. Fukuda, K. Ishimura, H. Ikeda, M. Watanabe, S. Tansho-Nagakawa, T. Ubagai, S. Shuto, Y. Ono	4. 巻 592
2. 論文標題 Resolvin E1, but not resolvins E2 and E3, promotes fMLF-induced ROS generation in human neutrophils	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Lett	6. 最初と最後の頁 2706-2715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13215.	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 Deyama, Y. Shimoda, H. Ikeda, H. Fukuda, S. Shuto, M. Minami	4. 巻 136
2. 論文標題 Resolvin E3 attenuates lipopolysaccharide-induced depression-like behavior in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Pharmacol. Sci.	6. 最初と最後の頁 86-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.09.006	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 Suemasa, M. Watanabe, T. Kobayashi, H. Suzuki, H. Fukuda, M. Minami, S. Shuto	4. 巻 28
2. 論文標題 Design and synthesis of cyclopropane-based conformationally restricted GABA analogues as selective inhibitors for betaine/GABA transporter 1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett	6. 最初と最後の頁 3395-3399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2018.08.031	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 Yamamoto, T. Tamura, K. Henmi, T. Kuboyama, A. Yanagisawa, M. Matsubara, Y. Takahashi, M. Suzuki, J. Saito, K.Ueno, S. Shuto	4. 巻 61
2. 論文標題 Development of dihydrodibenzooxepine PPAR gamma ligands of a novel binding mode as anticancer agents: Effective mimicry of chiral structures by olefinic E/Z-isomers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 10067-10083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.8b01200	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 Watanabe, T. Kobayashi, Y. Ito, H. Fukuda, S. Yamada, M. Arisawa, S. Shuto	4. 巻 28
2. 論文標題 Design and Synthesis of Histamine H3/H4 Receptor Ligands with a Cyclopropane Scaffold. Bioorg	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett	6. 最初と最後の頁 3630-3633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.vmc.2018.10.041	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 Minami, K. Fukuda, N. Hoshiya, H. Fukuda, M. Watanabe, S. Shuto	4. 巻 21
2. 論文標題 Synthesis of Enantiomerically Pure 1,2,3-Trisubstituted Cyclopropane Nucleosides Using Pd-Catalyzed Substitution via Directing Group-Mediated C(sp ³)-H Activation as a Key Step	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett	6. 最初と最後の頁 656-821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b03785	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 Ichinose Wataru, Cherepanov Stanislav M., Shabalova Anna A., Yokoyama Shigeru, Yuhi Teruko, Yamaguchi Hiroaki, Watanabe Ayu, Yamamoto Yasuhiko, Okamoto Hiroshi, Horike Shinichi, Terakawa Junpei, Daikoku Takiko, Watanabe Mizuki, Mano Nariyasu, Higashida Haruhiro, Shuto Satoshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Development of a Highly Potent Analogue and a Long-Acting Analogue of Oxytocin for the Treatment of Social Impairment-Like Behaviors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 3297-3310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.8b01691	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 K. Matsui, Y. Kido, R. Watari, Y. Kashima, Y. Yoshida, S. Shuto	4. 巻 23
2. 論文標題 Highly Conformationally-Restricted Cyclopropane Tethers with three-Dimensional Structural Diversity Drastically Enhance the Cell-Permeability of Cyclic Peptides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 3034-3031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201604946	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 A. Mizuno, T. Kameda, T. Kuwahara, H. Endoh, Y. Ito, S. Yamada, K. Hasegawa, A. Yamano, M. Watanabe, M. Arisawa, S. Shuto	4. 巻 23
2. 論文標題 Cyclopropane-Based Peptidomimetics Mimicking Wide-Ranging Secondary Structures of Peptides: Conformational Analysis and Their Use in Rational Ligand Optimization	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J	6. 最初と最後の頁 14394-14409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201702119	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 N. Hoshiya, M. Kondo, H. Fukuda, M. Arisawa, J. Uenishi, S. Shuto	4. 巻 82
2. 論文標題 An Entry to Chiral 1,1,2,3-Tetrasubstituted Arylcyclopropanes by Pd(II)-Catalyzed Arylation via Directing Group-Mediated C(sp ³)-H Activation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Org. Chem	6. 最初と最後の頁 2535-2544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.6b02935	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 A. Mizuno, K. Matsui, S. Shuto	4. 巻 23
2. 論文標題 Peptides to Peptidomimetics: A Strategy Based on the Structural Features of Cyclopropane	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J	6. 最初と最後の頁 14394-14409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201702119	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 K. Deyama, Y. Shimoda, K. Ishikawa, H. Ishimura, H. Fukuda, S. Ide, M. Satoh, S. Shuto	4. 巻 235
2. 論文標題 M. Minami, Resolvin E1 and E2 ameliorate lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors via ChemR23	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 329-336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00213-017-4774-7	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 N. Hoshiya, K. Takenaka, S. Shuto, J. Uenishi	4. 巻 18
2. 論文標題 Pd(II)-Catalyzed Alkylation of Tertiary Carbon via Directing Group-Mediated C(sp ³)-H Activation: Synthesis of Chiral 1,1,2-Trialkylsubstituted Cyclopropane.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 48-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.5b03229.	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 N. Hoshiya, K. Fujiki, T. Taniguchi, T. Honma, Y. Tamemori, M. Xiao, N. Saito, M. Yokoyama, A. Ishii, H. Fujioka, S. Shuto, Y. Sato, M. Arisawa	4. 巻 15
2. 論文標題 Self-assembled Multi-layer Stabilized Nickel Nanoparticle Catalyst for Ligand-free Cross-coupling Reactions: in situ Metal Nanoparticle and Nanospace Simultaneous Organization.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Catal.	6. 最初と最後の頁 2449-2459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201600024.	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 H. Fukuda, R. Muramoto, Y. Takakura, K. Ishimura, R. Kanada, D. Fushihara, M. Tanabe, K. Matsubara, T. Hirao, K. Hirashima, H. Abe, M. Arisawa, T. Matsuda, S. Shuto	4. 巻 18
2. 論文標題 Design and synthesis of cyclopropane congeners of resolvin E2, an endogenous proresolving lipid mediator, as its stable equivalents.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Org. Lett	6. 最初と最後の頁 6224-6227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.6b02612.	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 K. Matsui, Y. Kido, R. Watari, Y. Kashima, Y. Yoshida, S. Shuto	4. 巻 23
2. 論文標題 Highly Conformationally-Restricted Cyclopropane Tethers with three-Dimensional Structural Diversity Drastically Enhance the Cell-Permeability of Cyclic Peptides.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201604946	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 A. Sasaki, H. Fukuda, N. Shiida, N. Tanaka, A. Furugen, J. Ogura, S. Shuto, N. Mano, H. Yamaguchi	4. 巻 407
2. 論文標題 Determination of α -6 and α -3 PUFA metabolites in human urine samples using UPLC/MS/MS.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Anal. Bioanal. Chem	6. 最初と最後の頁 1625-1639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00216-014-8412-5. Epub 2015 Jan 11.	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 K. Yotsuji, N. Hoshiya, T. Kobayashi, H. Fukuda, H. Abe, M. Arisawa, S. Shuto	4. 巻 357
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling of a Tertiary Iodocyclopropane with Wide Boronic Acid Substrate Scope: Coupling Reaction Outcome Depends on Radical Species Stability.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Cat	6. 最初と最後の頁 1022-1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201401000	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 A. Tobo, M. Tobo, T. Nakakura, M. Ebara, H. Tomura, C. Mogi, D.-S. Im, N. Murata, A. Kuwabara, S. Ito, H. Fukuda, M. Arisawa, S. Shuto, M. Nakaya, H. Kurose, K. Sato, F. Okajima	4. 巻 10
2. 論文標題 Characterization of imidazopyridine compounds as negative allosteric modulators of proton-sensing GPR4 in extracellular acidification-induced responses.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Plos One	6. 最初と最後の頁 e0129334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0129334 June 12, 2015	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 H. Fukuda, S. Ito, K. Watari, C. Mogi, M. Arisawa, F. Okajima, H. Kurose, S. Shuto	4. 巻 7
2. 論文標題 Identification of a Potent and Selective GPR4 Antagonist as a Drug Lead for the Treatment of Myocardial Infarction.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ACS Med. Chem. Lett	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.6b00014	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29件(うち招待講演 2件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 福田隼
2. 発表標題 内因性炎症収束脂質レゾルビンE2 安定等価体の創製
3. 学会等名 第41回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 近藤萌美
2. 発表標題 "Pd 触媒C(sp3)-H 活性化を鍵反応とする光学活性三および四置換 アリールシクロプロパンの合成"
3. 学会等名 第45回複素環化学討論会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 石村航平
2. 発表標題 炎症収束性脂質・レゾルピンE2の安定等価体の創製
3. 学会等名 第33回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 桑原智希
2. 発表標題 Design and synthesis of the spiro-cyclopropane scaffold peptidomimetics for alpha-helix and beta-strand
3. 学会等名 第8回武田科学振興財団薬科学シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石村航平
2. 発表標題 Design and Synthesis of Stable Equivalents of Resolvin E2, a Highly Potent Anti-inflammatory Metabolite of Eicosapentaenoic Acid
3. 学会等名 第8回武田科学振興財団 薬科学シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 未政 亮大
2. 発表標題 Identification of a conformationally restricted analog of GABA as the first highly selective BGT-1 inhibitor based on the three-dimensional structural diversity-oriented strategy
3. 学会等名 the 251st ACS National Meeting & Exposition
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松原光太郎
2. 発表標題 シクロプロパン構造特性に基づくレゾルビンE2の安定等価体の創製研究
3. 学会等名 "第63回北海道薬学大会 (薬学会支部 第143回例会)"
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 末政亮大
2. 発表標題 三次元多様性を鍵とする分子設計に基づくGABAトランスポーターBGT-1サブタイプ高選択的阻害剤の創製
3. 学会等名 第14回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 桑原智希
2. 発表標題 シクロプロパン型 ヘリックス/ ストランドミメティクスの設計と合成
3. 学会等名 第28回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石村航平
2. 発表標題 "EFFICIENT SYNTHESIS OF ANTI-INFLAMMATORY LIPID MEDIATOR RESOLVIN E1 AND ITS ANALOGUES"
3. 学会等名 The XXIV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 桑原智希
2. 発表標題 DESIGN AND SYNTHESIS OF THE SPIRO-CYCLOPROPANE SCAFFOLD PEPTIDOMIMETICS MIMICKING BOTH α -HELIX AND β -STRAND
3. 学会等名 第53回ペプチド討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 周東 智
2. 発表標題 Design and Synthesis of Biologically Active Compounds Based on the Structural Features of Cyclopropane
3. 学会等名 The 8th Takeda Science Foundation Symposium on Pharmasciences. Biomolecule-Based Medicinal Science: Featuring Mid-Size Drugs (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松原光太郎
2. 発表標題 シクロプロパンの構造特性に基づく レゾルピンE2の安定等価体の創製研究
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 植村真衣
2. 発表標題 シクロプロパンの構造特性に基づく環状ペプチド膜透過性の飛躍的向上
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 周東 智
2. 発表標題 Rational Development of Cyclopropane-Based Target-Selective Compounds such as GABA Transporter Inhibitors
3. 学会等名 Drug Research Academy (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石村航平
2. 発表標題 炎症収束性脂質レゾルビンE1配座制限誘導体の設計と合成
3. 学会等名 第15回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 南 貴覚
2. 発表標題 光学活性1,2,3-三置換シクロプロパンヌクレオシドの合成
3. 学会等名 第29回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 桑原智希
2. 発表標題 Spiro-cyclopropane type α -helix/ β -strand mimimetics targeting protein-protein interactions
3. 学会等名 254th ACS National Meeting & Exposition
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊瑞貴
2. 発表標題 Development of Conformationally Restricted Peptides and Peptidomimetics Based on the Structural Features of Cyclopropane
3. 学会等名 The 3rd HU-TMU-KU Joint Symposium for Pharmaceutical Sciences
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 桑原智希
2. 発表標題 シクロプロパンの立体及び立体電子特性に基づくペプチドミメティクスー ヘリックス/ ストランドミメティクス及び膜透過ミメティクスの開発 -
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 末政亮大
2. 発表標題 GABAトランスポーターサブタイプ選択的阻害剤の創出を目的とするGABA配座制限誘導体の設計と合成
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田圭恭
2. 発表標題 trans-1, 2-シクロプロパンジアミンおよびジカルボン酸からなるオリゴアミドの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植村真衣
2. 発表標題 シクロプロパンの構造特性に基づく膜透過性環状ペプチドの設計と合成
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南 貴寛
2. 発表標題 Pd 触媒を用いたC(sp ³)-H 活性化反応を鍵段階とする光学活性1,2,3- 三置換シクロプロパンヌクレオシドの合成
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 瑞貴
2. 発表標題 Improvement of Membrane Permeability of Cyclic Peptides By Conformational Restriction Using Cyclopropane
3. 学会等名 第55回ペプチド討論会 (10Th IPM)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 瑞貴
2. 発表標題 Improvement of Membrane Permeability of Cyclic Peptides By Conformational Restriction Using Cyclopropane
3. 学会等名 日本ペプチド学会 (24回ペプチドフォーラム) The 24th Peptide Forum in Kyoto, 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑原 智希
2. 発表標題 スピロシクロプロパン型 ヘリックス・ ストランドミメティクスに基づくp53/MDM2結合阻害剤の創製
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山 洸
2. 発表標題 環状ペプチド低分子化方法論の確立を目指した三次元多様型シクロパンペチドミメティスの開発研究 三次元多様型シクロパンペチドミメティスの開発研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 周東 智
2. 発表標題 論理的分子設計に基づく創薬化学研究（日本薬学会賞受賞講演）
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 環状ペプチドの膜透過性および/または代謝安定性を改善するシクロプロパンアミノ酸ユニット	発明者 松井耕平、周東 智	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2015-167408	出願年 2015年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 プロレニン受容体リガンド及びアンタゴニスト	発明者 周東 智、石田 晋、神田敦宏、桑原 智希	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2016-023315	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

創薬有機化学研究室ホームページ
<https://www.pharm.hokudai.ac.jp/yyuuki/index.html>

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	小松 康雄 (Komatsui Yasuo) (30271670)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・研究グループ付 (82626)	
研究分担者	福田 隼 (Fukuda Hayato) (30434450)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授 (17301)	
研究分担者	有澤 光弘 (Arisawa Mitsuhiro) (40312962)	大阪大学・薬学研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	山口 浩明 (Yamaguchi Hiroaki) (80400373)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	一ノ瀬 亘 (Ichinose Wataru) (00636409)	北海道大学・薬学研究科(研究院)・特別研究員 (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	室本 竜太 (Muromoto Ryuta) (30455597)	北海道大学大学院・薬学研究院・講師 (10101)	
連携研究者	石田 晋 (Ishida Shin) (10245558)	北海道大学大学院・医学研究院・教授 (10101)	
連携研究者	広川 貴次 (Hirokawa Takatsugu) (20357867)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・研究チーム長 (82626)	