

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H06216

研究課題名（和文）病原性アミロイドタンパク質に対する革新的凝集阻害戦略

研究課題名（英文）Development of aggregation inhibition strategy for pathogenic amyloid proteins

研究代表者

相馬 洋平（Sohma, Youhei）

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・グループリーダー（講師相当）

研究者番号：10565518

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 19,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、タンパク質が異常凝集して引き起こされるアミロイド疾患に対する新たな治療法の開発を目指し、アルツハイマー病の原因となるアミロイド（A $\beta$ ）などの凝集を抑制するための方法論の開発を行うものである。毒性本体に相当するアミロイドオリゴマーは、凝集過程における中間体に相当するため、立体構造ベースの阻害剤設計が難しい。そこで、構造ベースでの阻害剤設計を可能にすべく、A $\beta$ の毒性オリゴマーに関する立体構造情報を得ることを目指した。また、体内環境に存在する分子酸素を酸素原子源とし、化学反応によりA $\beta$ などのアミロイドを無毒化することのできる人工触媒の開発を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

毒性を担うA $\beta$ オリゴマーに対する阻害剤設計を可能にすべく、安定化したオリゴマーを作り分けるとともに、それらの毒性・結晶性などを検証した。得られた知見は、凝集阻害分子の設計に新たな指針を与えるなど、アルツハイマー病などのアミロイド疾患に対する創薬において大きな意義を有する。一方、今回開発した人工触媒は、アミロイドに特有の高次構造を認識して触媒活性のオン・オフを切り替えることにより、高い選択性でアミロイドを酸素化することができた。本結果は、現状、根本的な治療法がないアルツハイマー病などに対し、人工触媒が、有益な治療法となりうることを支持するものである。

研究成果の概要（英文）：This study aims to develop a new therapeutic method for amyloid diseases caused by aberrant protein aggregation. Thus, we have developed the methodology for suppressing the aggregation of amyloid proteins such as amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) responsible for Alzheimer's disease. Since the amyloid oligomers possessing the strong toxicity corresponds to the intermediate in the aggregation process, the rational design of the inhibitor based on the higher-order structure of amyloid oligomers is difficult. Therefore, in order to promote the structure-based inhibitor design, we aimed to obtain three-dimensional structure information on toxic oligomers of A $\beta$ . In addition, we developed photo-catalysts that detoxified A $\beta$  amyloid by the oxygenation using molecular oxygen as an oxygen atom donor.

研究分野：創薬化学

キーワード：アミロイド ペプチド タンパク質 凝集 阻害剤 触媒

## 1. 研究開始当初の背景

タンパク質はフォールディングすることで特定の立体構造を形成して生命機能を果たす。一方、タンパク質によっては、異常なフォールディングによって凝集体(オリゴマー、線維)を形成し、この凝集体が細胞毒性を呈することで種々の疾患を引き起こす。これらはアミロイドタンパク質と呼ばれ、例えば、アミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) やタウは、凝集して神経毒性を呈することで、アルツハイマー病の原因となる。 $\alpha$ シヌクレイン ( $\alpha$ -Syn) の凝集は、パーキンソン病などに関連する。したがって、アミロイドタンパク質の凝集を抑制することは、該当疾患に対する治療法となり得る。

そこで申請者は、独創性の高い、病原性アミロイドタンパク質に対する凝集阻害戦略を提案する。すなわち、(1) アミロイドタンパク質に対する凝集阻害分子の創出および(2) アミロイドタンパク質に対する生体適用可能な酸素化触媒の開発について研究する。

(1) 毒性本体であると考えられる  $A\beta$  オリゴマーは、凝集過程における中間体に相当するため、立体構造が不安定である。このため構造解析が実施できず、 $A\beta$  オリゴマーを対象とした構造ベースの創薬は現状難しい。申請者らは、 $A\beta$  の部分配列構造 ( $A\beta$  16-20) の環状ペプチドにおける構造活性相関研究を経て、優れた凝集阻害活性を発現可能なファーマコフォアを同定していた。(Angew. Chem. Int. Ed., 53, 8236, 2014 など)

(2) アミロイドタンパク質の凝集は疎水性相互作用を鍵として進行するため、この相互作用表面に対して親水性である酸素原子を付与(=酸素化)することができれば、アミロイドタンパク質の凝集性を低減できる。そこで、体内環境に存在する分子酸素を酸素原子源として利用し、触媒反応によりアミロイドタンパク質を酸素化することのできる人工触媒の開発を進めていた(Angew. Chem. Int. Ed. 53, 1382, 2014)。しかしながら、既存の光触媒では、動物個体内におけるアミロイド選択性の欠如が重大な問題となっていた。そこで、アミロイド凝集体と結合したときのみ一重項酸素を産生するスイッチ機能を有し、アミロイド凝集体を選択的に酸素化することのできる光触媒の同定を目指した。

## 2. 研究の目的

本研究は、アミロイド疾患に対する新たな治療法の開発を目指し、アミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) などのアミロイドタンパク質の凝集を抑制するための、革新的、多面的な方法論の開発を行うものである。(1) 毒性本体に相当する  $A\beta$  オリゴマーは、凝集過程における中間体に相当するため、構造ベースの創薬は難しい。今回、アミロイドタンパク質の配列構造から論理的に凝集阻害分子を導く。また、構造ベースでの阻害剤デザインを可能にすべく、有機合成した  $A\beta$  オリゴマーの立体構造を解析する。(2) 体内環境に存在する分子酸素を酸素原子源とし、触媒反応により  $A\beta$ 、タウ、 $\alpha$ -Syn を酸素化・無毒化する人工触媒を開発する。高いアミロイドタンパク質選択性を実現し、個体レベルで治療効果を実証する。

## 3. 研究の方法

(1) ①  $A\beta$  の配列構造から同定したファーマコフォアを配置した低分子化合物を合成する。また、②安定性の高い  $A\beta$  三量体などのオリゴマーを合成し、定量的、網羅的な毒性比較を行う。その後、毒性が強い  $A\beta$  オリゴマーに関して立体構造解析に供する。

(2) 人体に害のない長波長光によって、 $A\beta$ 、タウ、 $\alpha$ -Syn を選択的に酸素化する光触媒を開発する。さらに、タンパク質レベル、細胞レベル、個体レベルでの実験によって、触媒的酸素化による、アミロイドタンパク質に対する病原性抑制効果について検証する。

## 4. 研究成果

(1) ①  $A\beta$  の部分配列である Lys16-Leu17-Val18-Phe19-Phe20 を環化したペプチドが、全長  $A\beta$  に対して強い凝集阻害活性を有することを見出している。本環状ペプチドは、 $A\beta$  と結合すると速やかに毒性の低いオリゴマー種へと誘導することも示唆されている。また、環状ペプチドにおける構造活性相関研究から、凝集阻害活性発現に重要なファーマコフォアを同定し、この構造単位をピリジン環骨格上に再配置することによって、アミロイド凝集体に対する低分子阻害剤の創製に成功した。今回、ピリジン-イミダゾールからなるスカフォールド骨格に対して本ファーマコフォアを配置した低分子化合物が、 $A\beta$  に対して強い凝集阻害活性を示すことを見出した。また、化合物の迅速合成を目指したイミダゾールの事前活性化を必要としないクロスカップリング法の開発に成功した。

② 足場構造としての環状ペプチドに  $A\beta$  の部分ペプチドを導入した三量体オリゴマーを合成した(図1)。環状ペプチドにスルホ基、リン酸モノエステル基、マロニル基を導入した検討から、オリゴマーは負電荷数に依存して安定性が向上した。さらに、本オリゴマーは、 $A\beta$  のシード核として機能すること、アミロイド特有のクロス $\beta$ シートを形成可能であること、そして神経細胞毒性を示すことが明らかとなった。これらの結果から、当該オリゴマーは、安定でありながらも、

毒性を含めたアミロイドオリゴマーとしての特性を備えていることが示唆された。そこで、アニオン性官能基を有する環状ペプチドにAβを結合した三量体オリゴマーモデルを、様々な結晶化条件に供している。

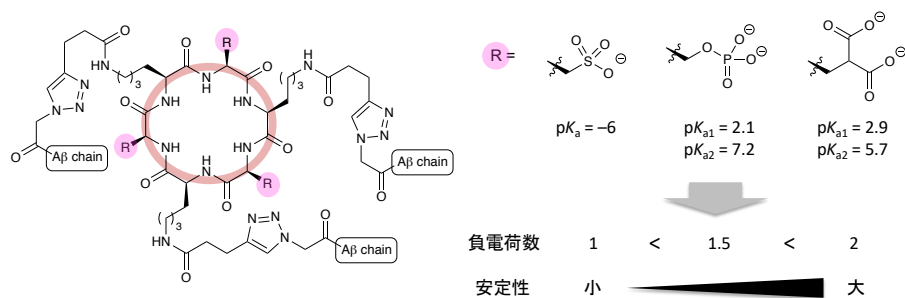


図1 環状ペプチド（足場構造）に対しAβ鎖を導入した三量体オリゴマーの会合安定性

(2) クロスβシート構造を認識することにより、選択的に活性化することのできる酸素化触媒を指向し、アミロイド凝集体の蛍光プローブ（チオフラビンT）をもとに、触媒**1**を設計した（図2）。触媒**1**は光励起された後、Aβが存在しない条件下では電子ドナー部分と電子アクセプター部分間の単結合における回転によって速やかに緩和した。一方、アミロイドタンパク質のクロスβシート構造に結合すると、この単結合回転が抑制された。この時、分子内に存在する重原子（プロモ基）に起因して、一部が励起三重項状態に遷移し、一重項酸素を産生することで、酸素化を起こした。このように、触媒**1**はクロスβシートの有無を検知して活性のオン/オフを切り替えることができるため、選択的にアミロイドタンパク質を酸素化することが可能であった。さらに、組織透過性が高く傷害性の低い近赤外光により励起可能な酸素化触媒**2**を開発することに成功した（図2）。本触媒も、凝集した毒性Aβが存在するときのみ選択的に活性を発現し、細胞存在下や疾患モデルマウス由来の脳ライセート中において、選択的に凝集Aβを酸素化することができた。また、マウス個体を用いた検討から、触媒**2**を用いて、皮下や脳内においてAβを酸素化することに成功した。興味深いことに、触媒的光酸素化反応によりマウス脳内のAβ量が半減した。この結果は、酸素化修飾により脳内Aβの代謝分解が亢進されることを示している。

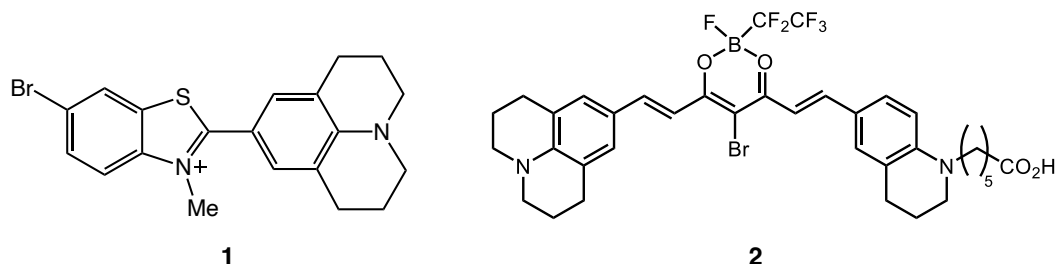


図2 アミロイド凝集体への結合に依存して触媒活性のオン/オフを切り替え可能な光触媒

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 T. Suzuki, Y. Hori, T. Sawazaki, Y. Shimizu, Y. Nemoto, A. Taniguchi, S. Ozawa, Y. Sohma, M. Kanai, T. Tomita	4. 巻 55
2. 論文標題 Photo-oxygenation inhibits tau amyloid formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 6165-6168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc01728c	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. Shinoda, M. Kanai, Y. Sohma	4. 巻 85
2. 論文標題 Design, synthesis, and properties of a chemically-tethered amyloid- segment trimer resistant to inter-trimer mis-aggregation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1635-1643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02612	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 P. Bondia, J. Torra, C. M. Tone, T. Sawazaki, A. Valle, B. Sot, S. Nonell, M. Kanai, Y. Sohma, C. Flors	4. 巻 142
2. 論文標題 Nanoscale view of amyloid photodynamic damage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 922-930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b10632	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 該当する
1. 著者名 Masashi Yamamoto, Kiyomichi Shinoda, Jizhi Ni, Daisuke Sasaki, Motomu Kanai, Youhei Sohma	4. 巻 16
2. 論文標題 Chemically-engineered, stable oligomer mimic of amyloid beta42 containing an oxime switch for fibril formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 6537-6542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8ob01875h	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 Jizhi Ni, Tsubasa Oguro, Taka Sawazaki, Youhei Sohma, Motomu Kanai	4. 巻 20
2. 論文標題 Hydroxy group-directed catalytic hydrosilylation of amides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 7371-7374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b03014	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 Taka Sawazaki, Yusuke Shimizu, Kounosuke Oisaki, Youhei Sohma, Motomu Kanai	4. 巻 20
2. 論文標題 Convergent and functional-group tolerant synthesis of B-organo BODIPYs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 7767-7770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b03138	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 Masashi Yamamoto, Kiyomichi Shinoda, Daisuke Sasaki, Motomu Kanai, Youhei Sohma	4. 巻 27
2. 論文標題 Design and properties of [Met35(O)]A <sub>42</sub> -lactam(Asp23/Lys28) possessing a lactam tether as a salt-bridge surrogate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 888-893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.01.038	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 Takaya Togo, Youhei Sohma, Yoichiro Kuninobu, Motomu Kanai	4. 巻 67
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed C-H Heteroarylation of 2,5-Disubstituted Imidazoles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 196-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c18-00586	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 Atsuhiko Taniguchi, Taka Sawazaki, Yusuke Shimizu, Youhei Sohma, Motomu Kanai	4. 巻 10
2. 論文標題 Photophysical properties and application in live cell imaging of B,B-fluoro-perfluoroalkyl BODIPYs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MedChemCommun	6. 最初と最後の頁 1121-1125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9md00011a	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 Jizhi Ni, Atsuhiko Taniguchi, Shuta Ozawa, Yukiko Hori, Yoichiro Kuninobu, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Taisuke Tomita, Youhei Sohma, Motomu Kanai	4. 巻 4
2. 論文標題 Near-Infrared Photoactivatable Oxygenation Catalysts of Amyloid Peptide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem	6. 最初と最後の頁 807-820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chempr.2018.02.008	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 相馬洋平、新井唯正、新谷卓士、城野柳人、金井求	4. 巻 27
2. 論文標題 ペプチド由来ファーマコフォアを有する新規アミロイド 凝集阻害低分子化合物の創成	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 MedChemNews	6. 最初と最後の頁 87-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Atsuhiko Taniguchi, Yusuke Shimizu, Kounosuke Oisaki, Youhei Sohma, Motomu Kanai	4. 巻 8
2. 論文標題 Switchable photooxygenation catalysts that sense higher-order amyloid structures.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Chemistry	6. 最初と最後の頁 974-982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/NCHEM.2550	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 Yohei Seki, Takashi Ishiyama, Daisuke Sasaki, Junpei Abe, Youhei Sohma, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai	4. 巻 138
2. 論文標題 Transition metal-free tryptophan-selective bioconjugation of proteins.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 10798-10801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.6b06692	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 Jizhi Ni, Youhei Sohma, Motomu Kanai	4. 巻 53
2. 論文標題 Scandium(III) triflate-promoted serine/threonine-selective peptide bond cleavage.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Communication	6. 最初と最後の頁 3311-3314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c6cc10300f	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50件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 澤崎 鷹、鈴木 崇允、清水 裕介、根元 侑、谷口 敦彦、小澤 柊太、堀 由紀子、富田 泰輔、相馬 洋平、金井 求
2. 発表標題 触媒的光酸化はタウのアミロイド形成を阻害する
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Youhei Sohma
2. 発表標題 Chemo-, Site-, and Target-selective Chemical Transformations of Peptides and Proteins
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相馬洋平
2. 発表標題 疾患原因アミロイドに対する光酸化触媒の開発 ~ 化学・位置・標的選択的なペプチド化学変換~
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部若手研究者のためのセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相馬洋平
2. 発表標題 化学・位置・標的選択的なペプチド化学変換
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taka Sawazaki, Takanobu Suzuki, Yusuke Shimizu, Yu Nemoto, Atsuhiko Taniguchi, Shuta Ozawa, Yukiko Hori, Taisuke Tomita, Youhei Sohma, Motomu Kanai
2. 発表標題 Catalytic photo-oxygenation enables inhibition of tau amyloid formation
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nozomu Nagashima, Shuta Ozawa, Yukiko Hori, Taisuke Tomita, Youhei Sohma, and Motomu Kanai
2. 発表標題 Development of Blood-Brain Barrier Permeable Oxygenation Catalyst of Amyloid
3. 学会等名 The 56th Japanese Peptide Symposium
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Taka Sawazaki, Takanobu Suzuki, Yusuke Shimizu, Yu Nemoto, Atsuhiko Taniguchi, Shuta Ozawa, Yukiko Hori, Taisuke Tomita, Youhei Sohma, Motomu Kanai
2. 発表標題 INHIBITION OF TAU AMYLOID FORMATION USING CATALYTIC PHOTOOXYGENATION
3. 学会等名 The 56th Japanese Peptide Symposium
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤崎 鷹, 鈴木 崇允, 清水 裕介, 根本 侑, 谷口 敦彦, 小澤 柊太, 堀 由起子, 富田 泰輔, 相馬 洋平, 金井 求
2. 発表標題 タウのアミロイド形成を阻害する光酸化触媒の開発
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相馬洋平
2. 発表標題 神経変性疾患治療を目指した生体内人工触媒反応
3. 学会等名 第36回関西地区ペプチドセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相馬洋平
2. 発表標題 神経変性疾患治療を目指した生体内人工触媒反応
3. 学会等名 第7回千葉大学キラリティーネットワーク研究会講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永島 臨, 小澤 柊太, 堀 由起子, 富田 泰輔, 相馬 洋平, 金井 求
2. 発表標題 血液脳関門を透過可能な光酸化触媒の開発と低侵襲的な脳内アミロイド 光酸化
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩井 篤志, 永島 臨, 中村 麗人, 堀 由起子, 富田 泰輔, 相馬 洋平, 金井 求
2. 発表標題 シヌクレインに対する新規光酸化触媒の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Youhei Sohma
2. 発表標題 Development of drug discovery frontier integrated peptide chemistry and catalysis
3. 学会等名 Second Japanese-Spanish Post-Symposium in Organic Synthesis in Tokyo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 城野柳人, 相馬洋平, 金井求
2. 発表標題 メチレンブルーを母骨格としたアミロイド 選択的な光酸化触媒の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第13回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤崎鷹、鈴木崇允、根本侑、小澤柊太、倪積智、堀由起子、富田泰輔、相馬洋平、金井求
2. 発表標題 凝集タウ蛋白質を標的とした光酸素化触媒の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第13回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Youhei Sohma, Jizhi Ni, Atsuhiko Taniguchi, Shuta Ozawa, Yukiko Hori, Taisuke Tomita, Motomu Kanai
2. 発表標題 Near-infrared photoactivatable oxygenation catalyst of amyloid peptide
3. 学会等名 35th European Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Youhei Sohma, Jizhi Ni, Atsuhiko Taniguchi, Shuta Ozawa, Yukiko Hori, Taisuke Tomita, Motomu Kanai
2. 発表標題 Near-infrared Photoactivatable Oxygenation Catalysts of Amyloid Peptide
3. 学会等名 Akabori conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤崎鷹、清水裕介、相馬洋平、金井求
2. 発表標題 ホウ素上に多様な官能基を有するBODIPYの収束的合成法の開発
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Youhei Sohma
2. 発表標題 Artificial chemical transformations of peptides and proteins
3. 学会等名 Stephen Kent Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Youhei Sohma, Jizhi Ni, Atsuhiko Taniguchi, Shuta Ozawa, Yukiko Hori, Taisuke Tomita, Motomu Kanai
2. 発表標題 Artificial Chemical Transformation of Amyloid Peptide by Catalytic Photo-Oxygenation
3. 学会等名 10th International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤崎鷹, 清水裕介, 生長幸之助, 相馬洋平, 金井求
2. 発表標題 B-オルガノBODIPYの官能基許容性に優れた収束的合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤崎鷹, 清水裕介, 生長幸之助, 相馬洋平, 金井求
2. 発表標題 高機能性色素の開発を指向したBオルガノBODIPYの収束的合成法の確立
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 永島臨、小澤柊太、堀由起子、富田泰輔、相馬洋平、金井 求
2. 発表標題 疾患治療を志向した改良型アミロイド 酸素化触媒の開発
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 城野 柳人, 大井 未来, 相馬 洋平, 金井 求
2. 発表標題 生体適用を志向したメチレンブルー型A 光酸素化触媒の開発
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 谷口敦彦、倪積智、國信洋一郎、小澤柊太、堀由起子、斉藤貴志、西道隆臣、富田泰輔、相馬洋平、金井求
2. 発表標題 近赤外光で励起可能なアミロイド選択的光酸素化触媒の開発と疾患モデルマウスへの応用
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第12回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 相馬洋平
2. 発表標題 アミロイドタンパク質に対する革新的凝集阻害戦略の開発
3. 学会等名 千葉大学大学院薬学研究科講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 相馬洋平
2. 発表標題 アミロイドタンパク質に対する革新的凝集阻害戦略の開発
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukiko Hori, Shuta Ozawa, Atsuhiko Taniguchi, Yusuke Shimizu, Ryuto Kino, Takashi Saito, Takaomi C. Saïdo, Youhei Sohma, Motomu Kanai, Taisuke Tomita
2. 発表標題 Biochemical analysis of oxygenated Ab by photo oxygenation system
3. 学会等名 Neuroscience 2007
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Youhei Sohma, Jizhi Ni, Atsuhiko Taniguchi, Shuta Ozawa, Yukiko Hori, Taisuke Tomita, Motomu Kanai
2. 発表標題 Development of near-infrared photoactivatable amyloid-selective oxygenation catalyst and application to the disease-model mouse
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 篠田 清道, 相馬 洋平, 金井 求
2. 発表標題 アルツハイマー病の原因物質の構造解明を指向した安定なアミロイド オリゴマーの合成
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 澤崎 鷹, 鈴木 崇允, 根本 侑, 小澤 柗太, 倪 積智, 堀 由起子, 富田 泰輔, 相馬 洋平, 金井 求
2. 発表標題 凝集タウ蛋白質を標的とした光酸化触媒の開発
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 城野 柳人, 相馬 洋平 金井 求
2. 発表標題 メチレンブルーを母骨格としたアミロイド 選択的な光酸化触媒の開発
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 Jizhi Ni, Tsubasa Oguro, Youhei Sohma, Motomu Kanai
2. 発表標題 ヒドロキシ基を配向基としたアミドの触媒的ヒドロシリル化
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 Kounosuke Oisaki, Yohei Seki, Takashi Ishiyama, Daisuke Sasaki, Junpei Abe, Youhei Sohma, Motomu Kanai
2. 発表標題 Transition Metal-Free, Tryptophane-Selective Bioconjugation of Proteins
3. 学会等名 Shimadzu Global Innovation Summit 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kiyomichi Shinoda, Youhei Sohma, Motomu Kanai
2. 発表標題 Synthesis of Amyloid- Oligomer Models Possessing Various Numbers of Amyloid- Segment Chains
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takushi Araya, Ryuto Kkino, Youhei Sohma, Motomu Kanai
2. 発表標題 Rational design and synthesis of non-peptidic aggregation inhibitors based on primary structure of amyloid
3. 学会等名 French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 谷口敦彦、清水裕介、倪 積智、生長幸之助、國信洋一郎、相馬洋平、金井 求
2. 発表標題 In vivo への適用を目指したアミロイド 選択的光酸化触媒の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第11回年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yohei Seki, Kana Tanabe, Daisuke Sasaki, Youhei Sohma, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai
2. 発表標題 Serine-Selective Aerobic Cleavage of Peptides and a Protein Using Water-Soluble Copper-Organoradical Conjugate
3. 学会等名 17th Tetrahedron Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年



1. 発表者名 相馬洋平
2. 発表標題 アミロイドペプチドの凝集を標的とした機能分子設計
3. 学会等名 第89回日本生化学会(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 新谷卓士、城野柳人、相馬洋平、金井求
2. 発表標題 ペプチド由来ファーマコフォアを有する新規アミロイド 凝集阻害低分子化合物の創成
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 Takashi Ishiyama, Yohei Seki, Daisuke Sasaki, Junpei Abe, Youhei Sohma, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai
2. 発表標題 Transition Metal-Free Tryptophan-Selective Bioconjugation of Proteins
3. 学会等名 第33回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kiyomichi Shinoda, Youhei Sohma, Motomu Kanai
2. 発表標題 Synthesis of Amyloid- Oligomer Models Possessing Various Numbers of Amyloid- Segment Chains
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 Atsuhiko Taniguchi, Jizhi Ni, Youhei Sohma, Motomu Kanai
2. 発表標題 Development of near-infrared photoactivatable oxygenation catalysts that sense amyloid structure
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 相馬洋平
2. 発表標題 アミロイドタンパク質に対する革新的凝集阻害戦略の開発
3. 学会等名 明治薬科大学認知症創薬資源研究開発センター講演会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 新谷卓士, 城野柳人, 西光海, 藤後貴也, 國信洋一郎, 相馬洋平, 金井求
2. 発表標題 ペプチド由来ファーマコフォアを有する新規アミロイド 凝集阻害低分子化合物の創成
3. 学会等名 第34回メディシナル ケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 相馬洋平, 谷口敦彦, 俣 積智, 清水裕介, 生長幸之助, 小澤 柊太, 堀 由起子, 富田 泰輔, 金井求
2. 発表標題 アミロイド疾患の治療を指向した選択的光酸化触媒の開発
3. 学会等名 第34回メディシナル ケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Atsuhiko Taniguchi, Jizhi Ni, Yusuke Shimizu, Shuta Ozawa, Yukiko Hori, Taisuke Tomita, Kounosuke Oisaki, Yoichiro Kuninobu, Youhei Sohma, Motomu Kanai
2. 発表標題 Amyloid-selective catalytic photooxygenation with long-wavelength light irradiation
3. 学会等名 Peptide and Protein Society in Singapore Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Youhei Sohma
2. 発表標題 Biocompatible Photooxygenation Catalyst that Targets Amyloid Aggregation
3. 学会等名 23rd Peptide Forum (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 相馬洋平
2. 発表標題 アミロイドタンパク質に対する革新的凝集阻害戦略の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第137年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 倪 積智, 谷口 敦彦, 小澤 柊太, 堀 由起子, 富田 泰輔, 國信 洋一郎, 相馬 洋平, 金井 求
2. 発表標題 アミロイド を標的とした近赤外光で活性化可能な酸素化触媒の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第137年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 光酸素化触媒化合物及びこれを含有する医薬	発明者 金井求、相馬洋平、 永島臨、富田泰輔、 堀由起子、小澤柊太	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-217947	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 メチレンブルーを母骨格とする新規光触媒	発明者 金井求、相馬洋平、 城野柳人、大井未来	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、62/960864	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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		
スペイン	IMDEA Nanociencia	Universitat Ramon Llull	