

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：32644

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18123

研究課題名(和文)新規環状ジセレンド化合物の合成とフォールディング病に対する薬理効果の検証

研究課題名(英文) Development and pharmacological investigation of novel diselenide compounds as a medicine for folding diseases

研究代表者

荒井 堅太 (Arai, Kenta)

東海大学・理学部・講師

研究者番号：60728062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：新生ポリペプチド鎖は、正しい立体構造へフォールディングすることで生理活性を発現する。一般的にシステイン残基間での酸化的なジスルフィド架橋が連動するフォールディング反応は、Protein disulfide isomerase (PDI) が制御している。PDIの活性中心に存在するチオール基は、しばしば活性酸素(あるいは窒素)種によって修飾され、酵素活性が減退、ひいてはフォールディング不全を助長する。神経変性疾患の原因ともなるミスフォールド体の生成を抑制する為、抗酸化活性能、失活PDIの再活性化能、フォールディング促進能、の3つの触媒活性を有する新規環状ジセレンド化合物の合成に取り組んだ。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化が進む我が国では、タンパク質の異常な構造変化に起因するアルツハイマー病などの神経変性病の患者数が増加し続けている。本研究は、そのような望ましくないタンパク質への構造変化を抑制、あるいは正常なタンパク質構造の復元を補助する試薬開発に関わるものである。合成に成功したいくつかの化合物について、これらの薬理効果を示唆するデータが得られており、今後の新薬開発に有益な指針を与えるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Nascent polypeptide chains must fold into a unique 3D structure to exert their biological activity. This folding reaction, which is generally coupled with oxidative formation of disulfide bonds between cysteine residues, is controlled by an oxidoreductase, protein disulfide isomerase (PDI). However, the thiol groups existing in the redox active center of PDI are occasionally modified by a reactive oxygen (or nitrogen) species, resulting in the decrease in the enzymatic activity of PDI and thus generation of misfolded proteins, which are responsible for several neurodegenerative diseases. To prevent the generation of misfolded form, synthesis of novel cyclic diselenide compounds, which include three catalytic activities, i.e., (1) anti-oxidative ability, (2) reactivating ability for the deactivated PDI, and (3) promoting ability for protein folding, was conducted during this research term.

研究分野：生命有機化学

キーワード：セレン タンパク質フォールディング 酸化還元反応 神経変性疾患 創薬

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生合成されたタンパク質は小胞体 (ER) 内で正しい立体構造を構築 (フォールディング) することで生理活性を発現する。その際、システイン残基間での酸化的ジスルフィド (SS) 架橋がしばしば必須である。このいわゆる酸化的フォールディング反応は Protein disulfide isomerase (PDI) が促進する (Fig. 1、正常細胞)。しかし、ER 内の活性酸素種 (ROS) あるいは活性窒素種 (RNS) の除去システムに異常をきたすと、PDI 活性中心のチオール基が酸化的に修飾 (-SH→-SX) されて失活し、ひいてはミスフォールディングを助長する (Fig. 1、異常細胞) (Nature Lett., 2006, 44, 513)。ミスフォールド体 (以下、MF 体) はアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などの致命的な神経変性疾患の原因となると考えられている。

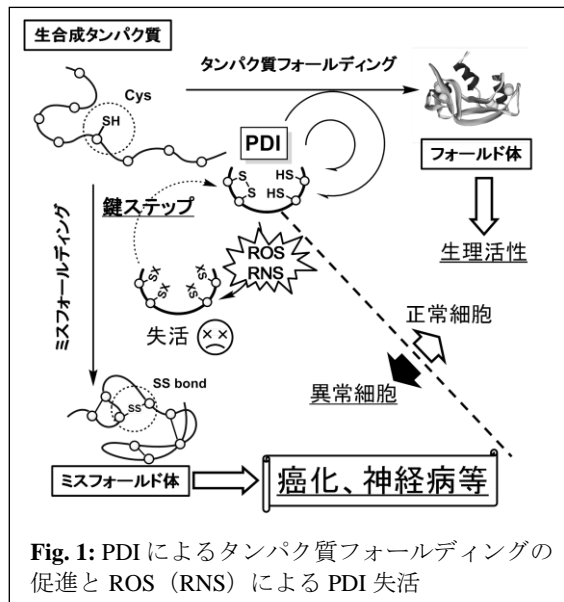


Fig. 1: PDIによるタンパク質フォールディングの促進と ROS (RNS) による PDI 失活

2. 研究の目的

このような、病原性タンパク質への変質を抑制するには、①ER 内で過剰に生成する ROS および RNS を除去すること、②ROS および RNS によって酸化的に不活性化された PDI を活性な PDI へ還元的に再生させること、③生成した MF 体を正常なフォールド体へ変換 (リフォールディング) すること、が肝要であると考えられる。これらの戦略に対し、本研究では、以下 4 つ課題を設けた。

- a) 高い還元ポテンシャルを有する環状ジセレニド化合物を合成する。
- b) 合成化合物を ROS および RNS の触媒的分解反応に応用する。
- c) 失活 PDI の還元的再活性化反応に応用する。
- d) MF 体のリフォールディング反応における合成化合物の触媒活性を評価する。

これらの課題を段階的にクリアし、『環状ジセレニド骨格が、神経変性疾患の医薬製剤開発において有望な構造モチーフである』ことを証明することを最終目標とした。

3. 研究の方法

上記、課題 a) については、当研究室で確立した合成ノウハウを駆使し、官能基や環サイズの異なる環状ジセレニド化合物を合成した。さらに、化合物の細胞親和性も考慮し、長鎖アルキル基を導入した両親媒性化合物や、反応性の向上を狙って塩基性アミノ酸を接合した類縁体も合成した。課題 b) については、すでに当研究室で確立されている GPx (グルタチオンペルオキシダーゼ) 様触媒活性測定法を適用した。さらに人工細胞膜モデルとしてリポソームや培養細胞を用いて、酸化ストレス性細胞死の抑制効果について検証した。課題 c) では、合成化合物を触媒とし、失活型モデル酵素とする S-ニトロソ化 PDI (SNO-PDI) の触媒的再活性化反応を行った。反応の進行率を電気泳動によるバンドシフトによって確認するとともに、再活性化反応後の PDI 溶液をタンパク質の酸化的フォールディング反応溶液に添加することで、PDI の酵素活性回復率を定性的に評価した。課題 d) では、高い酸化還元活性を有する合成化合物を PDI の代替触媒として、MF 体のリフォールディング反応における触媒として応用した。MF 体から正常なフォールド体へ変換される様子を高速液体クロマトグラフィ (HPLC) によってモニタリングし、反応速度と得られるフォールド体の最終収率の観点から化合物の触媒能について評価した。

4. 研究成果

a) 環状ジセレニド化合物の合成

Fig. 2 に本研究期間中に合成した化合物の一部をまとめた。

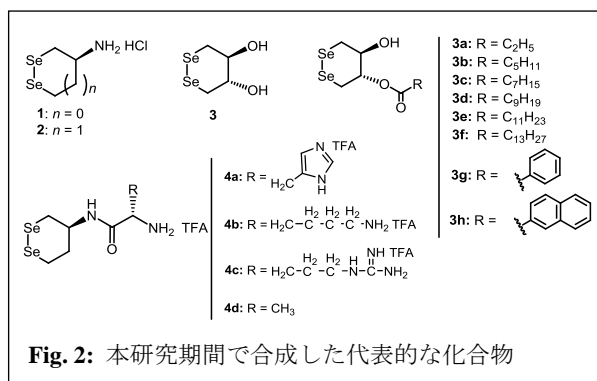
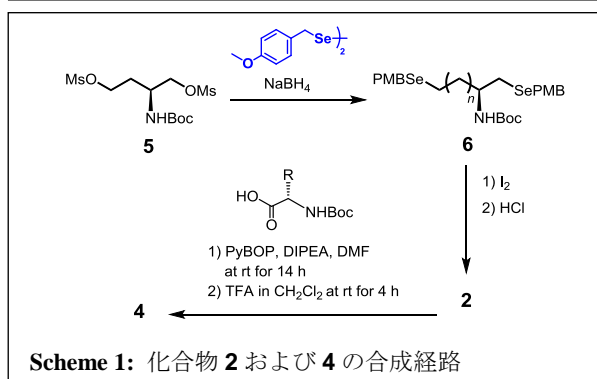


Fig. 2: 本研究期間で合成した代表的な化合物



Scheme 1: 化合物 2 および 4 の合成経路

代表的な合成手法の例として、Scheme 1 に化合物 **2** および **4** の合成経路を示す。出発物質のメシラート **5** は以前に我々が報告した手法を応用して調製した (*Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 3464)。**5** に対して、セレン原子ソースとなる *p*-methoxybenzyl (PMB) diselenide を NaBH₄ 存在下で反応させ、二つの PMBSe 部位を導入した **6** を得た。PMB 基を I₂ によって酸化的に脱保護し、環化体とした後、さらに塩酸処理によって目的物 **2** を得ることができた。同様の手法を応用することで、5員環状ジセレニド **1** やジヒドロキシジセレニド **3** を高収率で得た。さらに、**2** は各種アミノ酸誘導体を縮合剤 (PyBOP) 共存下で混合することで、対応するアミノ酸接合体 **4** を得た。

b) 合成化合物の抗酸化活性評価

合成した化合物について、水中およびメタノール中での GPx 様触媒活性を評価したが、いずれの化合物も良好な抗酸化触媒活性を示さなかった。一方、ヒドロキシ基を有する化合物 **3** のリポソーム抗脂質過酸化活性 (*Adv. Pharm. Bull.* **2012**, *2*, 93) を評価したところ、長いアルキル鎖を有するジセレニド化合物 (**3c-f**) が優れた抗脂質過酸化活性を有することが明らかとなった。さらにこれらの化合物の酸化ストレス性細胞死の抑制効果について、HeLa 細胞を用いて検証した。培養細胞を ~100 μM のジセレニド化合物含有培地中で培養した後、水溶性ラジカル開始剤を添加し、さらに 3 h 同条件で培養した。死細胞率を各化合物について測定したところ、より長いアルキル鎖を有するジセレニド化合物で前処理したものの細胞生存率が高い傾向にあり、抗脂質過酸化活性順位と強い相関関係があることが明らかとなった。細胞における抗酸化活性の作用機序はリポソーム内のそれと同様のものと予想され、合成化合物は細胞膜中のラジカル連鎖反応を阻害する特性をもつものと考えられる。

c) 酸化的に失活した PDI の再活性化実験

ジセレニド結合はグルタチオンなどのチオール系還元剤 (RSH) によって高い還元活性を有するセレノール種 (-SeH) へ変換される (eq. 1)。



セレノール種は、その高い還元力から SNO 基を SH 基へ変換することが知られている。この特性を利用し、S-ニトロソ化した失活 PDI (SNO-PDI) の活性化における化合物 **1-3** の触媒活性を評価した。触媒量のジセレニド化合物と GSH および SNO-PDI を混合し、一定時間後、脱ニトロソ化によって生じたフリーの SH 基を PEG 化剤でブロックし、SDS-PAGE により反応進行率を観測した (Fig. 3)。いずれのジセレニド化合物も反応を促進し、部分的に脱ニトロソ化が進行した PDI 種がゲルバンドシフトとして観測された。現在、脱ニトロソ化に起因する小胞体ストレスの緩和作用を細胞レベルで評価中である。

d) MF 体のリフォールディング実験

PDI はその活性中心に Cys-Gly-His-Cys の特徴的なカルテット配列を有する。二つのシステイン (Cys) 残基間で形成される SS 結合は基質タンパク質の SS 結合形成を促進し、SS 結合が開裂したジチオール体はタンパク質分子内の掛け違えた SS 結合の還元および異性化反応を促進することで、小胞体内のタンパク質の品質を一定に保っている (Fig. 4)。ところで、本研究期間中に合成した環状ジセレニド化合物はグルタチオン共存下で、ジセレノール体へと可逆的に変換される (eq. 1)。すなわち、ジセレニド結合の酸化還元平衡反応は、小胞体内における PDI のジスルフィド結合のそれと酷似して

おり、ジセレニド化合物は PDI 同様に基質タンパク質のジスルフィド関連反応 (Fig. 4) を促進するものと予想した。そこで、分子内に 4 つの SS 結合を有するリボヌクレアーゼ (RNase) A およびニワトリ卵白リゾチーム (HEL) を用いて、リフォールディング実験を行い、ジセレニド化合物の触媒能を評価した。

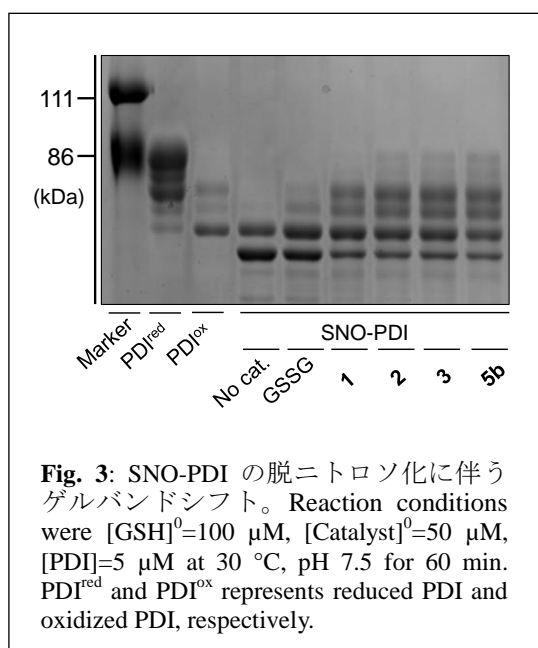


Fig. 3: SNO-PDI の脱ニトロソ化に伴うゲルバンドシフト。Reaction conditions were [GSH]⁰=100 μM, [Catalyst]⁰=50 μM, [PDI]=5 μM at 30 °C, pH 7.5 for 60 min. PDI^{red} and PDI^{ox} represents reduced PDI and oxidized PDI, respectively.

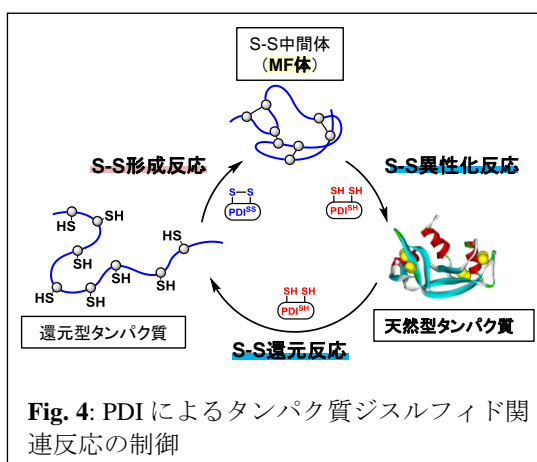


Fig. 4: PDI によるタンパク質ジスルフィド関連反応の制御

分子内にランダムな 4 つの SS 結合をもつ RNase A (4SS) を MF 体として、GSH (1 mM) と触媒量のジセレニド化合物を添加し、天然体 (N) への触媒的リフォールディング反応を行った。一定時間後、反応溶液中で生成したリフォールディング中間体を HPLC で分析したところ、時間の経過に伴って、4SS がいくつかのフォールディング中間体を経由して徐々に N 体へと変換される様子が観測された (Fig. 5a)。HPLC から見積もられた各生成物の割合を反応時間に対してプロットしたところ、触媒存在下では、より迅速に各種中間体および N 体が生じる様子が観測された (Fig. 5b)。このジセレニド化合物の PDI 様触媒活性の大小は化合物の環サイズや官能基の違いによるジセレニド結合の安定性 (開裂のしやすさ) と生じた SeH 基の酸性度 (pK_a) に依存していることも明らかとなった。

さらに、PDI の活性中心のアミノ酸配列を模倣して、化合物 **2** のアミノ基にヒスチジンをはじめ、種々の塩基性アミノ酸を接合した化合物 **4** についても同様に、HEL をモデル基質としてフォールディング触媒としての活性評価を行った。SS 結合をもたない還元型 HEL (R^{HEL}) に GSH および酸化型 GSH (GSSG) を触媒量のジセレニド化合物の共存下で混合することで酸化的フォールディング反応を開始し、一定時間後の HEL の酵素活性回復率からフォールディング収率を見積もった。反応時間に対して活性回復率をプロットしたところ、いずれのジセレニド触媒も、HEL の酸化的フォールディングを加速させることが明らかとなった (Fig. 6a)。重要なことに、塩基性アミノ酸を接合させることで、フォールディング触媒としての機能が強化されることも明らかとなった。さらに、HEL の 4SS ($4SS^{HEL}$) についても、リフォールディング実験を実施したところ、塩基性アミノ酸、特にヒスチジンを接合させた化合物は、アミノ酸をもたない **2** よりも明らかに高い触媒活性を示した (Fig. 6b)。アミノ酸を接合させることで、ジセレニド結合の熱力学的安定性が低下することが、化合物の酸化還元電位測定から明らかとなっており、eq. 1 に示す酸化還元平衡反応が、掛け違えた SS 結合の還元および異性化反応を促進するジセレノール体側へと傾くことで、フォールディングおよびリフォールディングを加速させたものと考えられる。

<総括>本研究期間において、当初計画していた検討課題 a)~d) を全て完了した。細胞系および無細胞系の種々の実験により、当該化合物群の薬剤利用を目指すうえでの重要な基礎データを得ることが出来た。

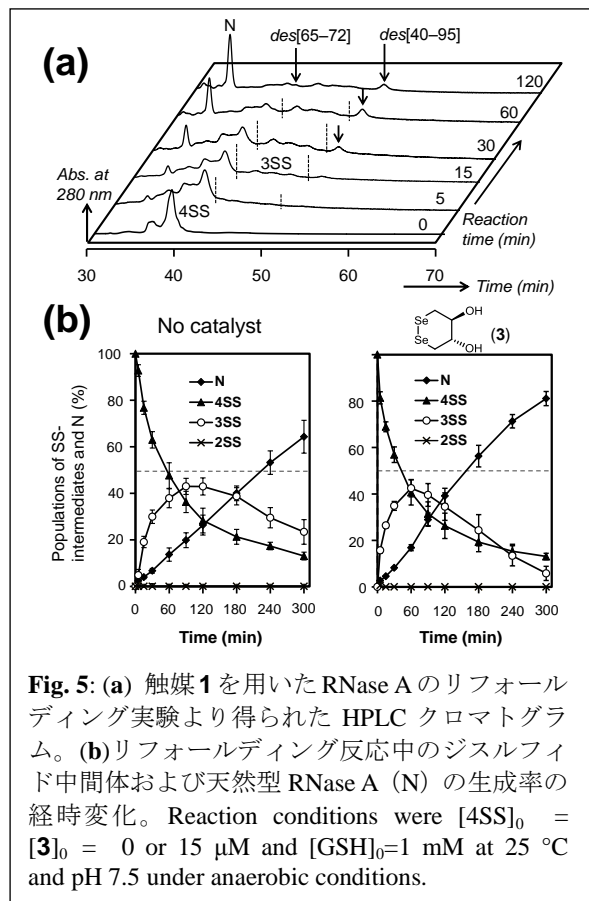


Fig. 5: (a) 触媒 **1** を用いた RNase A のリフォールディング実験より得られた HPLC クロマトグラム。(b) リフォールディング反応中のジスルフィド中間体および天然型 RNase A (N) の生成率の経時変化。Reaction conditions were $[4SS]_0 = [3]_0 = 0$ or 15 μM and $[GSH]_0 = 1$ mM at 25 $^{\circ}\text{C}$ and pH 7.5 under anaerobic conditions.

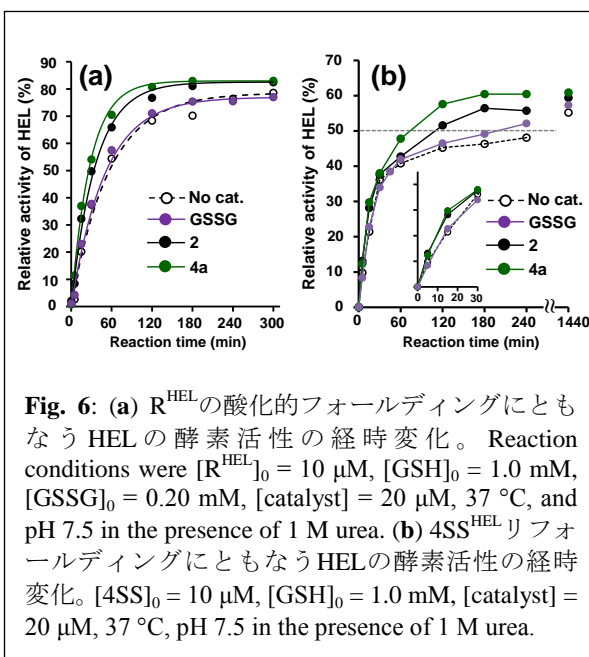


Fig. 6: (a) R^{HEL} の酸化的フォールディングにともなう HEL の酵素活性の経時変化。Reaction conditions were $[R^{HEL}]_0 = 10$ μM , $[GSH]_0 = 1.0$ mM, $[GSSG]_0 = 0.20$ mM, [catalyst] = 20 μM , 37 $^{\circ}\text{C}$, and pH 7.5 in the presence of 1 M urea. (b) $4SS^{HEL}$ リフォールディングにともなう HEL の酵素活性の経時変化。 $[4SS]_0 = 10$ μM , $[GSH]_0 = 1.0$ mM, [catalyst] = 20 μM , 37 $^{\circ}\text{C}$, pH 7.5 in the presence of 1 M urea.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okada Shunsuke, Matsusaki Motonori, Arai Kenta, Hidaka Yuji, Inaba Kenji, Okumura Masaki, Muraoka Takahiro	4. 巻 55
2. 論文標題 Coupling effects of thiol and urea-type groups for promotion of oxidative protein folding	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 759 ~ 762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC08657E	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 Arai Kenta, Takei Toshiki, Shinozaki Reina, Noguchi Masato, Fujisawa Shouta, Katayama Hidekazu, Moroder Luis, Ando Setsuko, Okumura Masaki, Inaba Kenji, Hojo Hironobu, Iwaoka Michio	4. 巻 1
2. 論文標題 Characterization and optimization of two-chain folding pathways of insulin via native chain assembly	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-018-0024-0	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 該当する

1. 著者名 荒井 堅太、岩岡 道夫	4. 巻 54
2. 論文標題 インスリンの高次構造形成過程の解明	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 1135 ~ 1139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.54.12_1135	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 荒井 堅太、岩岡 道夫	4. 巻 73
2. 論文標題 インスリンの簡便な化学合成法の開発 未来の糖尿病治療への期待	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学	6. 最初と最後の頁 29 ~ 33
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 Arai Kenta, Ueda Setsura, Tamura Sayaka	4. 巻 4
2. 論文標題 Rapid Electrochemical Conversion of Thiol and Disulfide into Difluoroand Trifluoromethyl Thioethers in a Microfluidic Reactor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr. Green Chem.	6. 最初と最後の頁 137 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/2213346105666171206150931	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 Verma Prachi, Kunwar Amit, Arai Kenta, Iwaoka Michio, Priyadarsini K. Indira	4. 巻 144
2. 論文標題 Mechanism of radioprotection by dihydroxy-1-selenolane (DHS): Effect of fatty acid conjugation and role of glutathione peroxidase (GPx)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimie	6. 最初と最後の頁 122 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biochi.2017.10.021	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 Shimodaira Shingo, Asano Yuki, Arai Kenta, Iwaoka Michio	4. 巻 56
2. 論文標題 Selenogluthathione Diselenide: Unique Redox Reactions in the GPx-Like Catalytic Cycle and Repairing of Disulfide Bonds in Scrambled Protein	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 5644 ~ 5653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.7b00751	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 Arai Kenta, Takei Toshiki, Okumura Masaki, Watanabe Satoshi, Amagai Yuta, Asahina Yuya, Moroder Luis, Hojo Hironobu, Inaba Kenji, Iwaoka Michio	4. 巻 56
2. 論文標題 Preparation of Selenoinsulin as a Long-Lasting Insulin Analogue	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 5522 ~ 5526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201701654	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 Arai Kenta, Ueno Haruhito, Asano Yuki, Chakrabarty Gaurango, Shimodaira Shingo, Mugesh Govindasamy, Iwaoka Michio	4. 巻 19
2. 論文標題 Protein Folding in the Presence of Water-Soluble Cyclic Diselenides with Novel Oxidoreductase and Isomerase Activities	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 207 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201700624	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 Arai Kenta, Matsunaga Takahiko, Ueno Haruhito, Akahoshi Nozomi, Sato Yuumi, Chakrabarty Gaurango, Mugesh Govindasamy, Iwaoka Michio	4. 巻 25
2. 論文標題 Modeling Thioredoxin Reductase Like Activity with Cyclic Selenenyl Sulfides: Participation of an NH ₂ Se Hydrogen Bond through Stabilization of the Mixed Se ² S Intermediate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry-A European Journal	6. 最初と最後の頁 12751 ~ 12760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201902230	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 Arai Kenta, Iwaoka Michio	4. 巻 1967
2. 論文標題 Oxidative Protein Folding Using trans-3,4-Dihydroxyselenolane Oxide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 229 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9187-7_14	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 Arai Kenta, Osaka Yuui, Haneda Masahiro, Sato Yuumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Cyclic telluride reagents with remarkable glutathione peroxidase-like activity for purification-free synthesis of highly pure organodisulfides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Catalysis Science & Technology	6. 最初と最後の頁 3647 ~ 3655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CY00562E	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16件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Kenta Arai
2. 発表標題 Bio-redox regulation by small molecular diselenide and selenenyl sulfide compounds
3. 学会等名 VII Encontro sobre Enxofre, Selenio e Telurio and 7th Workshop of the SeS Redox & Catalysis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒井堅太
2. 発表標題 生体酸化還元反応を制御する含セレン酵素ミミックの開発
3. 学会等名 細胞でつながる研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒井堅太
2. 発表標題 インスリンおよびセレノインスリンの化学合成と生物活性
3. 学会等名 第45回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒井堅太
2. 発表標題 ウシ膵臓インスリンおよびその[C7UA, C7UB]変異体の酸化的フォールディング経路、立体構造、および生理活性に関する研究
3. 学会等名 第17回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上野陽士
2. 発表標題 水溶性環状ジセレニド化合物は含ジスルフィド結合タンパク質の酸化的フォールディングを触媒する
3. 学会等名 第17回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kenta Arai
2. 発表標題 Organoselenium compounds: A new class of oxidative folding reagent
3. 学会等名 The 31st Annual Symposium of The Protein Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荒井堅太
2. 発表標題 インスリンおよびセレノインスリンの全合成と生物活性
3. 学会等名 第5回 内分泌代謝懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荒井堅太
2. 発表標題 含セレン有機化合物によるタンパク質の酸化的フォールディング反応の制御
3. 学会等名 蛋白研セミナー：カルコゲン，ヘテロ元素を含む生体分子の化学 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kenta Arai
2. 発表標題 CYCLIC SELENIUM COMPOUNDS: A NEW CLASS OF OXIDATIVE FOLDING REAGENT
3. 学会等名 Symposium on Selenium Chemistry & Biology (SSCB-2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浅野友紀
2. 発表標題 水溶性環状ジセレニド化合物によって触媒されるミスフォールドリボヌクレアーゼAのリフォールディング反応
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤澤翔太
2. 発表標題 インスリンの二本鎖酸化的フォールディングに対するProtein Disulfide Isomeraseの触媒作用
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荒井堅太
2. 発表標題 二本鎖フォールディング反応によるウシ膵臓インスリンおよびセレノインスリンの調製
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大坂侑意
2. 発表標題 高いジスルフィド結合形成能を有する水溶性テルロキシド化合物の合成 キーワード テルル/セレン/タンパク質フォールディング
3. 学会等名 第44回有機典型元素化学討論会実行委員会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上野陽士
2. 発表標題 脱ニトロソ化反応および抗酸化反応の両方を促進する環状ジセレニド化合物の合成
3. 学会等名 第44回有機典型元素化学討論会実行委員会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kenta Arai
2. 発表標題 Electrochemical Flow Synthesis Based on One-Electron Oxidation
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会 Asian International Symposium - Electrochemistry - (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenta Arai
2. 発表標題 Synthesis and applications of water-soluble organochalcogen compounds as an oxidoreductase mimic
3. 学会等名 8th workshop of the multidisciplinary group SeS Redox & catalysis (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東海大学理学部化学科 荒井堅太 研究室
<https://www.tokai-arai-lab.com/>
東海大・阪大・東北大・福岡大、インスリンの簡便な化学合成法を開発
https://www.nikkei.com/article/DGXLRSP478851_X00C18A5000000/
東海大学理学部化学科 荒井堅太研究室 ~生物物理化学、生命化学、有機合成化学~
<https://k-arai4470.wixsite.com/tokai-arai-lab>
持続型の性質を持つ新規インスリンの化学合成に成功しました
http://www.u-tokai.ac.jp/academics/undergraduate/science/news/detail/post_35.html
セレン原子が切り開く、インスリン化学合成と機能の向上を目指した新しい道筋Acadamist Journal、(2017)
<https://academist-cf.com/journal/?p=4501>

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