

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02854

研究課題名(和文) 次世代のコバレントドラッグ創薬を志向した反応基の開発とプロテオミクス研究

研究課題名(英文) Bicyclobutane carboxylic amide as a cysteine-directed strained electrophile for selective targeting of proteins

研究代表者

進藤 直哉 (Shindo, Naoya)

九州大学・薬学研究院・助教

研究者番号：20722490

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：共有結合で標的タンパク質機能を不可逆的に阻害するコバレントドラッグは、強く持続的な薬効などの利点の反面、標的以外の分子との非特異反応は毒性につながる懸念がある。近年、標的選択的に反応するよう論理的にデザインされたコバレントドラッグの開発が盛んだが、システイン残基を狙った反応基のパリエーションはごく限られていた。本研究では、新たなシステイン指向型反応基として、特異なひずみ構造を持つビスクロブタンアミド(BCBアミド)を見出し、不可逆的チロシンキナーゼ阻害剤に応用した。また、ケミカルプロテオミクスにより、反応基ごとに反応しやすいタンパク質が異なることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コバレントドラッグの利点を活かしつつ毒性のリスクを避けるためには、高い標的タンパク質選択性の確保が必要不可欠である。本研究では、既存のシステイン指向反応基とは構造的に大きく異なるビスクロブタンアミドがコバレントドラッグに応用可能であることを示し、反応基のレパートリー拡大に成功した。また、反応基ごとにタンパク質の「好み」があるという点は、今後のコバレントドラッグ創薬においても重要な知見である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we introduced bicyclobutane (BCB) carboxylic amide as a new class of thiol-reactive electrophiles for irreversible inhibition of targeted proteins. The strain-driven nucleophilic addition to BCB amides proceeded chemoselectively with cysteine under neutral aqueous conditions, the rate of which was significantly slower than that of acrylamide. This reactivity profile of BCB amide was successfully exploited to develop covalent ligands targeting BTK. By tuning BCB amide reactivity and optimizing its disposition on the ligand, we obtained a selective covalent inhibitor of BTK. The in-gel ABPP and MS-based chemical proteomics revealed that the selected BCB amide had a higher target selectivity for BTK in human cells than did an acrylamide probe. Further proteomic study revealed that BTK probes bearing different classes of warhead showed distinct off-target profiles.

研究分野：創薬化学

キーワード：コバレントドラッグ ビシクロブタン システイン タンパク質 不可逆阻害剤

1. 研究開始当初の背景

コバレントドラッグは求電子的な反応基で求核的アミノ酸残基と共有結合を形成し、標的タンパク質の機能を不可逆的に阻害する。強力な持続的な薬効、薬剤耐性の克服、アイソフォーム選択性の獲得といった利点がある反面、標的以外のオフターゲットタンパク質の非特異的ラベル化に起因する毒性の懸念から、従来の創薬研究では避けられる傾向にあった。一方で近年、標的選択性の高いコバレントドラッグ、TCI (targeted covalent inhibitor) が注目されている。TCIは標的タンパク質との可逆的相互作用により求核的アミノ酸残基と求電子的反応基を近接させ、反応が促進されるよう論理的にデザインされている。特に腫瘍を標的としたキナーゼ阻害剤の開発が盛んで、EGFR 阻害剤のアファチニブやオシメルチニブ、BTK 阻害剤のイブルチニブやアカラブルチニブといった TCI が米国や日本で上市されている。これらの TCI は求電子的反応基としてアクリルアミド部位を持ち、標的キナーゼの ATP ポケット近傍の非触媒性システイン残基と反応して、キナーゼ活性を不可逆的に阻害する。従来の TCI 開発ではシステイン残基に対する反応基としてもっぱらアクリルアミド型のマイケルアクセプターが用いられてきたが、薬剤構造によっては濃度・時間依存的に様々な非特異反応を起こすことが実験的に示されている (引用文献 1)。こうした非特異反応は治療濃度を狭める副作用の原因になりうることから、安全なコバレントドラッグ開発に応用可能な、高度な標的タンパク質選択性を実現する新たな反応基が求められていた。標的選択的なコバレントドラッグに用いる反応基には、オフターゲットタンパク質や他の生体分子に対する化学的安定性と、標的の求核的アミノ酸残基と近接した際には速やかに反応が進行する、適度な求電子的反応性の両立が求められる。以前申請者は独自のアッセイ系で様々な求電子基の反応性を解析し、従来広く用いられるアクリルアミドと比べ穏やかにシステインチオールと反応する新規反応基として、クロロフルオロアセタミド (CFA) 基を見出した (引用文献 2)。

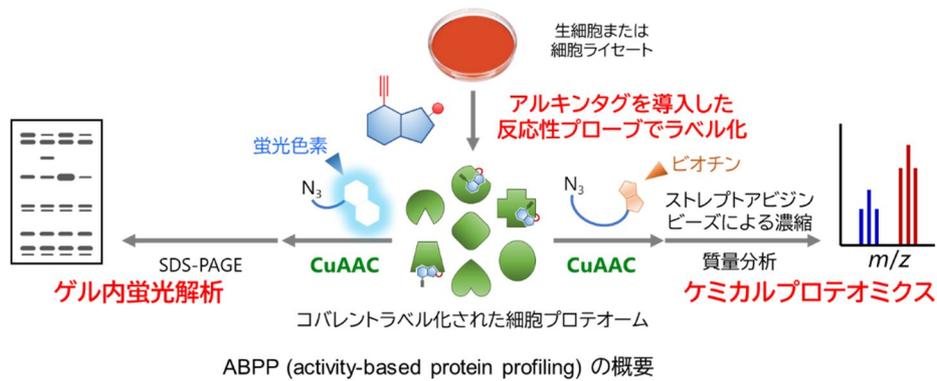
2. 研究の目的

本研究の目的は、生体内の標的タンパク質と高選択的に共有結合を形成する新たな求電子的反応基の開発と、コバレントドラッグへの応用である。従来コバレントドラッグの選択性はリガンド部位の可逆的相互作用により達成されてきたが、反応基自身もタンパク質との可逆的相互作用により選択性に寄与することが示唆されている (引用文献 3)。申請者もキナゾリン骨格の EGFR 阻害剤のプロテオーム解析において、アクリルアミド型と CFA 型化合物ではオフターゲットタンパク質の傾向が異なり、タンパク質によっては本質的反応性が低い CFA と優先的に反応することを見出した。こうした知見から申請者は、これからのコバレントドラッグ創薬においては、狙う標的と避けたいオフターゲットタンパク質によって最適な反応基を選択することが極めて重要であると考えた。そのためには、コバレントドラッグに利用可能な反応基ツールボックスの拡張が必要不可欠である。本研究ではシステイン指向型の新規反応基候補として、ビシクロブタンに着目した。ビシクロブタンは二つのシクロプロパン環が一本の C-C 結合を共有して縮環した、蝶のような特異な立体構造と大きなひずみエネルギーを持つ分子である。橋頭位 (C1) に電子求引基を有するビシクロブタンは、中心結合の開裂を伴いもう一方の橋頭位 (C3) で求核剤と反応する。そこで本研究では、適度なチオール反応性を示すビシクロブタン誘導体を同定し、コバレントドラッグへの応用に展開することとした。さらに、リガンドと反応基 (アクリルアミド、CFA、ビシクロブタン) の組み合わせによるプロテオーム選択性を定量的に解析するため、質量分析によるケミカルプロテオミクス研究を実施した。



3. 研究の方法

橋頭位に様々な電子求引基を有するビシクロブタン誘導体を合成し、代表的な生体チオールであるグルタチオン (GSH) との反応を HPLC によって追跡した。また、アルキンタグを有するプローブを合成し、生細胞内での非特異的プロテオーム反応性について ABPP (activity-based protein profiling) の手法を用いたゲル内蛍光解析により評価した。具体的には、生細胞をプローブで処理したのちに細胞ライセートを回収し、銅触媒によるアジド-アルキン環化付加 (CuAAC, copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition) を用いてプローブと共有結合したタンパク質に蛍光色素を導入した。SDS-PAGE ののち、ゲルイメージャーによって蛍光解析を行った。さらに、承認薬であるイブルチニブの構造を鋳型として BTK のコバレントプローブをデザインし、Ramos 細胞中の BTK の蛍光ラベル化により BCB アミド型プローブの標的タンパク質反応性と選択性を評価した。最後に、同一の BTK リガンドに異なる反応基 (アクリルアミド、CFA、BCB アミド) を導入したプローブを用い、ABPP と質量分析を組み合わせたケミカルプロテオミクス解析を行い、反応基がコバレントプローブのプロテオーム反応性に与える影響について精査した。

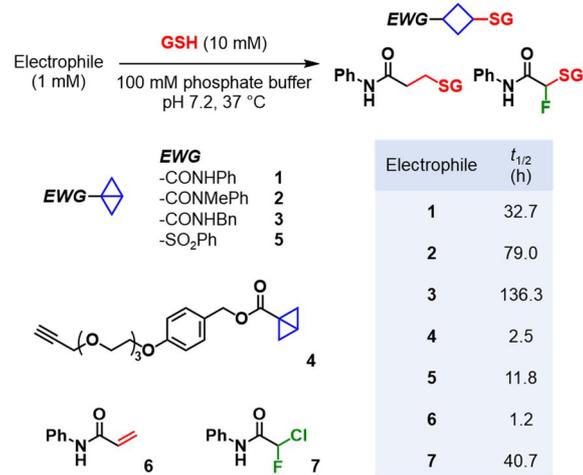


4. 研究成果

(1) ビシクロブタン誘導体の反応性評価

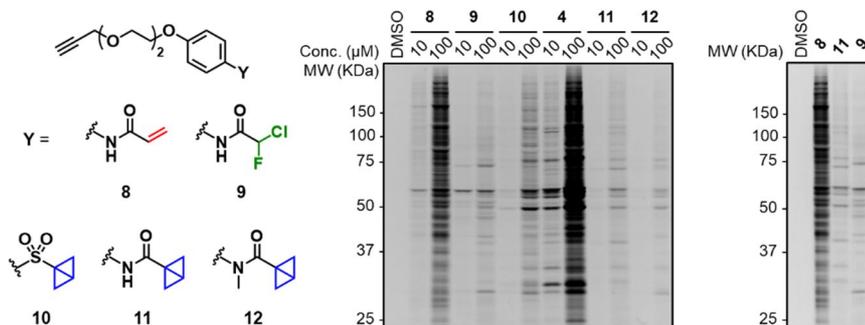
橋頭位に電子求引基としてアミド、エステル、およびスルホニル基を有するビシクロブタン誘導体を合成し、中性のリン酸バッファー中における反応性を評価した。いずれのビシクロブタン誘導体も、求核剤が存在しない場合には目立った経時変化を示さず、水中でも高い安定性を示した。過剰の GSH との反応を HPLC で追跡し、半反応時間 ($t_{1/2}$) を算出したところ、エステル 4 がアクリルアミド 6 に匹敵する高い反応性を示した一方で、アニリド型の誘導体 1 および 2 が CFA 誘導体 7 と同等の穏やかな GSH 反応性を示すことを見出した。BCB スルホン 5 は、アクリルアミドと CFA の中間程度の反応性であった。また、BCB 誘導体はシステイン以外の求核的アミノ酸 (リジン、セリン、ヒスチジン、チロシン、トリプトファン) とは反応せず、チオールに対して高い化学選択性を示した。

ビシクロブタン誘導体の GSH 反応性



次に、アルキンタグを有するアニリド誘導体を用い、各種求電子基の生細胞中における非特異的プロテオーム反応性を評価した。A431 細胞を各プローブで処理し (10 or 100 μ M, 6 h)、ABPP によるゲル内蛍光解析を行ったところ、全てのプローブで濃度依存的なタンパク質のラベル化が観察された。各反応基のプロテオーム反応性は GSH 反応性とおおむね対応しており、アクリルアミド 8 と BCB エステル 4 の 100 μ M 処理で非常に多くの蛍光バンドが観察されたのに対し、CFA 9 や BCB アミド 11, 12 は 100 μ M 処理でも非特異的なタンパク質ラベル化が少ない結果となった。また、アクリルアミド 8、CFA 9、BCB アミド 11 では蛍光バンドのパターンが異なっており、同じシステイン残基を標的とした求電子基であっても構造によって反応しやすいタンパク質に差があることが示唆された。

ビシクロブタンおよび他の反応基の非特異的プロテオーム反応性

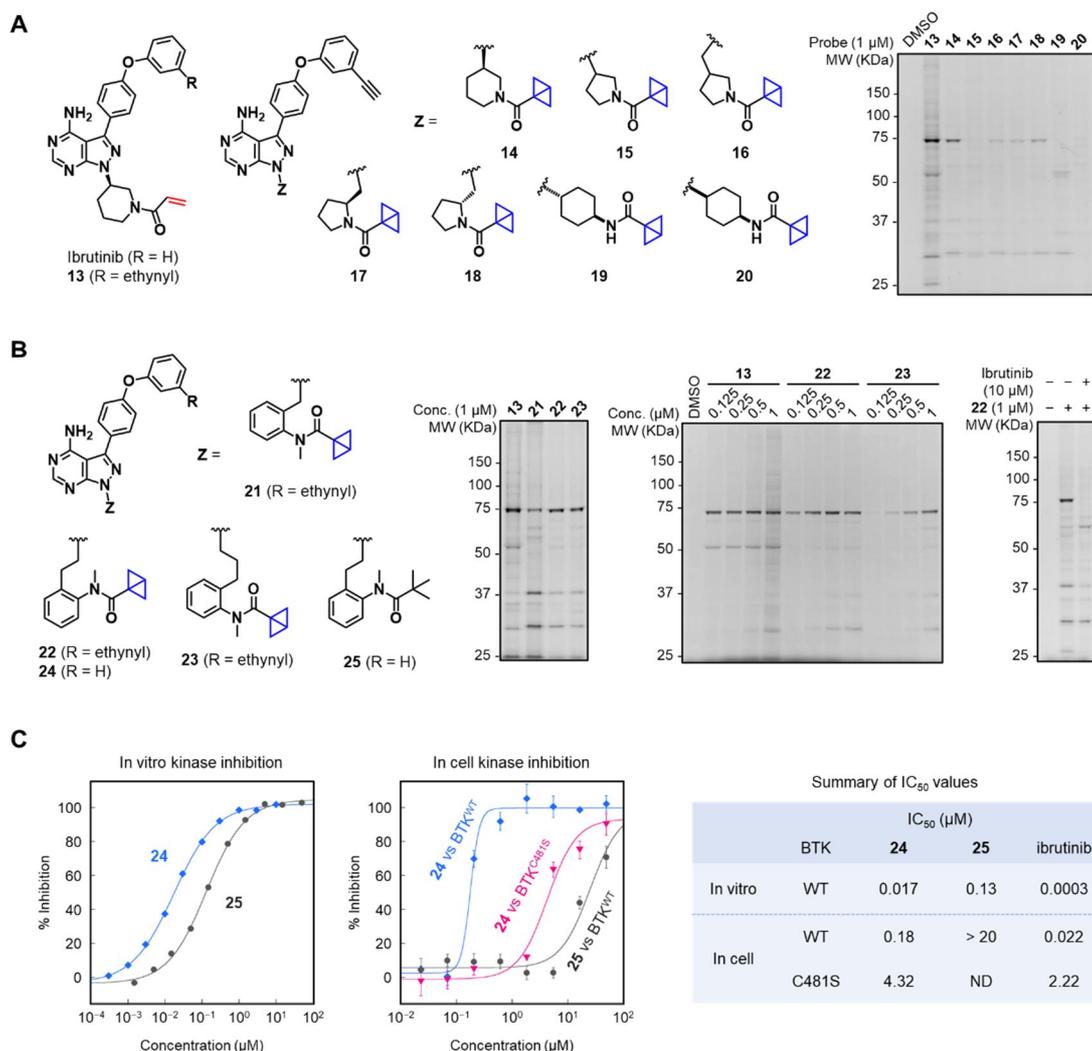


以上のように、BCB アミドは穏やかな GSH 反応性を示し、かつ生細胞中において低い非特異的プロテオーム反応性を示したことから、標的タンパク質選択的なコバレントドラッグに應用可能であることが期待された。

(2) BCB アミドを反応基とする不可逆的 BTK 阻害剤の開発

BCB アミドのコバレントドラッグへの応用として、Bruton's tyrosine kinase (BTK) の新規不可逆阻害剤の開発を検討した。BTK を標的としたコバレントドラッグとして、イブルチニブやアカラブルチニブといったマイケルアクセプター型化合物が知られており、マントルリン腫などの B 細胞性悪性腫瘍の治療薬として上市されている。これらの化合物は、ATP ポケット近傍の非触媒性 Cys481 と共有結合を形成する。イブルチニブの構造を鋳型とし、Cys481 の位置が

BCB アミドへの求核付加に適した配向となるよう、ピラゾロピリミジン骨格と BCB アミドを結ぶリンカー構造を種々検討することとした。はじめにアルキンタグを導入したプローブを合成し、Ramos 細胞中の BTK の蛍光ラベル化により BTK 反応性および選択性を評価した。脂肪族アミンをリンカーとする BCB アミド型プローブ 14-20 では、イブルチニブと同一のピペリジンリンカーを有する 14 が 1 μ M 処理で中程度の BTK ラベル化を示したものの、低濃度におけるラベル化効率が不十分であった (下図 A)。脂肪族アミン型 BCB アミドの反応性が低いことが原因と考え、より高い GSH 反応性を示したアニリド型 BCB アミド 21-23 を検討した (下図 B)。その結果、BTK ラベル化効率が改善し、特に 22 は約 0.1 μ M の低濃度から BTK をラベル化した。過剰のイブルチニブで処理すると、22 による 75 kDa 付近の蛍光バンドが消失したことから、この蛍光バンドが BTK であることが確認された。また、22 はイブルチニブ型プローブ 13 と比べ高い BTK 選択性を示した。アルキンタグを除いた BCB アミド型阻害剤 24、および反応基を持たないコントロール化合物 25 を合成し、精製キナーゼおよび細胞系における BTK 阻害活性を評価した (下図 C)。その結果、24 はいずれのアッセイ系においても 25 と比べ高い BTK 阻害活性を示した。また、細胞系における 24 の阻害活性は BTK^{C481S} 変異体では大きく低下したことから、BCB アミドが Cys481 と共有結合することで高い BTK 阻害活性を示したことが示唆された。このように、BCB アミドを反応基とする BTK の新規コバレントドラッグの開発に成功した。

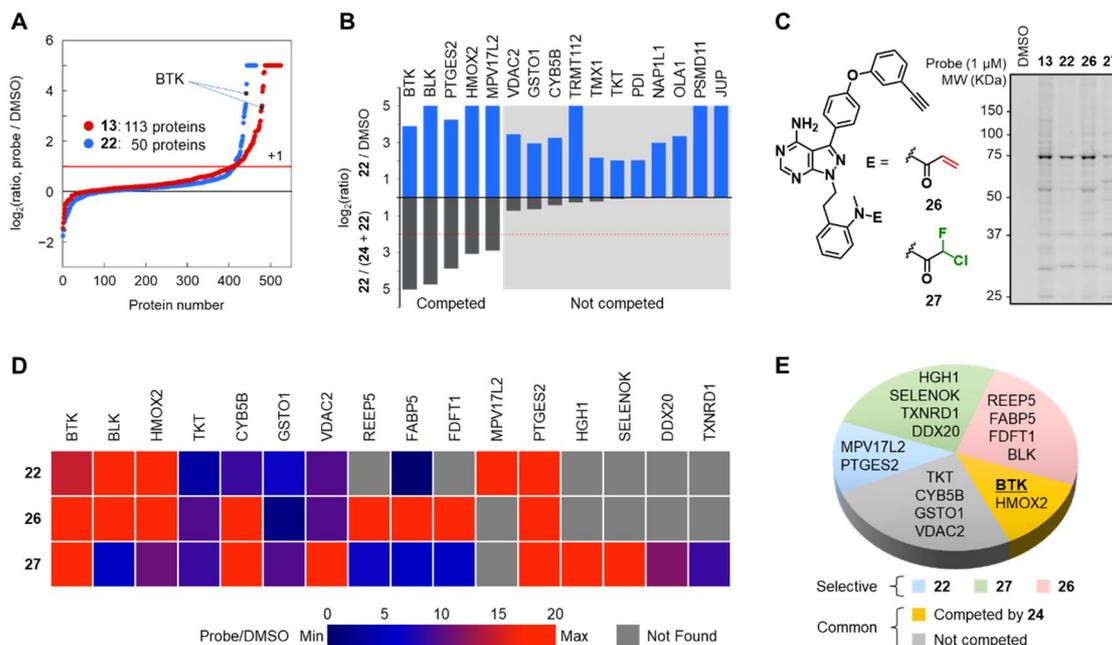


(3) ケミカルプロテオミクス

コバレント BTK プローブのプロテオーム反応性を定量的に解析するため、SILAC (stable isotope labeling by amino acids in cell culture) 法による質量分析と ABPP を組み合わせたケミカルプロテオミクス実験を行った。SILAC 法では、¹²C₆¹⁴N₂-L-Lys と ¹²C₆¹⁴N₄-L-Arg を含む培地で培養した「軽い (light) 細胞」、および ¹³C₆¹⁵N₂-L-Lys と ¹³C₆¹⁵N₄-L-Arg を含む培地で培養した「重い (heavy) 細胞」を用意し、それぞれ異なる処理をしたのちに細胞を回収する。Light, heavy の細胞ライセートを 1:1 で混合したのちに、ビオチンアジドとの CuAAC、ストレプトアビジンビーズによる濃縮、SDS-PAGE とゲル内トリプシン消化、および LC-MS/MS 解析を行うことで、ライセート調製後の実験操作による誤差が排除され、高い定量性で二つのサンプルを比較すること

が出来る。はじめに BCB アミド **22** またはアクリルアミド **13** で処理 (1 μ M, 4 h)した細胞を、DMSO 処理した細胞と比較した (下図 A)。3 回の MS 測定で毎回観測され、 \log_2 (プローブ/DMSO) 比が 1 以上のタンパク質をヒットタンパク質と定義したところ、標的である BTK を含めて **13** では 113 個、**22** では 50 個のタンパク質がヒットした。BCB アミド **22** の方が BTK 以外のヒットタンパク質が少なく、アクリルアミド **13** と比べ標的選択性が向上したことが定量的に確認された。次に、BCB アミドのオフターゲットを同定するため、アルキン含有プローブ **22** とアルキンを除いた阻害剤 **24** との競合実験を行った (下図 B)。Light と heavy をそれぞれ **24** (10 μ M, 1 h) または DMSO で処理したのち、プローブ **22** による処理を行った (1 μ M, 1 h)。 **22** で効率的に濃縮 (**22**/DMSO 比 > 4) された 16 個のタンパク質のうち、キナーゼ 2 種類 (BTK, BLK) と非キナーゼタンパク質 3 種類 (PTGES2, HMOX2, MPV17L2) が **24** による競合を強く受け、可逆的なタンパク質-リガンド間相互作用に基づいてラベル化されたことが強く示唆された。

求電子基がコバレントプローブのプロテオーム選択性に与える影響について精査するため、同一の BTK 標的リガンドに異なる反応基 (BCB アミド、アクリルアミド、CFA) を導入したプローブ **22**, **26**, **27** を合成し、生細胞中での評価を行った。ゲル内蛍光解析では、リガンドの標的である BTK はいずれのプローブでもラベル化されたのに対し、オフターゲットバンドのパターンは異なっており、各反応基が異なるプロテオーム選択性を持つことが示唆された (下図 C)。プローブの組み合わせ 3 種類 (**22**/**26**, **22**/**27**, **27**/**26**) での競合 SILAC 試験、および各プローブと DMSO との非競合 SILAC 試験の結果から、3 つのプローブの標的として 16 種類のタンパク質が同定された (下図 D, E)。目立ったプローブ間選択性を示さなかった 6 種類のタンパク質 (BTK, HMOX2, TKT, CYB5B, GSTO1, VDAC2) のうち、BTK と HMOX2 は先述の実験で **24** による競合を強く受けたことから、リガンド選択的なタンパク質であると考えられた。また、各プローブで選択的に濃縮されたタンパク質も見られ、BCB アミド **24** に特有のオフターゲットタンパク質として MPV17L2 (MPV17 様ミトコンドリア内膜タンパク質 2) と PTGES2 (プロスタグランジン E 合成酵素 2) の 2 つが同定された。特に MPV17L2 は、アクリルアミド **26** と CFA **27** では全く濃縮されなかった。これらの結果は、コバレントプローブのプロテオーム選択性が、使用する反応基によって変化することを示している。



<引用文献>

1. Lanning, B. R., Cravatt, B. F. *et al. Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 760–767.
2. Shindo, N., Ojida, A. *et al. Nat. Chem. Biol.* **2019**, *15*, 250–258.
3. Schwartz, P. A., Murray, B. W. *et al. PNAS* **2013**, *111*, 173–178.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamane Daiki, Onitsuka Satsuki, Re Suyong, Isogai Hikaru, Hamada Rui, Hiramoto Tadanari, Kawanishi Eiji, Mizuguchi Kenji, Shindo Naoya, Ojida Akio	4. 巻 13
2. 論文標題 Selective covalent targeting of SARS-CoV-2 main protease by enantiopure chlorofluoroacetamide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 3027-3034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SC06596C	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 Shindo Naoya, Ojida Akio	4. 巻 47
2. 論文標題 Recent progress in covalent warheads for in vivo targeting of endogenous proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116386-116386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116386	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 Keisuke Tokunaga, Mami Sato, Keiko Kuwata, Chizuru Miura, Hirokazu Fuchida, Naoya Matsunaga, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo, Naoya Shindo*, Akio Ojida*	4. 巻 142
2. 論文標題 Bicyclobutane Carboxylic Amide as a Cysteine-Directed Strained Electrophile for Selective Targeting of Proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 18522-18531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c07490	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 Chizuru Miura, Naoya Shindo, Kei Okamoto, Keiko Kuwata, Akio Ojida*	4. 巻 68
2. 論文標題 Fragment-Based Discovery of Irreversible Covalent Inhibitors of Cysteine Proteases Using Chlorofluoroacetamide Library	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1074-1081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00547	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 Mami Sato, Hirkazu Fuchida, Naoya Shindo, Keiko Kuwata, Keisuke Tokunaga, Guo Xiao-Lin, Ryo Inamori, Keitaro Horokawa, Kosuke Watari, Tomohiro Shibata, Naoya Matsunaga, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo, Mayumi Ono, Akio Ojida	4. 巻 11
2. 論文標題 Selective Covalent Targeting of Mutated EGFR(T790M) with Chloroacetamide-Pyrimidines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.9b00574	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 進藤直哉、王子田彰夫	4. 巻 55
2. 論文標題 コバレントドラッグ創薬のための創薬有機化学	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 939-943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.55.10_939	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 廣瀬侑也, 徳永啓佑, 田中雄大, 進藤直哉, 王子田彰夫
2. 発表標題 Lys残基を標的とした可逆的なコバレントドラッグの開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山根太輝, 進藤直哉, 鬼塚さつき, 李 秀栄, 水口賢司, 川西英治, 王子田彰夫
2. 発表標題 光学活性なCFA基を有するSARS-CoV-2メインプロテアーゼ阻害剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 進藤直哉
2. 発表標題 コバレントドラッグ創薬を志向したシステインの可逆的共有結合修飾化学
3. 学会等名 第3回モダリティ創薬デザイン研究会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoya Shindo, Daiki Yamane, Satsuki Onitsuka, Suyong Re, Kenji Mizuguchi, Eiji Kawanishi, Akio Ojida
2. 発表標題 Covalent Targeting of SARS-CoV-2 Main Protease with Chlorofluoroacetamides
3. 学会等名 AFMC International Medicinal Chemistry Symposium 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山根太輝, 進藤直哉, 鬼塚さつき, 李秀栄, 水口賢司, 川西英治, 王子田彰夫
2. 発表標題 CFA基を用いたSARS-CoV-2メインプロテアーゼ阻害剤の開発
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永啓佑, 進藤直哉, 佐藤磨美, 桑田啓子, 王子田彰夫
2. 発表標題 ひずみ解消型反応基の不可逆阻害剤への応用とその標的選択性評価
3. 学会等名 生体機能関連化学部会 若手の会 第32回サマースクール
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永啓佑, 進藤直哉, 佐藤磨美, 桑田啓子, 王子田彰夫
2. 発表標題 ひずみ解消型求電子的官能基の不可逆阻害剤への応用
3. 学会等名 万有福岡シンポジウム第14回 三地区若手交歓会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永啓佑, 進藤直哉, 佐藤磨美, 桑田啓子, 王子田彰夫
2. 発表標題 ひずみ解消型反応基の開拓と不可逆阻害剤開発への応用
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安田斉弘, 佐藤磨美, 進藤直哉, 桑田啓子, 徳永啓佑, 王子田彰夫
2. 発表標題 CFA基を有するEGFR阻害剤の開発と機能評価
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 進藤直哉
2. 発表標題 コバレントドラッグを志向したシステイン反応性求電子基の探索
3. 学会等名 第2回Advances in Biocompatible Chemistry - Interactive Forum, Online (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 進藤直哉、淵田大和、佐藤磨美、渡公佑、桑田啓子、小野眞弓、王子田彰夫
2. 発表標題 クロロフルオロアセタミドを利用した不可逆的キナーゼ阻害剤の開発
3. 学会等名 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 徳永啓佑、進藤直哉、佐藤磨美、桑田啓子、王子田彰夫
2. 発表標題 不可逆阻害剤への応用を目指したひずみ解消型反応基の開発
3. 学会等名 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 Naoya Shindo, Hirokazu Fuchida, Mami Sato, Kosuke Watari, Keiko Kuwata, Mayumi Ono, Akio Ojida
2. 発表標題 Selective and reversible modification of kinase cysteines with chlorofluoroacetamides
3. 学会等名 VIII EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永啓佑、進藤直哉、佐藤磨美、桑田啓子、王子田彰夫
2. 発表標題 ひずみ解消型反応のタンパク質不可逆阻害への応用
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 進藤直哉
2. 発表標題 Selective and reversible modification of kinase cysteines with chlorofluoroacetamides
3. 学会等名 有機合成化学協会九州山口支部2019年度第2回有機合成化学講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 進藤直哉、徳永啓佑、佐藤磨美、桑田啓子、淵田大和、王子田彰夫
2. 発表標題 ビスクロブタンのひずみ解消反応を利用したタンパク質の標的選択的不可逆阻害
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 Naoya Shindo, Keisuke Tokunaga, Mami Sato, Keiko Kuwata, Akio Ojida
2. 発表標題 Bicyclobutane carboxylic amides as a strain-release type electrophile for selective targeting of proteins in live cells
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳永啓佑、進藤直哉、佐藤磨美、桑田啓子、王子田彰夫
2. 発表標題 ひずみ解消型反応基の開拓と不可逆阻害剤開発への応用
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Naoya Shindo, Akio Ojida	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Wiley-VCH	5. 総ページ数 560
3. 書名 Handbook of In Vivo Chemistry in Mice: From Lab to Living System	

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------