

平成21年 5月22日現在

研究種目：基盤研究（A）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18209005  
 研究課題名（和文） プロテアーゼの分子認識に基づく難病治療薬のデザインと  
 医薬化学研究  
 研究課題名（英文） Design and medicinal chemistry research on drugs for difficult  
 diseases based on molecular recognition of proteases  
 研究代表者  
 木曾 良明（KISO YOSHIAKI）  
 京都薬科大学・薬学部・教授  
 研究者番号：40089107

研究成果の概要：我々は基質遷移状態概念に基づいて、アスパラギン酸プロテアーゼに属するHIVプロテアーゼ阻害剤のデザインと合成を行い、ヒドロキシメチルカルボニルイソステアが、理想的な遷移状態ミミックであることを見だし、低分子化にも成功し、耐性と副作用の問題点克服の可能性も示した。このような有用な阻害剤設計の方法論を応用し、様々な難病克服を目指した分子認識に基づく治療薬のデザイン・合成と構造最適化・プロドラッグ等の医薬化学研究を行いその開発への指針を示した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	9,400,000	2,820,000	12,220,000
2007年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
2008年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
年度			
年度			
総計	27,400,000	8,220,000	35,620,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：プロテアーゼ、分子認識、プロテアーゼ阻害剤、ドラッグデザイン

## 1. 研究開始当初の背景

アスパラギン酸プロテアーゼは、高血圧、症、エイズ、マラリア、白血病、アルツハイマー病等の疾病の発症や継続に重要な役割を果たしているため、世界中で大きく注目され、治療薬開発をめざした阻害剤研究が盛んにおこなわれている。阻害剤研究は現在欧米において反応機構の解析に基づいて行われており、特にHIVプロテアーゼに対する特異的阻害剤は多くの研究がなされている。

しかし、高活性で低分子の耐性克服阻害剤の分子設計を行うには基質遷移状態と酵素

との相互作用の精密な解析が必要である。Transition-state mimic としてアロフェニルノルスタチン型 bioisostere の導入によりHIVプロテアーゼ阻害剤を分子設計して合成し、X線結晶構造解析に成功し、活性型コンフォメーションを解析しているのは我々のグループだけである。

この我々のアスパラギン酸プロテアーゼにおける有用な阻害剤設計の方法論は、マラリア原虫増殖に重要な役割を果たす plasmepsin類にも応用されて、マラリア治療薬のデザインと合成に成功し、Science, 301

(5630), 143 (2003)のEditor's Choiceに「標的蛋白に適応する分子の設計」としてハイライトされ、HMC Scaffoldの概念が解説され脚光を浴びている。

さらにアルツハイマー病の原因とされるβアミロイドの産生に關与するβ-secretase (BACE1) の阻害剤にも我々の設計手法を応用し、KMI-429を見出した。このKMI-429は世界で初めて低分子化合物によるin vivoでのAβ産生抑制作用を示し、この成果はアルツハイマー病治療薬としてマウスの脳内のβアミロイド量を減少させる新薬候補化合物として日本経済新聞 (2005年10月21日朝刊15ページ) に取り上げられ、大きな関心と期待が寄せられている。

このように、全世界的にエイズ、マラリア、アルツハイマー病などの難病治療薬研究は最緊急課題であることから、我々のプロテアーゼ阻害研究は世界中から注目されている。

また水溶性プロドラッグ研究が、ファルマシア、41,391(2005)のEditor's Eyeに取り上げられ、分子内O-Nアシル転位反応を利用したプロドラッグ研究をさらに展開した有用なものであるとして評価されている。

## 2. 研究の目的

我々は基質遷移状態概念に基づいて、アスパラギン酸プロテアーゼに属するHIVプロテアーゼ阻害剤のデザインと合成を行い、ヒドロキシメチルカルボニル(HMC)イソステアが、理想的な遷移状態ミミックであることを見出した。さらに、低分子化にも成功した。このKNI化合物は「Nature Reviews: Drug Discovery」に取り上げられるなど大きな反響を呼び、これらの低分子HIVプロテアーゼ阻害剤は、次世代抗HIV薬として期待されている。

そこでプロテアーゼと阻害剤との相互作用解析に基づいて理想的な遷移状態ミミックであるHMCイソステアを含むジペプチド型HIVプロテアーゼ阻害剤をデザインすることにより、組織移行性の高い低用量抗HIV薬の開発をめざしたい。さらに、ジペプチド型低分子HIVプロテアーゼ阻害剤は、既存薬耐性ウイルスに効力を示しており、変異のパターンも異なっていることから耐性と副作用の問題点克服の可能性があり、変異酵素と阻害剤の分子認識解析に基づいてデザインすることは重要である。

このようなアスパラギン酸プロテアーゼにおける有用な阻害剤設計の方法論を、マラリア発症に重要な役割を果たすplasmepsin類、アルツハイマー病に關与しているアミロイドβペプチドを生成するβセクレターゼ(BACE1)、成人T細胞白血病発症に重要なHTLV-1プロテアーゼに応用して、マラリア、アルツハイマー病、白血病のような難病克服

を目指した分子認識に基づく治療薬のデザイン・合成と構造最適化・プロドラッグ等の医薬化学研究を行いその開発への指針を示すことが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

(1)変異HIV-1プロテアーゼに感受性のKNI-241が見いだされたので複合体の相互作用解析を行った。

(2)抗HIV活性を持つジペプチドKNI-577及びKNI-764が見いだされ、またコンフォメーションが構造規制されていることからこれらをリードとしてコンフォメーション規制型HIVプロテアーゼ阻害剤をデザインし合成した。

(3)基質遷移状態ミミックのHMC部分の立体構造の異なるKNI-272とKNI-529のNMR解析を比較したところ、プロテアーゼ/阻害剤複合体から阻害剤が解離することなくその配向方向を反転していることがわかり、KNI-272のHIVプロテアーゼに対する親和性が、より高いことが示された。このことから、HIVプロテアーゼと阻害剤との相互作用をさらに詳細に解析する。その結果を基に、新しい阻害剤をデザインした。

(4)プラスメプシンII活性中心の構造に基づき、阻害剤KNI-10006と活性部位の相互作用を考慮して、プラスメプシンI, II, IV, HAPの阻害剤のデザインと合成を進めた。

(5)同様のアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤設計の方法論に基づいて、HTLV-1プロテアーゼ阻害剤KNI-10162をリードとして、低分子化を進めた。

(6)スウェーデン変異型APPはβ-セクレターゼに対する親和性が高くAβを生成しやすいので、スウェーデン型APP切断部位遷移状態をミミックしたβ-セクレターゼ阻害剤のデザインと合成を行った。

(7)構造活性相関研究の結果見出されたペントペプチド相当の阻害剤KMI-420/429は強力な酵素阻害活性を示し(IC<sub>50</sub>はそれぞれ8.2 nM, 3.9 nM)、BACE1を発現させたHEK293細胞に対して用量依存的にBACE1阻害活性を示した。また、KMI-429は低分子型BACE1阻害剤としては世界で初めてin vivoで効果が認められた。すなわち、変異型APPを発現させたマウス、および野生型マウスの海馬にKMI-429を投与することによりAβの生成を抑制することが確かめられた。しかしながら、脳血液関門(BBB)を透過させるためには、さらなる阻害剤の低分子化や修飾が必要であると考えられる。これらの化合物をリード化合物として、細胞膜を透過できるような新規化合物を設計した。

(8)HIVプロテアーゼのコンビナトリアル基質を用いて野生型及び変異酵素の特異性を解明して阻害剤デザインに応用し、耐性克服

をはかった。

(9)Plasmepsin 阻害剤のcathepsin D阻害作用を検討し、赤血球中で抗マラリア作用を測定した。

(10)抗HIV薬の、HIV protease及びその変異proteaseとの相互作用の熱力学的解析を最先端の高感度マイクロカロリメトリック技法を用いて行い、その結果を基に耐性克服可能な抗エイズ薬をデザインした。

(11)各アスパラギン酸プロテアーゼと基質ならびに阻害剤特異性を考察し創薬科学の観点から有効なアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤を短期間でかつ包括的に創製できる方法論を確立した。

(12)我々が行ってきたアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤の膨大な研究結果からHMCイソステアを基本構造として各酵素に対して強力な結合定数と選択性を有する構造をデザインした。

(13)各アスパラギン酸プロテアーゼに対して従来型のオーダーメイド創薬を行うのみならず統一的な基本戦略に立脚した阻害剤開発を行った。

#### 4. 研究成果

(1) プロテアーゼと阻害剤との相互作用解析に基づいて理想的な遷移状態ミミックであるHMCイソステアを含む組織移行性の高い低用量抗HIV薬の開発を目指した。その結果、P2/P3に非天然型D-アミノ酸を導入したKNI-1931やKNI-1909が極めて高いHIVプロテアーゼ阻害活性を有し、かつ薬剤耐性HIVにおいても効果を示すことを見いだした。

(2) アルツハイマー病治療薬をめざしたBACE1阻害剤研究においては、P4位に、様々な水素結合受容基を有する化合物を合成し、そのうち、KMI-574が培養細胞中及び*in vitro*で高いBACE1阻害活性を示した。また、HMCイソステアを含む新しいアミノ酸フェニルチオノルスタチンを組み入れたペプチドKMI-538が強いBACE1阻害活性を示した。さらに、P2位にイソフタル型芳香族基を導入し、構造変換を進めて、ケリドン酸残基を有する新規小分子型BACE阻害剤の合成に成功した。

(3) SARS治療薬をめざした、コロナウイルスプロテアーゼ研究においては、C末端にトリフルオロメチルケトン基を有するペプチドが強い阻害活性を有することを示した。

(4) ATL治療薬をめざした、HTLV-1プロテアーゼ研究においては、オクタペプチドKNI-10161の小分子化を進め、ヘキサペプチドKNI-10166やテトラペプチドKNI-10635が阻害活性を有することを見出した。

(5) マラリア治療薬をめざしたPlasmepsin阻害剤研究においては、高活性阻害剤

KNI-10006をリードとして構造活性相関研究を進め、Ki値がnM以下という高活性の化合物KNI-10283、KNI-10333、KNI-10538等を見いだした。これらは細胞毒性も低かった。

以上のように、難病治療薬をめざして分子認識に基づく阻害剤研究を着実に進めた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計44件)

① T. Regnier, D. Sarma, K. Hidaka, U. Bacha, E. Freire, Y. Hayashi, Y. Kiso: New developments for the design, synthesis and biological evaluation of potent SARS-CoV 3Cl<sup>pro</sup> inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19(10), 2722-2727 (2009). 査読有

② Y. Hamada, H. Ohta, N. Miyamoto, D. Sarma, T. Hamada, T. Nakanishi, M. Yamasaki, A. Yamani, S. Ishiura, Y. Kiso: Significance of interactions of BACE1-Arg235 with its ligands and design of BACE1 inhibitors with P2 pyridine scaffold. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19 (9), 2435-2439 (2009). 査読有

③ P. Bhaumik, H. Xiao, C. L. Parr, Y. Kiso, A. Gustchina, R. Y. Yada, A. Wlodawer: Crystal structure of the histo-aspartic protease (HAP) from *Plasmodium falciparum*. *J. Mol. Biol.*, 388 (3), 520-540 (2009). 査読有

④ Y. Hamada, Y. Kiso: Recent progress in the drug discovery of non-peptidic BACE1 inhibitors. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 4 (4), 391-416 (2009). 査読有

⑤ M. Adachi, T. Ohhara, K. Kurihara, T. Tamada, E. Honjo, N. Okazaki, S. Arai, Y. Shoyama, K. Kimura, H. Matsumura, S. Sugiyama, H. Adachi, K. Takano, Y. Mori, K. Hidaka, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso, R. Kuroki: Structure of HIV-1 protease in complex with potent inhibitor KNI-272 determined by high resolution X-ray and neutron crystallography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106 (12), 4641-4646 (2009). 査読有

⑥ A. Taniguchi, Y. Sohma, Y. Hirayama, H. Mukai, T. Kimura, Y. Hayashi, K. Matsuzaki, Y. Kiso: "Click peptide": pH-triggered *in situ* production and aggregation of monomer Aβ1-42. *ChemBioChem*, 10(4), 710-715 (2009). 査読有

⑦ M. Ebina, E. Futai, C. Tanabe, N. Sasagawa, Y. Kiso, S. Ishiura: Inhibition by KMI-574 leads to dislocalization of BACE1 from lipid rafts. *J. Neurosci. Res.*, 87 (2), 360-368 (2009). 査読有

⑧ A. Taniguchi, M. Skwarczynski, Y. Sohma, T. Nagano, T. Okada, K. Ikeda, H. Prakash, H. Mukai, Y. Hayashi, T. Kimura, S. Hirota, K. Matsuzaki, Y. Kiso: Controlled production of Alzheimer's amyloid β peptide from a photo-triggered,

water-soluble precursor “click peptide”.

*ChemBioChem*. 9(18), 3055-3065 (2008). 査読有

- ⑨ K. Hidaka, T. Kimura, A. J. Ruben, T. Uemura, M. Kamiya, A. Kiso, T. Okamoto, Y. Tsuchiya, Y. Hayashi, E. Freire, Y. Kiso: Antimalarial activity enhancement in hydroxymethylcarbonyl (HMC) isostere-based dipeptidomimetics targeting malarial aspartic protease plasmepsin. *Bioorg. Med. Chem.*, 16(23), 10049-10060 (2008). 査読有
- ⑩ T. Yoshiya, N. Ito, T. Kimura, Y. Kiso: Isopeptide method: Development of S-acyl isopeptide method for the synthesis of difficult sequence-containing peptides. *J. Peptide Sci.*, 14 (11), 1203-1208 (2008). 査読有
- ⑪ J.-T. Nguyen, Y. Hamada, T. Kimura, Y. Kiso: Design of potent aspartic protease inhibitors to treat various diseases. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 341 (9), 523-535 (2008). 査読有
- ⑫ M. Zhang, J.-T. Nguyen, H. Kumada, T. Kimura, M. Cheng, Y. Hayashi, Y. Kiso: Locking the two ends of tetrapeptidic HTLV-1 protease inhibitors inside the enzyme. *Bioorg. Med. Chem.*, 16(14), 6880-6890 (2008). 査読有
- ⑬ U. Bacha, J. Barrila, S. B. Gabelli, Y. Kiso, L. M. Amzel, E. Freire: Development of broad-spectrum halomethyl ketone inhibitors against coronavirus main protease 3CLpro. *Chem. Biol. Drug Design*, 72 (7), 34-49 (2008). 査読有
- ⑭ K. Matsuzaki, T. Okada, M. Tsukuda; K. Ikeda; Y. Sohma; Y. Chiyomori; A. Taniguchi; S. Nakamura; N. Ito; Y. Hayashi; Y. Kiso: Design, synthesis and biophysical properties of a helical Aβ1-42 analog: inhibition of fibrillogenesis and cytotoxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 371 (4), 777-780 (2008). 査読有
- ⑮ S. Nakatani, K. Hidaka, E. Ami, K. Nakahara, A. Sato, J.-T. Nguyen, Y. Hamada, Y. Hori, N. Ohnishi, A. Nagai, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso: Combination of non-natural D-amino acid derivatives and allophenylnorstatine-dimethylthioprolin scaffold in HIV protease inhibitors have high efficacy in Mutant HIV. *J. Med. Chem.*, 51 (10), 2992-3004 (2008). 査読有
- ⑯ M. Zhang, J. Nguyen, H. Kumada, T. Kimura, M. Cheng, Y. Hayashi, Y. Kiso: Synthesis and activity of tetrapeptidic HTLV-I protease inhibitors possessing different P3-cap moieties. *Bioorg. Med. Chem.*, 16 (10), 5795-5802 (2008). 査読有
- ⑰ Y. Hamada, H. Ohta, N. Miyamoto, R. Yamaguchi, A. Yamani, K. Hidaka, T. Kimura, K. Saito, Y. Hayashi, S. Ishiura, Y. Kiso: Novel non-peptidic and small-sized BACE1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18(5), 1654-1658 (2008). 査読有
- ⑱ Y. Hamada, H. Abdel-Rahman, A. Yamani, J.-T. Nguyen, K. Hidaka, T. Kimura, Y. Hayashi, K. Saito, S. Ishiura, Y. Kiso: BACE1 inhibitors: Optimization by replacing the P1' residue with non-acidic moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18

(5), 1649-1653 (2008). 査読有

- ⑲ J.-T. Nguyen, M. Zhang, H. Kumada, A. Itami, K. Nishiyama, T. Kimura, M. Cheng, Y. Hayashi, Y. Kiso: Truncation and non-natural amino acid substitution studies on HTLV-I protease hexapeptidic inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18(1), 366-370 (2008). 査読有
- ⑳ A. Taniguchi, T. Yoshiya, N. Abe, F. Fukao, Y. Sohma, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso: “O-Acyl isopeptide method” for peptide synthesis: Solvent effects in the synthesis of Aβ1-42 isopeptide using “O-acyl isodipeptide unit”. *J. Peptide Sci.*, 13 (12), 868-874 (2007). 査読有
- ㉑ 濱田芳男、木曾良明: プロテアーゼ阻害剤: 蛋白質核酸酵素 増刊号「ケミカルバイオロジー」(長野哲雄、長田裕之、菊地和也、上杉志成編) 1702-1707 (2007). 査読有
- ㉒ 木曾良明: アルツハイマー病はどこまで克服されたかー創薬・治療の最前線を聞く。平成19年版 人類とバイオー知の大競争時代をいかに勝ち抜くかー(東京テクノ・フォーラム21編) 381-402 (2007).
- ㉓ E. Ami, K. Nakahara, A. Sato, J.-T. Nguyen, K. Hidaka, Y. Hamada, S. Nakatani, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso: Synthesis and antiviral property of allophenylnorstatine-based HIV protease inhibitors incorporating D-cysteine derivatives as P2/P3 moieties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17 (15), 4213-4217 (2007). 査読有
- ㉔ V. Lafont, A. A. Armstrong, H. Ohtaka, Y. Kiso, L. M. Amzel, E. Freire: Compensating enthalpic and entropic changes hinder binding affinity optimization. *Chemical Biology & Drug Design*, 69 (6), 413-422 (2007). 査読有
- ㉕ T. Kimura, J.-T. Nguyen, H. Maegawa, K. Nishiyama, Y. Arii, Y. Matsui, Y. Hayashi, Y. Kiso: Chipping at large, potent human T-cell leukemia virus type 1 protease inhibitors to uncover smaller, equipotent inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17 (12), 3276-3280 (2007). 査読有
- ㉖ T. Yoshiya, A. Taniguchi, Y. Sohma, F. Fukao, S. Nakamura, N. Abe, N. Ito, M. Skwarczynski, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso: “O-Acyl isopeptide method” for peptide synthesis: synthesis of forty kinds of “O-acyl isodipeptide unit” Boc-Ser/Thr(Fmoc-Xaa)-OH. *Org. Biomol. Chem.* 5 (11), 1720-1730 (2007). 査読有
- ㉗ K. Hidaka, T. Kimura, Y. Tsuchiya, M. Kamiya, A. J. Ruben, E. Freire, Y. Hayashi, Y. Kiso: Additional interaction of allophenylnorstatine-containing tripeptidomimetics with malarial aspartic protease plasmepsin II. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17 (11), 3048-3052 (2007). 査読有
- ㉘ Y. Sohma, T. Yoshiya, A. Taniguchi, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso: Development of “O-Acyl Isopeptide Method”. *Biopolymers Peptide Science*, 88(2), 253-262 (2007). 査読有

- ②⑨ Z. Ziora, S. Kasai, K. Hidaka, A. Nagamine, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso: Design and synthesis of BACE1 inhibitors containing a novel norstatine derivative (2*R*, 3*R*)-3-amino-2-hydroxy-4-(phenylthio) butyric acid. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17 (6), 1629-1633 (2007). 査読有
- ③⑩ Y. Sohma, A. Taniguchi, T. Yoshiya, Y. Chiyomori, F. Fukao, S. Nakamura, M. Skwarczynski, T. Okada, K. Ikeda, Y. Hayashi, T. Kimura, S. Hirota, K. Matsuzaki, Y. Kiso: "Click peptide": a novel "O-acyl isopeptide method" for peptide synthesis and chemical biology-oriented synthesis of amyloid  $\beta$  peptide analogues. *J. Peptide Science*, 12 (12), 823-828 (2006). 査読有
- ③⑪ J. Nguyen, A. Yamani, Y. Kiso: Views on amyloid hypothesis and secretase inhibitors for treating Alzheimer's disease: Progress and problems. *Current Pharm. Des.*, 12 (33), 4295-4312 (2006). 査読有
- ③⑫ Y. Sohma, Y. Kiso: "Click peptide": Chemical biology-oriented synthesis of Alzheimer's disease-related amyloid  $\beta$  peptide ( $A\beta$ ) analogues based on the "O-acyl isopeptide method". *Chem-BioChem.*, 7(10), 1549-1557 (2006). 査読有
- ③⑬ T. Yoshiya, Y. Sohma, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso: "O-Acyl isopeptide method": racemization-free segment condensation in solid phase peptide synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 47(45), 7905-7909 (2006). 査読有
- ③⑭ M. O. Sydnes, Y. Hayashi, V. K. Sharma, T. Hamda, U. Bacha, J. Barrila, E. Freire, Y. Kiso: Synthesis of glutamic acid and glutamine peptides possessing a trifluoromethyl ketone group as SARS-CoV 3CL protease inhibitors. *Tetrahedron*, 62 (36), 8601-8609 (2006). 査読有
- ③⑮ Y. Hamada, N. Igawa, H. Ikari, Z. Ziora, J.-T. Nguyen, A. Yamani, K. Hidaka, T. Kimura, K. Saito, Y. Hayashi, M. Ebina, S. Ishiura, Y. Kiso:  $\beta$ -Secretase inhibitors: Modification at the P4 position and improvement of inhibitory activity in cultured cell. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16 (16), 4354-4359 (2006). 査読有
- ③⑯ 日高興士, 木曾良明: 今エイズ薬研究はどうなっているか. *化学*, 61 (5), 25-29 (2006).
- ③⑰ T. Kimura, Y. Hamada, M. Stochaj, H. Ikari, A. Nagamine, H. Abdel-Rahman, N. Igawa, K. Hidaka, J.-T. Nguyen, K. Saito, Y. Hayashi, Y. Kiso: Design and synthesis of potent  $\beta$ -secretase (BACE1) inhibitors with P1' carboxylic acid bioisosteres. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16 (9), 2380-2386 (2006). 査読有
- ③⑱ Y. Sohma, A. Taniguchi, M. Skwarczynski, T. Yoshiya, F. Fukao, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso: "O-Acyl isopeptide method" for the efficient synthesis of difficult sequence-containing peptides: use of "O-acyl isopeptide unit". *Tetrahedron Lett.*, 47 (18), 3013-3017 (2006). 査読有
- ③⑲ 石浦章一, 木曾良明: アルツハイマー病の治療薬をつくる. *日経サイエンス*, 36 (4), 64-69 (2006). 査読有
- [学会発表] (計142件)
- ① Y. Kiso: Defying difficult diseases: design and synthesis of protease inhibitors, prodrug forms and click peptides. PSJ-AAPS Joint Symposium: New Trends of Medicinal Chemistry. 日本薬学会第129年会 (京都), 2009.3.
- ② 木曾良明: 生物分子システムを基盤とする創薬科学. 統合創薬科学フロンティアシンポジウム~伝承薬から生物分子システムまでを基盤として~ (京都), 2008.12
- ③ Y. Kiso: Defying difficult diseases: peptide chemistry in medicinal science: 45th Japanese Peptide Symposium (Tokyo, Japan), 2008.10.
- ④ K. Hidaka, T. Kimura, T. Uemura, A. J. Ruben, E. Freire, Y. Kiso: Effect of dipeptidomimetics on malaria parasite proliferation inhibition targeting plasmepsin. 45th Japanese Peptide Symposium (Tokyo, Japan), 2008.10.
- ⑤ H. Ohta, Y. Hamada, N. Miyamoto, R. Yamaguchi, A. Yamani, K. Hidaka, T. Kimura, K. Saito, S. Ishiura, Y. Kiso: SAR study of BACE1 inhibitors containing pyridine derivatives. 45th Japanese Peptide Symposium (Tokyo, Japan), 2008.10.
- ⑥ 濱田芳男、大田博子、宮本奈緒子、山口亮司、A. Yamani、日高興士、木村徹、齋藤一樹、石浦章一、木曾良明: BACE1 阻害剤の設計—ペプチドから非ペプチドへ。第13回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター学会 (吹田), 2008.8.
- ⑦ Y. Kiso: Synthesis of transition-state mimic protease inhibitors and click peptides based on O-N acyl shift. 10th Chinese International Peptide Symposium (CPS-2008) (Xi'an, China), 2008.7.
- ⑧ 木曾良明:  $\beta$ -セクレターゼをターゲットとするアミロイド生成阻害薬開発の展望 日本薬学会第128年会シンポジウム「アルツハイマー病の画期的創薬」(横浜)、2008.3.
- ⑨ 木曾良明: 難病克服を目指した生物分子を基盤とする創薬科学。第1回熊本創薬シンポジウム (熊本)、2008.2.
- ⑩ A. Taniguchi, Y. Sohma, Y. Hayashi, S. Hirota, K. Matsuzaki, Y. Kiso: Click peptide: pH- or photo-triggered *in situ* production of Alzheimer's disease-related amyloid  $\beta$  peptide 1-42. 4th Takeda Sci. Found. Symp. PharmaSciences: On the Frontiers of Chem. Biol. (Tokyo) 2007.12.
- ⑪ K. Hidaka, T. Kimura, Y. Tsuchiya, M. Kamiya, E. Freire, B. M. Dunn, Y. Hayashi, Y. Kiso: HIV protease and malarial plasmepsin inhi-

bitors with hydroxymethylcarbonyl isostere. 5th General Meeting of the International Proteolysis Society (Patras, Greece) 2007.10.

⑫ Y. Kiso: Defying difficult diseases: Synthesis of peptidomimetic protease inhibitors, prodrug forms and click peptides. Modern Solid Phase Peptide Synthesis & Its Applications (Port Douglas, Australia) 2007.10.

⑬ Y. Kiso: Challenging difficult diseases: protease inhibitors and prodrug forms. 2nd European Conference on Chemistry for Life Sciences (Wroclaw, Poland) 2007.9.

⑭ Y. Kiso: Challenging difficult diseases: synthesis of protease inhibitors and click peptides. The 6th International Symposium on Frontiers in Protein Chemistry and Biotechnology (ISFPCB'07) (Changchun, China) 2007.8.

⑮ Y. Hamada, N. Miyamoto, R. Yamaguchi, A. Yamani, K. Hidaka, H. Kumada, T. Kimura, K. Saito, Y. Hayashi, S. Ishiura, Y. Kiso: Non-peptidic small-sized BACE1 inhibitors: optimization based on the docked inhibitor's conformer in BACE1. 20th American Peptide Symposium: Peptides for Youth (Montreal, Canada) 2007.7

⑯ Y. Kiso: Defying difficult diseases: peptidomimetic protease inhibitors, prodrug forms and click peptides. First Indian Peptide Symposium (Hyderabad, India), 2007.2.

⑰ Y. Kiso: Challenging difficult diseases: peptide mimetic inhibitors and click peptides. 10th Korean Peptide Symposium Frontiers in Peptide Science (Korea, Seoul) 2006.11-12

⑱ Y. Hayashi, Y. Sohma, A. Taniguchi, M. Skwarczynski, T. Kimura, Y. Kiso: Application of intramolecular migration reaction in peptide chemistry to chemical biology based on "click peptide", and chemical pharmaceuticals. The 11th Akabori Conf. 2006 Japanese-German Symp. Peptide Sci. (Kloster Banz, Germany) 2006.9

⑲ Z. Ziora, S. Kasai, K. Hidaka, A. Nagamine, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso: Novel thio-derivative of phenylnorstatine and its application to the BACE1 inhibitors design. 29th European Peptide Symposium (Gdansk, Poland) 2006.9

⑳ Y. Kiso: Defying difficult diseases: design of protease inhibitors and prodrug forms. ICOB-5 & ISCNP -25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products (Kyoto, Japan) 2006.7.

㉑ Y. Kiso: Challenging intractable diseases: protease inhibitors and O-N acyl migration-type prodrug forms. 9th Chinese International Peptide Symposium (CPS-9) - New Age of Peptide Biology and Chemistry (Shanghai, China) 2006.7.

㉒ Y. Kiso: Substrate transition-state mimetic inhibitors and prodrug forms using O-N intramolecular acyl migration. 7th Tetrahedron Symposium: Challenges in Organic Chemistry (Kyoto, Japan) 2006.5.

〔図書〕 (計 4 件)

① Y. Kiso, A. Taniguchi, Y. Sohma: Click peptides: design and applications. *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology*, (ed. Tadhg P. Begley), Vol. 1, 379-383 (2009).

② 木曾良明、日高興士: ペプチドと創薬研究. *化学フロンティア* 19, 創薬をめざす有機合成戦略—進化する医薬品づくり(穴戸宏造、新藤充編) 125-132 (2007).

③ 木曾良明、濱田芳男: プロテアーゼインヒビターからの創薬. *遺伝子医学MOOK*, 8「ペプチドと創薬」193-199 (2007).

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称:  $\beta$ セクレターゼ阻害活性を有する新規化合物

発明者: 木曾良明

権利者: 同上

種類: 特許(通常)

番号: 特願2007-164845

出願年月日: 2007/6/22

国内外の別: 国内

〔その他〕

新聞掲載: 2009年3月10日

「HIV増殖の必須たんぱく質 全原子構造を解明」などの見出しで、HIVプロテアーゼとKNI-272の複合体の構造解明研究が日本経済新聞、京都新聞などの新聞に掲載された。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

木曾 良明 (KISO YOSHIKI)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号: 40089107

### (2) 研究分担者

木村 徹 (KIMURA TOORU)

京都薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号: 70204980

### (3) 連携研究者

特記事項なし