

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02555

研究課題名(和文) 生体分子の鏡映変換による医薬品探索技術の開発と応用

研究課題名(英文) Development of Drug Discovery Technologies Using Mirror-image Biomolecules

研究代表者

大石 真也(Oishi, Shinya)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80381739

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：天然物・天然資源の鏡像体からの感染症治療薬の探索に向けて、標的タンパク質の鏡像型タンパク質を利用する生物活性評価系の確立に向けた検討を行った。2種類のウイルスのウイルスカプシドを構成するタンパク質化学合成プロセスを確立し、カプシド粒子の形成に必要なフォールディング条件を見出した。麻疹ウイルスのFタンパク質の標的とするスクリーニング系の構築に向けた検討の過程で、強力な抗ウイルス活性を示すペプチド配列を同定した。また、ピロリ菌のライフサイクルに必要な代謝酵素の化学合成プロセスを確立し、酵素活性を示す鏡像型酵素を調製するための条件を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、創薬研究における有機化学の主な役割は、生物活性化合物の合成や構造最適化研究など化合物リソースの効率的な供給であったが、タンパク質の化学合成技術と新しい分析・解析技術を駆使することで、天然物・天然資源の創薬リソースとしての魅力や利用価値を倍加させる創薬シーズ探索技術を確立した。このプロセスは、抗がん剤の標的分子だけでなく病原微生物由来のタンパク質にも適用可能であり、多彩な医薬品探索に利用できることを明らかにした。本研究で同定した抗ウイルス活性を示す化合物は新しい医薬品のリード化合物となるとともに、化学合成タンパク質や生物活性評価技術は生命科学領域の基礎研究など幅広い応用が可能である。

研究成果の概要(英文)：For the development of therapeutic agents for infectious diseases from mirror-image natural products and natural resources, several studies were conducted to establish the bioassay systems using mirror-image proteins. We established the preparation protocols of two viral capsid proteins via chemical synthesis and appropriate folding processes. In the course of our development of screening systems for antiviral agents against measles virus, several peptide sequences that exhibit potent antiviral activity were identified. We also established the synthetic process for an enzyme of *H. pylori* to provide the functional enzyme after appropriate folding conditions.

研究分野：創薬化学

キーワード：スクリーニング 抗体様分子 鏡像型タンパク質 創薬 モダリティ

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

天然物は、複雑かつユニークな分子構造を提供する有用な創薬リソースであり、実際に、天然物そのものや化学修飾や構造変換を施された誘導体が、抗癌剤・抗生物質・免疫抑制剤等の医薬品として古くから利用されている。このうち、自然界に存在するキラルな天然物は、特定の立体配置の組み合わせからなる単一のエナンチオマーとして供給されることが多い。我々は、鏡の中に投影される天然物の鏡像異性体もまた、天然物と同等の薬らしさの特性を有しており、これらも有益な創薬リソースになりうることに着目した。研究開始当初までに、鏡像体タンパク質 (D-タンパク質) を用いた天然物・天然資源のスクリーニングにより天然物・天然資源の鏡像体化合物群のスクリーニングが実現できることを実証し、がん抑制タンパク質の機能制御に関わる MDM2 などを標的とする抗がん剤のシーズ探索に向けた研究を展開している (文献①~④)。

2. 研究の目的

天然物・天然資源の鏡像体を活用できる新しい探索技術が実現すれば、キラルな創薬リソースを倍加させ、新しい医薬品のリード化合物の発見に貢献することが可能となる。本研究では、鏡の中のみに存在する仮想化合物群からの感染症治療薬の探索に向けて、ウイルスや細菌のライフサイクルに関与するタンパク質の鏡像体タンパク質の化学合成プロセスの確立に向けた検討を行った。また、得られた化学合成タンパク質を用いて生物活性評価系を構築し、この過程で得られた化合物の感染症治療薬への展開を試みた。

3. 研究の方法

(1) 標的タンパク質及びその鏡像体の化学合成法の確立：生物活性評価に用いるウイルス・細菌由来の標的タンパク質を選定し、これらの化学合成法を確立した。固相合成法と native chemical ligation (NCL) 法を利用して天然型タンパク質の合成法を確立した後、確立したプロトコールを用いて鏡像体タンパク質を化学合成した。タンパク質の化学合成における合成中間体の難溶性の課題を回避・改善するために、補助基の利用や合成プロセスを精査した。

(2) 化学合成タンパク質を用いた生物活性評価系の構築とスクリーニングへの応用：化学合成により取得した天然型タンパク質と鏡像体タンパク質を用いて適切なフォールディング条件を設定し、タンパク質の構造・機能を精査した。また、標的タンパク質の特性 (安定性・構造変化・補因子等との相互作用等) に応じた条件設定を行い、生物活性評価系を確立した。

(3) 活性化化合物の構造最適化と相互作用様式の解明：化学合成タンパク質を利用した生物活性評価により標的タンパク質との相互作用が認められた化合物について、抗ウイルス活性の評価を行うとともに相互作用様式の解明に向けた複合体の特性・構造解析を行った。

4. 研究成果

(1) デングウイルスのカプシドタンパク質の化学合成と粒子形成条件の確立：デングウイルスはフラビウイルス科の RNA ウイルスで、ヒトスジシマカが媒介してデング熱を引き起こす原因ウイルスである。我々は、デングウイルスに対する抗ウイルス薬の探索研究の一環として、デングウイルスのカプシドタンパク質 dengue 2 capsid protein (DEN2C) を選択し、DEN2C の化学合成プロセスの確立と活性型タンパク質の取得に向けた条件を検討した。DEN2C の化学合成例として、NMR 解析で安定な構造をとる 80 残基 [DEN2C (21-100)] の部分配列の合成が報告されていた (文献⑤)。このプロセスでは、100 残基からなる全長配列ではないこと、Boc 法によりペプチドセグメントを固相合成していること、ネイティブ配列に存在しない Cys 残基が NCL 後に残存することの課題があった。これらを解決するべく、Fmoc 固相合成法により合成した 2 つのペプチド鎖から NCL により DEC の全長配列を構築する化学合成プロセスを確立した。

まず、DEN2C の Met48-Ala49 間のペプチド結合で区分した 2 つのペプチドセグメント [DEN2C (1-48) 及び [Cys49]-DEN2C (49-100)] を設計し、それぞれ固相合成法により取得した。次に、DEN2C (1-48) の C 末端側に配置した Dbz 基を活性化してから固相樹脂から切り出し、MPAA で処理することによりチオエステルを得た。引き続き、[Cys49]-DEN2C (49-100) との NCL を行った後、VA-044 を用いた脱硫反応により目的の DEN2C (1-100) を取得した。

得られた化学合成 DEN2C を用いて緩衝液中でのフォールディング処理を行い、このサンプルの CD スペクトル解析により α -ヘリックスに特徴的な構造を有していることを確認した。続いて核酸存在下でのカプシド粒子形成条件を精査し、 $1 \mu\text{M}$ 程度の低濃度の DEN2C 溶液中に $1/100$ 程度の ssDNA を添加した時にカプシド様の粒子が形成することを見出した。以上のことから、鏡像スクリーニングに利用可能な DEN2C の活性型タンパク質を調製する技術を確立できた。

(2) B 型肝炎ウイルスのカプシドタンパク質の化学合成と粒子形成条件の確立：B 型肝炎ウイルス (HBV) は、肝細胞に感染して慢性肝炎や肝がんの原因となるヘパドナウイルス科の DNA ウイルスである。HBV のコアタンパク質 Cp183 は、ウイルスのヌクレオカプシドを構成するタンパク質であり、コアタンパク質に結合してカプシドの構成を変化させる化合物は HBV に対する抗ウ

ウイルス活性を示すことが報告されている（文献⑥）。我々は、B 型肝炎の治療に有効な抗ウイルス剤の探索などを目的としてコアタンパク質を標的タンパク質として設定し、この化学合成プロセスを確立するとともに活性型タンパク質の取得に向けた検討を行ってきた。本課題の研究開始までに、カプシドの形成に必要とされるコアタンパク質のアセンブリードメイン（Cp149）の化学合成プロセスが共同研究者らによって確立されていたものの、この Cp149 を用いたカプシド形成条件の設定は困難であった（文献⑦）。我々は、Cp183 の C 末端側にある多数のアルギニン残基からなる核酸結合配列の存在が、コアタンパク質の適切なフォールディングとカプシド形成に必要であると考え、Cp183 の化学合成プロセスの確立とカプシド形成の条件検討に向けた検討を行った。

183 残基からなる Cp183 を 4 つのペプチドセグメント（Fr1~Fr4）に分割し、それぞれを Fmoc 固相合成法により構築した。ペプチドセグメント Fr1~Fr3 の C 末端側にチオエステルを構築するためのリンカーとして MeDbz 基を利用した。これらのペプチドセグメントを利用した合成を進めるにあたって、Fr4 に含まれる多数のアルギニン残基による溶解性改善の効果が期待できたことから、C 末端側から N 末端側に向けてペプチド鎖を連結することとした。まず、Fr3 と Fr4 をフラグメント縮合の条件に付して連結した後、N 末端側の Cys 保護基を脱保護することで Fr(3-4)を得た。続いて、MeNbz 基に変換した Fr2 を MPAA 存在下で Fr(3-4)と反応させた後、Cys 保護基を脱保護することで Fr(2-4)を得た。最後に、同様の処理により Fr1 と Fr(2-4)を連結し、Cp183 の全長配列を取得した。

引き続き、化学合成 Cp183 を用いて、カプシド形成の条件を検討した。まず、高濃度グアニジン処理により化学合成タンパク質を変性した後、コアタンパク質二量体を取得できるとされるサンプルの溶液組成条件での透析処理により置換した。このサンプルを用いてコアタンパク質濃度や ssDNA の比率をはじめとする条件を検討し、少数のカプシド様の粒子形成が認められる条件を設定した。溶液組成や希釈プロセスなどさまざまな条件を検討したものの、粒子形成効率は化学合成 Cp149 を利用したときと比較して顕著な改善は認められず、スクリーニング研究に利用可能な均質な活性型タンパク質の取得には至らなかった。

(3) 麻疹ウイルスの F タンパク質断片の化学合成と抗ウイルス活性ペプチドの構造最適化：麻疹ウイルスは、麻疹の原因となるパラミクソウイルス科の RNA ウイルスである。麻疹ウイルスの F タンパク質はウイルスの宿主細胞への感染の際の膜融合プロセスに関与する表面タンパク質である（文献⑧）。我々はこの膜融合プロセスを阻害する化合物の探索に向けて、F タンパク質の部分ペプチド（HRA 領域ペプチド）からなる三量体構造の化学合成を検討するとともにこの検出に用いるプローブペプチド（HRB 領域ペプチド）の化学合成を行った。

まず、F タンパク質の HRA 領域及び HRB 領域ペプチドを Fmoc 固相合成法により取得した。次に HRA 領域ペプチドの末端に施した修飾基を足掛かりにして、HRA 領域ペプチドの三量体構造を共有結合により固定した標的タンパク質を設計し、この合成プロセスの確立に向けた検討を行った。しかしながら、各種修飾基の組み合わせやリンカーの種類などを検討したものの、HRA 領域ペプチドの物性が悪く、活性型タンパク質を取得することが困難であることが判明した。これは HRA 配列の高い疎水性に起因するものであり、HRA 領域の配列のみからなる三量体の標的タンパク質を溶液中で均一に存在させてスクリーニングに利用することが難しいことを示唆している。一方で、これらの HRA 領域のペプチドは、HRB 領域ペプチドの共存下において安定な複合体を形成して、各種分光学的解析が可能であることを見出した。また、この過程において、生物活性評価系を構築するために作成した HRB 領域ペプチドが、麻疹ウイルスに対する強力な抗ウイルス活性があることを見出した。

このため、この HRB 領域の配列をベースとした構造最適化研究を展開した。その結果、HRB 配列の α -ヘリックス構造をとっていることが想定されている部位に α -ヘリックス誘起モチーフを導入した複数のペプチドが、優れた抗ウイルス活性を示すことを見出した。また、これらの高活性ペプチドが HRA 領域ペプチドとの安定な複合体を形成することにより生物活性を示していることを明らかにするとともに、 α -ヘリックス構造をとらない N 末端側の部分構造が HRA ペプチドとの結合親和性に重要な役割を果たしていることを構造解析により明らかにした。

(4) ピロリ菌のアミノ酸異性化酵素の化学合成と酵素活性の検証：ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) は、胃潰瘍や胃がんをはじめとするさまざまな疾患に関与するグラム陰性菌である。我々は、タンパク質間相互作用以外の標的タンパク質に鏡像スクリーニングの対象を展開することを目的として、ピロリ菌のライフサイクルに関わる酵素であるグルタミン酸ラセマーゼ MurI（文献⑨）を標的分子として設定し、この鏡像体タンパク質の化学合成法を確立するとともに活性型酵素の機能評価系を構築した。

255 残基からなる MurI を 6 つのペプチドセグメント（Fr1~Fr6）に分割し、それぞれ Fmoc 固相合成法により調製した。C 末端セグメント（Fr6）以外のペプチドセグメントの C 末端側には、各セグメントの溶解性を補助することを目的とした 1~4 残基程度のアルギニンを配置するとともに、NCL に用いるチオエステルへ変換する足がかりとして Dbz 基を導入した。得られたペプチドセグメントを利用して NCL のプロセスを検討した。まず、Fr2 と Fr3 の NCL を詳細に検討し、Fr2 の MES チオエステルを用いた NCL がスムーズに進行することを見出した。続いて、脱硫反応により Cys を Ala に変換した後、N 末端側の Cys の保護基を脱保護することで Fr(2-3)を得た。

得られた Fr(2-3) は Fr1 との NCL に付し、Fr(1-3) を得た。一方、Fr5 と Fr6 を NCL により連結した後、N 末端側の Cys の保護基を脱保護することにより Fr(5-6) を得た。引き続き、MES チオエステルとして調製した Fr4 との NCL 反応に付した後、再度 N 末端 Cys の保護基を脱保護することで Fr(4-6) を得た。最後に Fr(1-3) と Fr(4-6) を NCL で連結し、MurI の全長配列を取得した。また、同様のプロセスを用いて、鏡像体タンパク質 (D-MurI) を合成した。

得られた化学合成 MurI 及び D-MurI を用いてフォールディング条件を検討した。まず、変性剤の種類、透析や希釈などのフォールディングの手法・条件や添加剤など、一般的な手法を種々検討したが、すべての条件でペプチドの凝集が認められた。次に、陰イオン性界面活性剤を用いてペプチドを可溶化したサンプルについて、フォールディング条件のスクリーニングを実施し、methyl- β -cyclodextrin を含む溶媒条件が有効であることを見出した。さらに、フォールディング条件の最適化を行い、D-MurI の界面活性剤を含む溶液を methyl- β -cyclodextrin を含む緩衝液で希釈する条件で、D-グルタミン酸から L-グルタミン酸に変換するラセマーゼ活性を示すことを確認した。このフォールディング条件により取得した L-MurI と D-MurI は、対称型の CD スペクトルを示し、想定した鏡像型の構造をとっていることが示唆された。これらにより鏡像スクリーニングに適用することができる D-MurI の活性型タンパク質を取得することができた。

<引用文献>

- ① Noguchi, T.; Oishi, S.; Honda, K.; Kondoh, Y.; Saito, T.; Ohno, H.; Osada, H.; Fujii, N. Screening of a virtual mirror-image library of natural products. *Chem. Comm.* 2016, 52, 7653-7656.
- ② Noguchi, T.; Ishiba, H.; Honda, K.; Kondoh, Y.; Osada, H.; Ohno, H.; Fujii, N.; Oishi, S. Synthesis of Grb2 SH2 domain proteins for mirror-image screening systems. *Bioconjug. Chem.* 2017, 28, 609-619.
- ③ Shu, K.; Noguchi, T.; Honda, K.; Kondoh, Y.; Osada, H.; Ohno, H.; Fujii, N.; Oishi, S. Synthesis of the Src SH2 domain and its application in bioassays for mirror-image screening. *RSC Adv.* 2017, 7, 38725-38732.
- ④ Shu, K.; Iwamoto, N.; Honda, K.; Kondoh, Y.; Hirano, H.; Osada, H.; Ohno, H.; Fujii, N.; Oishi, S. Development of mirror-image screening systems for XIAP BIR3 domain inhibitors. *Bioconjug. Chem.* 2019, 30, 1395-1404.
- ⑤ Changyou Zhan, C.; Zhao, L.; Chen, X.; Lu, W.; Lu, W. Total chemical synthesis of dengue 2 virus capsid protein via native chemical ligation: role of the conserved salt-bridge. *Bioorg. Med. Chem.* 21, 2013, 3443-3449.
- ⑥ Viswanathan, U.; Mani, N.; Hu, Z.; Ban, H.; Du, Y.; Hu, J.; Chang, J.; Guo, J. T. Targeting the multifunctional HBV core protein as a potential cure for chronic hepatitis B. *Antiviral Res.* 2020, 182, 104917.
- ⑦ Tsuda, S.; Mochizuki, M.; Ishiba, H.; Yoshizawa-Kumagaye, K.; Nishio, H.; Oishi, S.; Yoshiya, T. Easy-to-attach/detach solubilizing tag-aided chemical synthesis of an aggregative capsid protein. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 2105-2109.
- ⑧ Brindley, M. A.; Plattet, P.; Plemper, R. K. Efficient replication of a paramyxovirus independent of full zippering of the fusion protein six-helix bundle domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2014, 111, E3795-E3804.
- ⑨ Lundqvist, T.; Fisher, S. L.; Kern, G.; Folmer, R. H. A.; Xue, Y.; Newton, D. T.; Keating, T. A.; Alm, R. A.; de Jonge, B. L. M. Exploitation of structural and regulatory diversity in glutamate racemases. *Nature* 2007, 447, 817-822.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shu Keitou, Iwamoto Naoya, Honda Kaori, Kondoh Yasumitsu, Hirano Hiroyuki, Osada Hiroyuki, Ohno Hiroaki, Fujii Nobutaka, Oishi Shinya	4. 巻 30
2. 論文標題 Development of Mirror-Image Screening Systems for XIAP BIR3 Domain Inhibitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 1395 ~ 1404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.9b00154	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 大石 真也	4. 巻 2
2. 論文標題 化学合成タンパク質を利用したスクリーニング技術の開発 鏡の中に存在する化合物リソースの創薬研究への応用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 京都薬科大学紀要 = Bulletin of Kyoto Pharmaceutical University	6. 最初と最後の頁 123 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34445/00000277	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 大石 真也	4. 巻 31
2. 論文標題 鏡の中の創薬シーズ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MEDCHEM NEWS	6. 最初と最後の頁 143 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/medchem.31.3_143	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28件（うち招待講演 4件/うち国際学会 9件）

1. 発表者名 青木啓輔、野中元裕、井貫晋輔、大野浩章、大石真也
2. 発表標題 鏡像VHH抗体の化学合成と免疫原性評価
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keisuke Aoki, Motohiro Nonaka, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno, Shinya Oishi
2. 発表標題 Investigation of the immunogenicity of mirror-image single-domain antibody
3. 学会等名 第57回ペプチド討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. Oishi
2. 発表標題 Chemical protein synthesis for mirror-image screening
3. 学会等名 The 18th Akabori Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keisuke Aoki, Jumpei Sasaki, Naoya Iwamoto, Yusuke Usui, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno and Shinya Oishi
2. 発表標題 Synthetic study of TIGIT protein for mirror-image screening
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 高原葵、平田和成、林宏典、河治久実、井貫晋輔、大野浩章、児玉栄一、大石真也
2. 発表標題 麻疹ウイルス膜融合阻害ペプチドの構造活性相関研究 抗ウイルス活性に必要な最小配列の同定
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keisuke Aoki, Shugo Tsuda, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno, Taku Yoshiya, Shinya Oishi
2. 発表標題 Synthetic study on full-length hepatitis B virus core protein
3. 学会等名 第56回ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoya Iwamoto, Jumpei Sasaki, Keisuke Aoki, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno, Shinya Oishi
2. 発表標題 Synthetic study on TIGIT protein for mirror-image screening
3. 学会等名 第56回ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高原葵、中津亨、平田和成、林宏典、河治久実、井貫晋輔、大野浩章、加藤博章、児玉栄一、大石真也
2. 発表標題 麻疹ウイルス膜融合阻害ペプチドの最小活性配列の同定と相互作用解析
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 Takumi Ohara, Naoya Iwamoto, Taro Noguchi, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno, Shinya Oishi
2. 発表標題 Synthesis of mirror-image protein of glutamate racemase
3. 学会等名 第12回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Ohara, Naoya Owamoto, Taro Noguchi, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno, Shinya Oishi
2. 発表標題 Synthesis of mirror-image protein of glutamate racemase
3. 学会等名 医薬系研究交流サロン
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩本直也、青木啓輔、佐々木順平、井貫晋輔、大野浩章、大石真也
2. 発表標題 C末端側からのNCLプロトコールを利用したTIGITタンパク質の合成研究
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 Shinya Oishi
2. 発表標題 Screening Platform Using Synthetic Proteins for Access to Mirror-Image Library of Natural Products
3. 学会等名 The 17th Akabori Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大原拓己、野口太郎、井貫晋輔、大野浩章、大石真也
2. 発表標題 グルタミン酸ラセマーゼMurIの化学合成法の確立
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木順平, 井貫晋輔, 大野浩章, 大石真也
2. 発表標題 鏡像スクリーニングを指向したTIGITタンパク質の合成研究
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大原拓己, 野口太朗, 井貫晋輔, 大野浩章, 大石真也
2. 発表標題 グルタミン酸ラセマーゼMurIの化学合成法の確立
3. 学会等名 「有機合成化学を起点とするものづくり戦略」最終シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aoi Takahara, Kumi Kawaji, Haruka Sekiguchi, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno, Nobutaka Fujii, Eiichi Kodama, Shinya Oishi
2. 発表標題 Structure Activity Relationship Study of the Helix-Inducible Motif in a Measles Virus Fusion Inhibitor
3. 学会等名 10th International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinya Oishi, Taro Noguchi, Keitou Shu, Kaori Honda, Yasumitsu Kondoh, Hiroyuki Osada, Hiroaki Ohno, Nobutaka Fujii
2. 発表標題 Mirror-image Screening of Chiral Natural Products for SH2 Domain Inhibitors
3. 学会等名 10th International Peptide Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jumpei Sasaki, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno, Shinya Oishi
2. 発表標題 Synthetic Study of TIGIT Protein for Mirror-Image Screening
3. 学会等名 10th International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takumi Ohara, Taro Noguchi, Shinsuke Inuki, Hiroaki Ohno, Shinya Oishi
2. 発表標題 Chemical Synthesis of Glutamate Racemase Murl by Native Chemical Ligation
3. 学会等名 10th International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木啓輔, 佐々木順平, 井貫晋輔, 大野浩章, 大石真也
2. 発表標題 鏡像スクリーニングを指向したTIGITタンパク質の合成研究
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 岩本直也, 周敬棠, 本田香織, 近藤恭光, 長田裕之, 井貫晋輔, 大野浩章, 藤井信孝, 大石真也
2. 発表標題 XIAP BIR3ドメインの化学合成と鏡像スクリーニングへの応用
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 Shinya Oishi
2. 発表標題 Chemical protein synthesis for mirror-image screening
3. 学会等名 4th National Taiwan University School of Pharmacy Research Day and International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩本直也, 佐々木順平, 青木啓輔, 薄井友輔, 井貫晋輔, 大野浩章, 大石真也
2. 発表標題 溶解性向上タグを用いたTIGIT細胞外ドメインの化学合成研究
3. 学会等名 第53回若手ペプチド夏の勉強会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大石真也
2. 発表標題 鏡像タンパク質を活用した創薬研究
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会：生理活性ペプチドと中分子創薬 新たな創薬ブレイクスルーを目指して (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 免疫原性低減型低分子抗体とその製造法	発明者 野中元裕、大石真也、大野浩章、青木啓輔	権利者 国立大学法人京都大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-105104	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 免疫原性低減型低分子抗体とその製造法	発明者 野中元裕、大石真也、大野浩章、青木啓輔	権利者 国立大学法人京都大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/022968	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

研究室ホームページ
<https://labo.kyoto-phu.ac.jp/yakuhin/publication.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	近藤 恭光 (Kondoh Yasumitsu) (80333342)	国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究セン ター・専任研究員 (82401)	

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