

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05104

研究課題名(和文) 基質配列の非ペプチド化に基づくプロテアーゼ阻害剤設計戦略の開拓

研究課題名(英文) Strategies for transformation of a substrate-based protease inhibitor to non-peptide inhibitor

研究代表者

赤路 健一 (Akaji, Kenichi)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：60142296

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病に関わるプロテアーゼBACE1ならびにSARSに関わる3CLプロテアーゼの阻害剤の非ペプチド化を目的として、「環状化とプロテアーゼ相互作用部位の導入」および「Scaffoldヘテロ環への相互作用部位の導入」手法について検討した。BACE1阻害剤開発研究では、適度な疎水性を有するオレフィン含有環状骨格の最適環サイズを特定しベータ位へのメチル基付加が阻害活性向上に極めて重要であることを見出した。SARS 3CLプロテアーゼ阻害剤開発研究では、新たな疎水性縮環型デカヒドロイソキノリン骨格およびオクタヒドロイソクロメン骨格が有効な阻害剤中心骨格として機能することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、疎水性相互作用に基づく適度な疎水性を持った新規な阻害剤中心骨格の創製に一般的に応用可能な独創的な手法を確立できた。本研究の遂行には、プロテアーゼ・阻害剤複合体構造解析結果をオンタイムで阻害剤設計にフィードバックでき、活性評価・構造解析まで一貫して行える研究体制が極めて有効であった。対象疾患はいずれも治療薬が開発されていない疾患で、治療薬につながるリード化合物創製は社会的にも極めて大きな意義を持つ。さらに、本研究でその有効性が確認された阻害剤設計手法は、パンデミックが危惧されている新型コロナウイルスの治療薬開発にも応用可能な一般性を持っており、この点でも大きな意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：Two strategies were examined to transform from substrate-based protease inhibitor to non-peptide drug-like low molecular compound; the one is cyclization combined with introduction of suitable functional groups on the ring structure and the another is utilization of fused-ring structure as a novel scaffold of inhibitors. Inhibitors for BACE1, engaged in production of an amyloid beta in Alzheimer disease, and inhibitors for SARS 3CL protease, essential for proliferation of SARS corona virus, were selected for the objects.

In the design of BACE1 inhibitors, cyclization via an olefin bond combined with beta site methyl groups was found to be most effective. In the design of inhibitors for SARS 3CL protease, two new hydrophobic scaffolds, decahydroisoquinoline and octahydroisochromene, were found to be effective fused-ring structures to incorporate several functional groups interacting with the protease.

研究分野：薬学

キーワード：医薬品化学 創薬 プロテアーゼ 阻害剤 アルツハイマー病 新型コロナウイルス

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究では、対象疾患としてアルツハイマー病と重症急性呼吸器症候群 (SARS) を取り上げた。研究開始当初におけるこれら疾患に関する学術的背景は以下のとおりである。これら二つの疾患に共通しているのは、発症機序に基づく治療薬がまだ開発されていないことである。また SARS に関しては、以前から類似の新型コロナウイルスによるパンデミックの可能性が指摘されていた。2020年4月現在、その恐れが非常に高まっているがワクチンおよび治療薬ははまだ開発されていない。本研究実施の最も大きな動機は、これら疾患の治療薬シーズの開発である。

(1) アルツハイマー病 (AD: Alzheimer's disease)

ADの発症にはアミロイドペプチド(A β)が深く関与している。したがって、論理的に最も有望な治療薬の一つがA β 産生の律速酵素であるセクレターゼ(BACE1)阻害剤である。これまでBACE1基質配列に基づく多くのペプチド型プロテアーゼ阻害剤が開発されてきたが、その脳内移行性の低さが大きな課題であった。この問題に対応するため、これまで二つのアプローチがなされてきた。ひとつはBACE1阻害剤への架橋構造の導入(*J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6147; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4427)であるが、環サイズや架橋構造に関する系統的な最適化研究は行われていない。もう一つのアプローチは、含窒素ヘテロ環を利用した低分子型阻害剤の開発であるが、酵素特異性や脳内移行性の低さなどの問題解決には至っていない(総説; *Curr. Opin. Chem. Bio.* **2013**, *17*, 320 他)。本研究では、以上のBACE1阻害剤開発動向と以下に述べる申請者らのこれまでの研究に基づき、ドラッグライクな脳内以降性に優れた疎水性環状BACE1阻害剤設計戦略を開拓する。

(2) 重症急性呼吸器症候群 (SARS; Severe Acute Respiratory Syndromes)

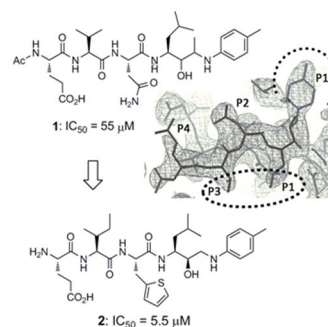
2002年に発生したSARSに続き中東呼吸器症候群(MERS; Middle East respiratory syndrome)の感染拡大が報告され、新興感染症の新たなパンデミックが危惧されてきた。実際、2020年に入り新型コロナウイルスによる世界的感染が現実のものとなり、社会生活に大きな影響を及ぼしている。しかし、未だに治療薬もワクチンも存在しない。これまでに試みられたSARS治療薬開発のほとんどはSARS 3CLプロテアーゼ阻害剤である(*Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 436 他)が、臨床応用に適した非ペプチド型阻害剤創製には至っていない。本研究では以下に述べる申請者らのこれまでの研究をもとにして、Scaffoldヘテロ環への相互作用部位の導入手法を利用した非ペプチド型SARS 3CLプロテアーゼ阻害剤設計戦略を開拓する。

2. 研究の目的

本研究では上記の研究開始時の背景をもとに、疾患関連プロテアーゼの認識ペプチド配列を非ペプチド化・低分子化することでドラッグライクな骨格設計を行うための基本戦略を確立する。このため、2つの方法論 - [戦略 ; 環状化とプロテアーゼ相互作用部位の導入] および [戦略 ; Scaffoldヘテロ環への相互作用部位の導入] - について検討する。

(1) アルツハイマー病 (AD: Alzheimer's disease)

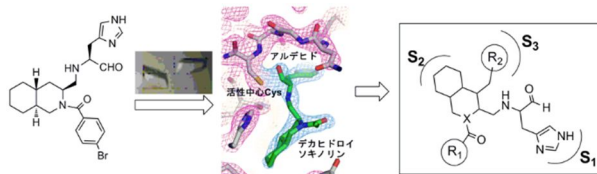
申請者はこれまでのヒドロキシエチルアミンHEA型BACE1阻害剤開発¹により、遷移状態アナログ**1**(IC₅₀ = 55 μ M)から最適水酸基配置を持つ化合物**2**(IC₅₀ = 5.5 μ M)を得た。さらに、BACE1との複合体構造解析からBACE1のS1-S3位の大きな疎水性領域とS1'位の極性領域の存在を明らかにした。申請者はこの複合体構造情報から、S1-S3部位への環状構造導入とS1'部位への極性官能基導入により、適度な疎水性を持つ脳内移行性に優れた新規阻害剤骨格が設計可能であるとの着想に至った。本研究では、オレフィン結合形成に基づく架橋構造を導入した化合物の架橋構造の最適化とP1'位極性官能基の導入による新たな疎水性阻害剤設計戦略を確立する。



(2) 重症急性呼吸器症候群 (SARS; Severe Acute Respiratory Syndromes)

申請者はこれまでのSARS 3CLプロテアーゼ阻害剤研究²により、プロテアーゼ・阻害剤複合体の構造解析をルーチンに行える(PDB code: 3AW1, 3AW0, 3AVZ, 3ATW, 4TWY, 4TWW, 4WY3 他)研究体制を整えている。さらに、ペプチド側鎖構造を主鎖に組み込んだデカヒドロイソキノリン骨格が阻害剤中心骨格となり得ることを明らかにした。これらの研究実績をもとに、プロテアーゼとの疎水性相互作用の核構造として新規縮環 Scaffold が有用であるとの着想に至った。本研究ではこの縮環 Scaffold として、

デカヒドロイソキノリン骨格およびオクタヒドロイソクロメン骨格の有用性を検討することとした。さらにこれら疎水性縮環骨格に新たな相互作用置換基を導入し構造最適化を行うことで、ドラッグライクなプロテアーゼ阻害剤設計戦略を確立する。

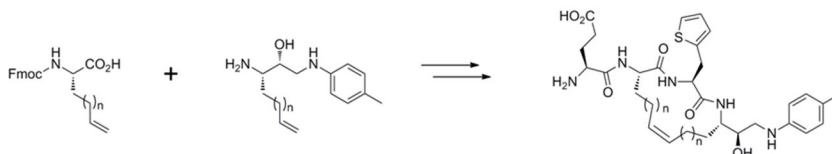


3. 研究の方法

上記戦略に基づく環状型 BACE1 阻害剤の合成には、オレフィンメタセシス反応を用いる。環化反応に用いるオレフィン側鎖構造を変換することにより、環サイズの変更や置換基の導入を容易に行えるためである。戦略に基づく縮環型 SARS 阻害剤合成には、窒素原子を含むヘテロ環であるデカヒドロイソキノリン骨格構築には Pd 触媒環化反応を利用し、酸素原子を含むヘテロ環であるオクタヒドロイソクロメン骨格の構築には Sharpless 不斉エポキシ化及びジヒドロキシ化反応を活用する。これらの反応が窒素および酸素を含むヘテロ環の立体選択的合成に適した特異性を持つことが実証されているためである。

(1) 新規 BACE1 阻害剤の設計と評価

環サイズの検討と置換基導入；まず S1-S3 疎水性ポケットとの相互作用に最も適した環サイズを特定するため、メチレン鎖長の異なるオレフィン構造を持った各種環状誘導体を合成した(下図)。この合成では、BACE1 活性中心と相互作用する遷移状態 mimic として、これまでの研究で最も高い阻害能を示した無置換型 HEA 構造を導入した。環状オレフィン構造の構築にはオレフィンメタセシス反応を用いた。必要となるオレフィン側鎖アミノ酸誘導体は、側鎖カルボキシル基を有するグルタミン酸の酸化と続く Wittig 反応などによって調製した。

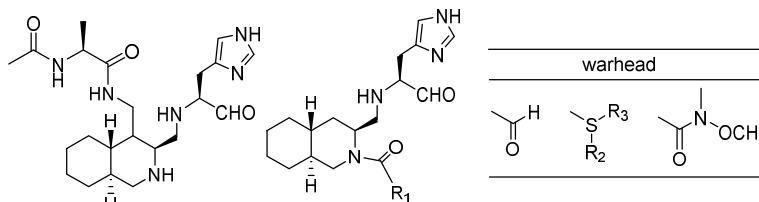


ついで、最も阻害活性が高かった環状構造に 分岐アミノ酸に由来するメチル基を導入し、疎水性ポケットとの相互作用の増強を図った。この環状構造構築に必要な異常アミノ酸は、セリンあるいはスレオニンを出発物質とした立体特異的官能基返還反応を利用した。

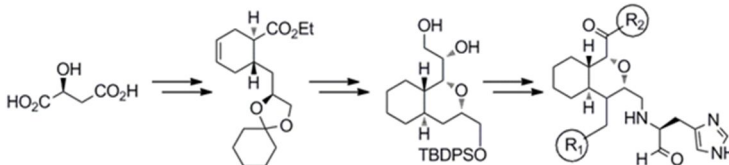
プライムサイトへの極性置換基の導入；ついで、S1'位の極性領域との相互作用増強に適した官能基の探索するため、上記の HEA 型阻害剤のカルボキシル末端ベンゼン環に各種官能基を組み込んだ直鎖状阻害剤を合成し、その阻害活性を評価した。

(2) 新規 SARS 3CL プロテアーゼ阻害の設計と評価

デカヒドロイソキノリン型 SARS 阻害剤の開発；疎水性相互作用中心構造としてデカヒドロイソキノリン構造を持つ縮環型化合物の構造最適化を進めた。すでにデカヒドロイソキノリン骨格がプロテアーゼの疎水性ポケットにうまく入り込んでいることを複合体構造解析によって確認しているので、最初にノンプライム置換基の導入を行った。具体的には、基質配列を反映したアミノ酸構造をもとに置換基を設計した。ついで、縮環構造のヘテロ原子にアシル型置換基を導入し、新たな相互作用置換基とした。あわせて、阻害活性の中心官能基(warhead)であるアルデヒド基の互換官能基についても検討を行った。



オクタヒドロイソクロメン型 SARS 阻害剤の開発；まずシャープレス不斉ジヒドロキシ化反応や立体選択的エポキシ化反応を利用して、窒素原子を酸素原子にかえた新規骨格の立体選択的構築法を確立した。酸素原子をヘテロ原子として阻害剤構造に組み込むことで、それぞれの不斉反応でのリガンドを活用することによって可能性のあるすべての立体構造を選択的かつ特異的に合成することが可能になった。このため、これらの阻害剤の活性比較から、プロテアーゼとの相互作用に最も適した縮環構造についての詳細な知見を得ることが可能になった。



4. 研究成果

(1) 新規 BACE1 阻害剤の設計と評価

環サイズの検討と置換基導入；戦略に基づく環状 BACE1 阻害剤開発では、BACE1 活性中心と相互作用する遷移状態 mimic として無置換型 HEA 構造を導入した各種化合物について阻害活性を評価した。環サイズの異なる 12~15 員環化合物の阻害活性を比較した結果、13 員環が

最も適当な環サイズであることを確認した。さらに、環構造に組み込んだオレフィン構造の立体異性の違いにより阻害能が数倍程度異なること、オレフィン結合の還元により阻害活性が大きく低下することを確認した。そこで、もっとも活性の高い化合物と BACE1 とのドッキングシミュレーション結果をもとに、環サイズを変えることなく環構造に 分岐アミノ酸に相当するメチル基を導入することで阻害活性の向上を図った。目的化合物の合成に必要なアルキル置換基を導入したオレフィン含有異常アミノ酸合成には、セリンあるいはスレオニンの基本骨格を利用した立体特異的構造変換反応を利用した。得られた化合物は想定通りナノモルレベルに近い BACE1 阻害活性を示し、分岐置換基としてはジメチル基が最も高い阻害活性をもたらす置換基であることを初めて明らかにした。

プライムサイトへの極性置換基の導入；上記で得られた環状阻害剤のプライムサイトでの BACE1 との相互作用増強を目的として、C 末端ベンゼン環上に各種官能基を導入した阻害剤を評価した。その結果、ベンゼン環状の痲漢位置としてはパラ位が最も効果的であること、置換基としては高高い分岐型アルキル基あるいはカルボキシル基が有効であることを明らかにした。さらに、電荷を有するカルボキシル基と疎水性ベンゼン環の間に適度な距離を持たせることが BACE1 との相互作用増強に効果的であることを初めて明らかにした。

(2) 新規 SARS 3CL プロテアーゼ阻害の設計と評価

デカヒドロイソキノリン型 SARS 阻害剤の開発；疎水性相互作用の中心構造であるデカヒドロイソキノリン骨格にノンプライム部に相当するジペプチド対応置換基を導入した阻害剤の合成を行った。Pd 触媒による縮環構造の構築では目的とする立体化学を有する化合物を効率よく得ることができた。得られた阻害剤は対応するノンプライム部位を持たない阻害剤の 2.5 倍程度阻害活性が向上し、新規導入置換基がプロテアーゼと有効な相互作用を形成することを初めて明らかにした。さらに、阻害活性の中心官能基 (warhead) であるアルデヒド基と化学的に等価ないくつかの官能基を有する阻害剤について評価した結果、チオアセタール構造が有効な warhead となりうることを初めて明らかにした。

オクタヒドロイソクロメン型 SARS 阻害剤の開発；戦略 に基づく SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤として、オクタヒドロイソクロメン骨格に上記のデカヒドロイソキノリン骨格とは異なる相互作用置換基を導入した阻害剤を評価した。同時に、酸素原子の特性を生かした立体選択的合成により、酸素原子に由来する可能な 4 種の立体配置をすべて選択的に合成し、それぞれの阻害活性を評価した。その結果、新たな相互作用が可能な置換基導入位置を見出すとともに、酸素原子を含む縮環構造の最適立体構造を特定することに成功した。。さらに、新たに導入する置換基として、適度な疎水性を持ったアルキル置換基が最も効果的にプロテアーゼとの相互作用を形成できることを明らかにした。

以上、当初の標的とした二種類のプロテアーゼ、BACE1 および SARS 3CL プロテアーゼ、に対する新たな阻害剤骨格を見出すとともにその相互作用様式を明らかにすることに成功した。これらの知見は、治療薬がまだ開発されていないアルツハイマー病および新型コロナウイルスによる新興感染症の治療薬開発に大きく寄与する成果である。

< 引用文献 >

1. Hattori, Y.; Kobayashi, K.; Deguchi, A.; Nohara, Y.; Akiyama, T.; Teruya, K.; Sanjoh, A.; Nakagawa, A.; Yamashita, E.; Akaji, K. Evaluation of Transition-state Mimics in a Superior BACE1 Cleavage Sequence as Peptide-mimetic BACE1 Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* 23, 5626–5640, **2015**, and references cited therein.
2. Akaji, K. Advances in the design of ligands interacting with 3CL protease of novel coronaviruses causing infectious respiratory syndrome, *Royal Society of Chemistry SPR Amino Acids, Peptides and Proteins* Volume 42, p229-280, **2018**, and references cited therein.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 oshizawa, S.; Hattori, Y.; Kobayashi, K.; Akaji, K.	4. 巻 28
2. 論文標題 Evaluation of an octahydroisochromene scaffold used as a novel SARS 3CL protease inhibitor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 115273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115273	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 Kameda, R.; Sohma, T.; Kobayashi, K.; Uchiyama, R.; Nosaka, K.; Konno, H.; Kenichi Akaji, K.; Hattori, Y.	4. 巻 67
2. 論文標題 Convergent Synthesis of trans-2,6-Disubstituted Piperidine Alkaloid, (-)-iso-6-Spectaline by Palladium-Catalyzed Cyclization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 253-257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00817	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 Ohnishi, K.; Hattori, Y.; Kobayashi, K.; Akaji, K.	4. 巻 27
2. 論文標題 Evaluation of a non-prime site substituent and warheads combined with a decahydroisoquinolin scaffold as a SARS 3CL protease inhibitor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 425-435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.12.019	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 Sekiguchi, H.; Kuroyanagi, T.; Rhainds, D.; Kobayashi, K.; Kobayashi, Y.; Ohno, H.; Heveker, N.; Akaji, K.; Fujii, N.; Oishi, S.	4. 巻 61
2. 論文標題 Relationship Study of Cyclic Pntapeptide Ligands for Atypical Chemokine Receptor 3 (ACKR3)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 3745-3751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.8b00336	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 Kobayashi, K.; Mizuguchi, T.; Hattori, Y.; Ohara, N.; Ninomiya, R.; Iida, M.; Ooe, H.; Yamazaki, Y.; Takata, M.; Tamamura, H.; Akaji, K.	4. 巻 23
2. 論文標題 Effects of Replacement and Addition of an Amino Acid Contained in a Cyclic Peptide Corresponding to a -haorpin Loop Sequence of Human EGF Receptor	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Pept. Sci.	6. 最初と最後の頁 581-586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1002/psc.3004	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 Konno, H.; Onuma, T.; Nitandai, I.; Wakabayashi, M.; Yano, S.; Teruya, K.; Akaji, K.	4. 巻 27
2. 論文標題 Synthesis and evaluation phenylisoserine derivatives for the SARS-CoV 3CL protease inhibitor	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 2746-2751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.bmcl.2017.04.056	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 Teruya, K.; Hattori, Y.; Shimamoto, Y.; Kobayashi, K.; Sanjoh, A.; Nakagawa, A.; Yamashita, E.; Akaji, K.	4. 巻 106
2. 論文標題 Structural basis for the development of SARS 3CL protease inhibitors from a peptide mimic to an aza-decaline scaffold	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Peptide Science	6. 最初と最後の頁 391-403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bip.22773	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 Konno, H.; Wakabayashi, M.; Takanuma, D.; Saito, Y.; Akaji, K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Design and synthesis of a series of serine derivatives as small molecule inhibitors of the SARS coronavirus 3CL protease	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Bioorganic and Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1241-1254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.bmc.2016.01.052	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 Kawashima, H.; Katayama, M.; Yoshida, R.; Akaji, K.; Asano, A.; Doi, M.	4. 巻 22
2. 論文標題 A dimer model of human calcitonin 13-32 forms an α -helical structure and robustly aggregates in 50% aqueous 2,2,2-trifluoroethanol solution	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Peptide Science	6. 最初と最後の頁 480-484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psc.2891	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19件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 赤路健一
2. 発表標題 ペプチド化学を基盤とするプロテアーゼ阻害剤の設計・合成と評価
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会 (東京) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenichi Akaji
2. 発表標題 Design and evaluation of functional molecules interacting with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)
3. 学会等名 2019 Research Day and International Conference at National Taiwan University (Taipei) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenichi Akaji
2. 発表標題 Design and evaluation of functional molecules interacting with disease-related proteases
3. 学会等名 2018 National Taiwan University School of Pharmacy Research Day and International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenichi Akaji
2. 発表標題 Design of ligands interacting with SARS 3CL protease based on the substrate sequence
3. 学会等名 The First Conference of Pharmaceutical Sciences and 106 Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Taiwan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuya Kobayashi, Daiki Joho, Chinami Taniguchi, Misaki Tanaka, Rani Kimura, Kaho Komurasaki, Yuki Kawasaki, Yasunao Hattori, Kenichi Akaji
2. 発表標題 Synthesis and evaluation of novel BACE1 inhibitors based on the N-amidino nitrogen-containing ring structure
3. 学会等名 256th ACS National Meeting & Exposition (Boston, USA) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大西康司、三谷勇人、嶋本康広、小林数也、服部恭尚、赤路健一
2. 発表標題 新規相互作用部位を導入したデカヒドロイソキノリン型SARS 3CLプロテアーゼ阻害剤の設計と合成
3. 学会等名 日本薬学会第138年会 (金沢)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉澤慎一郎、足尾真美、越野裕貴、山中優季、小林数也、服部恭尚、赤路健一:
2. 発表標題 オクタヒドロイソクロメン型SARS 3CLプロテアーゼ阻害剤の設計と評価
3. 学会等名 日本薬学会第138年会 (金沢)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大谷拓也、小林数也、服部恭尚、赤路健一
2. 発表標題 大環状BACE1阻害剤の合成と活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第138年会（金沢）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原采耶花、大西康司、吉澤慎一郎、濱本凧彩、小林数也、服部恭尚、赤路健一
2. 発表標題 新規相互作用部位を導入したオクタヒドロイソクロメン型SARS 3CLプロテアーゼ阻害剤の設計と合成
3. 学会等名 日本薬学会第138年会（金沢）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉澤慎一郎、足尾真美、越野裕貴、山中優季、小林数也、服部恭尚、赤路健一
2. 発表標題 オクタヒドロイソクロメン骨格を基盤とする縮環型SARS 3CLプロテアーゼ阻害剤の合成
3. 学会等名 日本薬学会第137年会（仙台）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大西康司、嶋本康広、小林数也、服部恭尚、照屋健太、赤路健一
2. 発表標題 デカヒドロイソキノリン骨格を基盤とする新規縮環型SARS 3CLprotease阻害剤の設計と合成
3. 学会等名 日本薬学会第137年会（仙台）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 城竇大輝、小林数也、服部恭尚、赤路健一
2. 発表標題 N-アミジノピペリジン型BACE1阻害剤の合成
3. 学会等名 日本薬学会第137年会 (仙台)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 越野裕貴、吉澤慎一郎、足尾真美、山中優季、山本侑人、小林数也、服部恭尚、赤路健一
2. 発表標題 オクタヒドロイソクロメン骨格を有するSARS 3CLプロテアーゼ阻害剤の合成研究
3. 学会等名 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小林数也、城竇大輝、谷口智奈美、田中美咲、木村蘭希、川崎友紀、服部恭尚、赤路健一
2. 発表標題 N-アミジノ含窒素環状骨格を基盤とするBACE1阻害剤の探索研究
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム (富山)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuya Kobayashi, Yasunao Hattori, Ayaka Deguchi, Yukie Nohara, Tomomi Akiyama, Kenta Teruya, Akira Sanjoh, Athsushi Nakagawa, Eiki Yamashita, Kenichi Akaji
2. 発表標題 Synthesis and Evaluation of Substrate-based BACE1 Inhibitors
3. 学会等名 20th Korean Peptide Protein Society Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kazuya Kobayashi, Yasunao Hattori, Kenta Teruya, Akira Sanjoh, Atsushi Nakagawa, Eiki Yamashita, Kenichi Akaji
2. 発表標題 Structure Activity Relationship Study for P1-P1' Site of Transition State Mimic Inhibitors for BACE1
3. 学会等名 34th European Peptide Symposium/8th International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大西康司、服部恭尚、小林数也、嶋本康広、照屋健太、三城明、赤路健一
2. 発表標題 デカヒドロイソキノリン骨格を基盤とする新規縮環型SARS 3CLプロテアーゼ阻害剤の設計・合成と複合体解析
3. 学会等名 第46回複素環化学討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小林数也、出口綾香、菊池真理、井尻咲、服部恭尚、赤路健一
2. 発表標題 HEA型BACE1阻害剤の構造最適化を目指した合成法の開拓
3. 学会等名 第66回日本薬学会近畿支部大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉澤慎一郎、服部恭尚、小林数也、大西康司、足尾真美、越野裕貴、山中優季、赤路健一
2. 発表標題 オクタヒドロイソクロメン骨格構築を基盤とする縮環型SARS 3CLプロテアーゼ阻害剤の合成
3. 学会等名 第42回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都薬科大学薬品化学分野ホームページ
<http://labo.kyoto-phu.ac.jp/yakuhin/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
--	---------------------------	-----------------------	----