

令和 5 年 9 月 19 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03356

研究課題名(和文) 固相ジスルフィド形成化学を基盤とする中分子ペプチド架橋体の創製と創薬展開

研究課題名(英文) Synthesis and Medicinal Chemical Development of Mid-Sized Peptide Conjugate Based on the Chemistry of Solid-Phase Disulfide Ligation

研究代表者

林 良雄 (Hayashi, Yoshio)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：10322562

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：中分子ペプチドに着目した次世代医薬品の共通基盤の一と考えられる「架橋構造体」に着目し、当該架橋体の新規構築法として独自に創成した固相ジスルフィドライゲーション(固相DSL)法の有用性検証を実施した。即ち、本研究は、固相DSLを学術的な基盤として、ジスルフィド先導型ペプチド合成化学を発展させ、中分子ペプチド架橋体を含む新規「機能分子」の創出とその創薬展開をめざしたものである。具体的には、固相DSLによる新規多重ジスルフィドペプチドや人工蛋白質の合成法開拓、および機能ペプチド-薬物架橋体(PDC)や抗体-ペプチド-薬物架橋体(APDC)のような機能的架橋構造体の創出を基盤とする創薬研究を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題では、独自に開発した固相ジスルフィドライゲーション(固相DSL)を学術的基盤として、新規なジスルフィド先導型ペプチド合成法を創製し、それを利用した中分子ペプチド架橋体を含む新規機能分子の創製を成し遂げた。その中で固相DSLで利用する一部Npys誘導体は試薬として市販され、さらに新規水溶性Npys誘導体の開発にも成功。複雑な環状ペプチドの合成や固相上での環状ペプチドの完全自動合成を成し遂げ、さらにペプチド主鎖にジスルフィド結合を複数有するタンパク質合成や新規架橋体の構築に基づく抗がん剤創製研究への展開を実施できた。これらにより、固相DSLの創薬における重要性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：Focusing on the synthesis of conjugates, i.e., combined molecules with different functions, which are one of the common platforms for next-generation mid-sized peptide drugs, we conducted a verification of the usefulness of the solid-phase disulfide ligation (solid-phase DSL) method. The solid-phase DSL is originally developed by our group as a novel construction method for such cross-linked molecules. In other words, this study aimed to develop disulfide-directed peptide synthetic chemistry based on solid-phase DSL, to create novel 'functional molecules' including medium-sized peptide conjugates, and to develop their drug discovery. Specifically, The project performed to develop synthetic methods for new disulfide peptides and multiple disulfide artificial proteins by solid-phase DSL. The project also focused on drug discovery research based on the development of functional conjugates such as peptide-drug conjugates (PDCs) and antibody-peptide-drug crosslinkers (APDCs).

研究分野：創薬科学

キーワード：固相ジスルフィドライゲーション 中分子ペプチド ペプチド-薬物複合体 創薬 ケミカルバイオロジー ペプチド化学 ジスルフィド結合 有機合成

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

ニューモダリティー医薬品の一つに「架橋体分子」が挙げられる。抗体薬物複合体はその代表例であるが、タンパク質のみならず中分子ペプチドに着目すると、ペプチド - 医薬品架橋体、ペプチド - 機能分子架橋体、ペプチド - 核酸架橋体、ペプチド - 糖架橋体など様々な架橋体分子の医薬品応用が考えられる。最近、本研究者は、このような架橋体分子の新規構築法として、ジスルフィドライゲーション (DSL) 法および固相ジスルフィドライゲーション (固相DSL) 法を独自に開発した。後者は新たに創製した固相担持型のNpys-Cl (3-nitro-2-pyridinesulfonyl chloride) の利用に立脚している。この構築法は、従来のペプチド合成法とは異なる着想に基づいており、具体的には固相反応により区分ペプチドなどの分子同士を逐次ジスルフィド架橋することで架橋体を構築するものである。従来の環状ペプチドの化学合成では、ジスルフィド形成は合成の最終段階で実施するが、本構築法では、先に、例えば区分ペプチド間でジスルフィドを構築する。環状ペプチドの場合は、その後 amid 形成を効率的な「分子内縮合反応」として実施することで、その合成に至る。この考え方に基づくと、ジスルフィド先導型ペプチド合成 (DSDCPS) 法という新しい合成概念を提唱できる。さらに、本手法は、ペプチドの化学合成のみならず、ジスルフィド結合形成を基盤に生命科学や創薬に貢献する多様で新規な架橋分子の創製に繋がると考えられ、その有用性の検証は、当該合成手法の発展のために重要と考えた。

## 2. 研究の目的

本課題では、独自に開発したジスルフィド形成法を先導的に利用する汎用的かつ新規な固相ジスルフィドライゲーション (固相DSL) 技術の科学的展開の検証を目的とした。すなわち、当該技術を基幹とする中分子ペプチド架橋体を含む新規機能分子の創出とその創薬的展開をめざした。研究は2つの方向性を持って遂行した。一つは、新規環状ジスルフィドペプチドの合成や多重ジスルフィドペプチド・人工ジスルフィド蛋白質の合成への展開である。より具体的には、オキシトシン、MCH、コノトキシン、エンドセリン、アドレノメデュリンなどの環状中分子ペプチドの新規合成ルートの開拓や中分子ペプチドを構成単位とする人工ヒトHIV-1 プロテアーの合成を実施し、本技術が創薬やケミカルバイオロジー研究へ発展的に応用できることを示そうと考えた。もう一つは、本手法からの創薬展開である。ペプチド - 薬物架橋体 (PDC) や抗体 - ペプチド - 薬物架橋体 (APDC) の合成に挑戦し、次世代創薬に資する新規架橋分子を創出することで、社会的ニーズの高い難病の克服に向け、中分子ペプチド架橋構造体を中核とする創薬の化学基盤構築を目指した。

## 3. 研究の方法

本研究者が創製したジスルフィドライゲーション (DSL) 法の化学的有用性の検証として、1) 化学的有用性検証においては、固相DSLを用いるジスルフィド含有環状ペプチドの効率的合成を実施した。すなわち、ジスルフィド結合を有する簡単な環状ペプチドから、ジスルフィド結合を複数有する複雑な環状ペプチドまでを対象に、複数のジスルフィド先導型全合成 (DSDCPS) を実施した。さらに、DSLを用いて、機能単位を複数のジスルフィド結合で連結した新しい多重ジスルフィドペプチド (電車ペプチド) の合成法を確立するために、分子設計した人工ヒトHIV-1 プロテアーゼの全合成に挑戦した。加えて、Npys基を用いた本研究者のDSLの最適化につながる新規固相DSL試薬や水溶性を担保した新規Npys誘導体の開発を実施した。

次に、2) 固相DSL技術の創薬展開への可能性検証については、中分子ペプチドなどを中核とするユニークな「新規架橋分子」として、抗がん剤のAPDC創製研究を実施した。具体的には、最近本研究者が開発した抗体Fc部結合ペプチド (IgBP) を介して、薬物などを共有結合させるこ

とで、腫瘍選択的な抗がん剤の送達や免疫応答に資する架橋分子の創製を目指した。一方、PDC 架橋体創製への基盤整備として、MA026誘導体の構造最適化研究を実施した。MA026誘導体はタイトジャンクション開口活性を有する環状デプシペプチドとして独自に構造決定した天然物であるが、活性の向上をめざして構造の最適化研究を行った。さらに、ペプチドに架橋する医薬品候補化合物として、ナンセンス遺伝子における中途終始コドンを読み飛ばす活性を有するネガマイシンの新規誘導体の創製や筋の分化増殖抑制因子マイオスタチンを阻害するマイオスタチン阻害ペプチドの構造最適化を実施し、後者においては、光酸素化触媒を架橋したPDCの創製に挑戦した。

#### 4 . 研究成果

##### 1 ) ジスルフィドライゲーション (DSL) の化学的有用性の検証

まず、ジスルフィド構造を有するペプチドの全構造を樹脂上で構築する効率的合成法として、固相上環状ペプチド合成法を確立し、オキシトシン、MCH、コノトキシンの合成を達成した。本法は自動ペプチド合成機にも応用され、実用性のある効率的合成法であることが示唆された。本研究は、Eur. J. Org. Chem. 2021, 956-963 に報告した。さらに、ジスルフィド結合を2本有するエンドセリンの DSDCPS 法に基づく合成を実施し、比較的高収率での獲得に成功した。これにより DSDCPS 法の有用性を示す一つの結果を得ることができた。本研究は、J. Org. Chem. 2020, 85, 1495 に報告した。さらに、新規水溶性 Npys-OMe 誘導体の創製にも成功し、これに基づいて、50 残基程度の長鎖ジスルフィドペプチドであるアドレノメデュリンの全合成に成功した。この合成では、区分ペプチドの native chemical ligation とそれに引き続く水溶性 Npys-OMe 誘導体によるジスルフィド結合形成を one pot で行うことができた (論文執筆中)。

また、固相 DSL によるジスルフィド単位を複数有する多重ジスルフィドペプチド (電車ペプチド) の合成では、蛋白質合成への応用として比較的容易に多重ジスルフィド型 HIV-1 プロテアーゼの合成に成功した。酵素活性は得られなかったが、多重ジスルフィドペプチド合成の可能性を示す有意義な知見を得た。本研究は、Bull Chem Soc Jpn., 2022, 95, 1156 に報告した。

さらに、Npys 基を用いた DSL の最適化につながる新規固相 DSL 試薬や水溶性を担保した Npys 誘導体の開発においては、用事調製が必要な Npys-Cl 樹脂と同様な反応性を持ちながら安定な代替化合物として、4-fluorophenyl 3-nitro-2-pyridinesulfonate (4-FPhO-Npys) およびその樹脂体の開発に成功した。本研究は、Org. Biomol. Chem., 2020, 18, 7094 に報告した。

##### 2 ) 固相 DSL 技術の創薬展開への基盤整備研究

抗体 Fc 部結合ペプチド (IgBP) を介して抗体への抗がん剤架橋を予定したが、実際には IgBP の高度化研究を優先し、構造活性相関研究を行い、強い結合能を有する新規 IgBP を創製し、ACS Omega, 2019, 4, 14390 並びに Med. Chem. Commun., 2019, 10, 1789, ChemMedChem, 2021, 16, 1 に報告した。さらに、当該研究における実用的な応用として、IgBP と葉酸の架橋体を創製し、抗体リクルート分子 (ARM) としての可能性を検討した。本架橋体は内因性抗体を標的細胞に向け、免疫応答を誘発する二重特異性分子で、生物評価において葉酸受容体 (FR) 陽性腫瘍細胞に対して細胞障害性 IgG をリクルートすることを示す良好な結果を確認できた。本研究は、RSC Med. Chem., 2021, 12, 406 に共同研究として報告した。また、筋の活動に必須なジストログリカンとラミニンの間の相互認識を模倣する新規分子として期待される抗体 - 糖鎖架橋体の創製に必要な IgBP - 糖鎖架橋体の合成も実施した (未発表)。

さらに、ペプチド薬物架橋体 (PDC) の創製の基盤整備として、タイトジャンクション開口活性を持つ環状デプシペプチド MA026 の構造最適化研究では、天然 MA026 の全合成の過程でその提出構造の間違いに気づき、真の化学構造を決定する研究を急遽実施し同定に成功した。本研究は、*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60, 8792 に報告した。また確立された合成ルートを利用し複数の MA026 誘導体合成と構造活性相関を実施した。本研究は、*J. Med. Chem.*, 2023 (in press) に受理された。

ナンセンス遺伝子における中途終始コドンの読み飛ばし活性を有する Negamycin の新規高活性誘導体を創製した (*ACS Med. Chem. Lett.*, 2019, 10, 1450)。さらに当該研究では、シクロプロパン型 Negamycin 誘導体の創製にも成功した (論文執筆中)。

一方、筋の分化増殖抑制因子であるマイオスタチンに結合し、その受容体との相互作用を阻害するマイオスタチン阻害ペプチドの創製では、全て D 体アミノ酸からなる 16 残基の阻害ペプチドの創製に成功し、*ACS Med. Chem. Lett.*, 2022, 13, 492 に報告した。そして、マイオスタチン阻害ペプチドを基盤に光酸化触媒を架橋した PDC を創製した。当該 PDC は、マイオスタチンを光照射下に選択的に酸化・失活させることで、ナノモルレベルの  $IC_{50}$  値を有する強力な阻害剤であることを見出し、本研究者が進める架橋体分子の創製が現実の創薬において有意義なものとなる事例を示すことができた。本研究は、*Org. Biomol. Chem.*, 2012, 19, 199 にて報告した。

以上、上記の如く研究は概ね計画通り進行した。独自開発のジスルフィド形成化学を利用し、生命科学や創薬に貢献する中分子ペプチド架橋体の有用性を例示できたと考える。本研究者自身も今後の中分子ペプチド架橋体化学の創薬展開への糸口を得ることができた。引き続き、新規水溶性 Npys-OMe 誘導体の開発とアドレノメデュリンの全合成、ならびにシクロプロパン型 Negamycin 新規誘導体の創製については論文化を執行したい。また、マイオスタチン阻害ペプチド - 光酸化触媒架橋体については医薬品としての可能性を検討し、創薬展開を図る活動に歩みを進めたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11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 T. Asari, H. Ikeyama, A. Taguchi, A. Taniguchi, Y. Hayashi, K. Takayama	4. 巻 40
2. 論文標題 Proposal for the Binding Mode of the 23-Mer Inhibitory Peptide to Myostatin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 116181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116181	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. Takayama, K. Hitachi, H. Okamoto, M. Saitoh, M. Odagiri, R. Ohfusa, T. Shimada, A. Taguchi, A. Taniguchi, K. Tsuchida, Y. Hayashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of Myostatin Inhibitory D-Peptides to Enhance the Potency Increasing Skeletal Muscle Mass in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 492-498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.1c00705	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 Cui, Y., Taguchi, A., Kobayashi, K., Shida, H., Takayama, K., Taniguchi, A., Hayashi, Y.	4. 巻 18
2. 論文標題 Use of solid-supported 4-fluorophenyl 3-nitro-2-pyridinesulfonate in the construction of disulfide-linked hybrid molecules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 7094-7097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D00B01370F	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 Okamoto, H., Taniguchi, A., Usami, S., Katsuyama, M., Konno, S., Taguchi, A., Takayama, K., Hayashi, Y.	4. 巻 19
2. 論文標題 Development of functionalized peptides for efficient inhibition of myostatin by selective photooxygenation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 199-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D00B02042G	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 Uchiyama, C., Fukuda, A., Mukaiyama, M., Nakazawa, Y., Kuramochi, Y., Muguruma, K., Arimoto, M., Ninomiya, A., Kako, K., Katsuyama, Y., Konno, S., Taguchi, A., Takayama, K., Taniguchi, A., Nagumo, Y., Usui, T., Hayashi, Y.	4. 巻 60
2. 論文標題 Structural revision of natural cyclic depsipeptide MA026 established by total synthesis and biosynthetic gene cluster analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 8792-8797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202015193	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 Muguruma, K., Osawa, R., Fukuda, A., Ishikawa, N., Fujita, K., Taguchi, A., Takayama, K., Taniguchi, A., Ito, Y., Hayashi, Y.	4. 巻 16
2. 論文標題 Development of a high affinity antibody binding peptide for site specific modification.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemMedChem	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.202000977	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. Kobayashi, A. Taguchi, Y. Cui, H. Shida, K. Muguruma, K. Takayama, A. Taniguchi, Y. Hayashi	4. 巻 2021
2. 論文標題 On-resin disulfide peptide synthesis with methyl 3-nitro-2-pyridinesulfenate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 956-963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202001517	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. Sasaki, K. Muguruma, R. Osawa, A. Fukuda, A. Taniguchi, Y. Hayashi, A. Kishimura, T. Mori, Y. Katayama	4. 巻 12
2. 論文標題 Synthesis and biological evaluation of a novel, monocyclic Fc-binding antibody-recruiting molecule for cancer immunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 406-409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0MD00337A	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 Akihiro Taguchi, Kiyotaka Kobayashi, Yan Cui, Kentaro Takayama, Atsuhiko Taniguchi, Yoshio Hayashi	4. 巻 85
2. 論文標題 Disulfide-driven cyclic peptide synthesis of human endothelin-2 with a solid-supported Npys-CI	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1495-1503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02362	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 Kyohei Muguruma, Konomi Fujita, Akane Fukuda, Satoshi Kishimoto, Soichiro Sakamoto, Risako Arima, Mayu Ito, Mayu Kawasaki, Shogo Nakano, Sohei Ito, Kanade Shimizu, Akihiro Taguchi, Kentaro Takayama, Atsuhiko Taniguchi, Yuji Ito, Yoshio Hayashi	4. 巻 4
2. 論文標題 Kinetics-based structural requirements of human immunoglobulin G binding peptides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 14390-14397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.9b01104	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 Kyohei Muguruma, Mayu Ito, Akane Fukuda, Satoshi Kishimoto, Akihiro Taguchi, Kentaro Takayama, Atsuhiko Taniguchi, Yuji Ito and Yoshio Hayashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Synthesis and structure-activity relationship studies of IgG-binding peptides focused on the C-terminal histidine residue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Med. Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 1789-1795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9MD00294D	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 Keisuke Hamada, Noriko Omura, Akihiro Taguchi, Alireza Baradaran-Heravi, Masaya Kotake, Misaki Arai, Kentaro Takayama, Atsuhiko Taniguchi, Michel Roberge, Yoshio Hayashi	4. 巻 10
2. 論文標題 New negamycin-based potent readthrough derivative effective against TGA-type nonsense mutations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 1450-1456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.9b00273	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55件(うち招待講演 5件/うち国際学会 14件)

1. 発表者名 A. Taguchi
2. 発表標題 Development of New Peptide Synthetic Methodology Based on 3-Nitro-2-Pyridinesulfonyl (Npys) Chemistry
3. 学会等名 24th Korean Peptide and Protein Society Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Shida, A. Taguchi, K. Kobayashi, Y. Cui, S. Konno, K. Takayama, A. Taniguchi, Y. Hayashi
2. 発表標題 Development of new one-pot synthetic method for cyclic disulfide peptides based on 3-nitro-2-pyridinesulfonylates
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Okamoto, A. Taniguchi, S. Usami, M. Katsuyama, S. Konno, A. Taguchi, K. Takayama, Y. Hayashi
2. 発表標題 Development of peptide-photooxygenation catalyst conjugates that efficiently oxygenate myostatin
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 N. Omura, A. Taguchi, K. Hamada, T. Kuwahara, M. Watanabe, M. Nakakuki, S. Konno, K. Takayama, A. Taniguchi, T. Nomura, S. Shuto, Y. Hayashi
2. 発表標題 Structure-Activity Relationship Study Focusing on 3-epi-Deoxynogamycin for Readthrough Activity
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Cui, A. Taguchi, H. Shida, K. Kobayashi, S. Konno, K. Takayama, A. Taniguchi, Y. Hayashi
2. 発表標題 Modular synthesis of HIV-1 protease analogue by disulfide ligation using 4-fluorophenyl 3-nitro-2-pyridinesulfenate (Npys-OPh(pF))
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷口 敦彦、岡本 英之、宇佐美 翔哉、勝山 雅大、今野 翔、田口 晃弘、高山 健太郎、林 良雄
2. 発表標題 標的選択的光酸化を用いたマイオスタチンの効率的阻害
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第15回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田 萌、田口 晃弘、倉石 彩恵香、今野 翔、高山 健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 水溶性Npys誘導体の機能評価：アドレノメジュリンのワンポット合成
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第15回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 崔 岩、田口 晃弘、小林 清孝、志田 颯、今野 翔、谷口 敦彦、高山 健太郎、林 良雄
2. 発表標題 Development of solid supported 4-fluorophenyl 3-nitro-2-pyridinesulfenate for the efficient construction of disulfide-linked hybrid molecules
3. 学会等名 創薬懇話会2021 in 京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡本 英之、谷口 敦彦、宇佐美 翔哉、勝山 雅大、今野 翔、田口 晃弘、高山 健太郎、林 良雄
2. 発表標題 光酸化能を付与した機能化ペプチドによるマイオスタチンの活性阻害
3. 学会等名 創薬懇話会2021 in 京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大村 紀子、瀧田 圭佑、田口 晃弘、今野 翔、高山 健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 ネガマイシン3位アミノ基誘導体の創製と各種遺伝性疾患に対するリードスルー効果の検討
3. 学会等名 創薬懇話会2021 in 京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 志田 颯、田口 晃弘、小林 清孝、崔 岩、今野 翔、高山 健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 ニトロピリジンスルフェン酸エステルを用いた環状ペプチド固相合成法の開発
3. 学会等名 創薬懇話会2021 in 京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田 萌、田口 晃弘、倉石 彩恵香、今野 翔、高山 健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 水溶性Npys誘導体を用いたジスルフィドペプチドの効率的合成法開発
3. 学会等名 創薬懇話会2021 in 京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 志田 颯、田口 晃弘、小林 清孝、 崔 岩、今野 翔、高山 健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 固相Npys化反応を鍵とするジスルフィド駆動型環状ペプチド合成法の開発
3. 学会等名 第47回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Cui, A. Taguchi, H. Shida, K. Kobayashi, S. Konno, K. Takayama, A. Taniguchi, Y. Hayashi
2. 発表標題 Modular synthesis of disulfide cross-linked HIV-1 protease analogue using 4-fluorophenyl 3-nitro-2-pyridinesulfenate (Npys-OPh(pF))
3. 学会等名 第58回 ペプチド討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Okamoto, A. Taniguchi, S. Usami, M. Katsuyama, S. Konno, A. Taguchi, K. Takayama, Y. Hayashi
2. 発表標題 Efficient Inhibition of Myostatin Activity by Functionalized Peptides with Photooxygenation Catalyst
3. 学会等名 第58回 ペプチド討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 N. Omura, A. Taguchi, K. Hamada, T. Kuwahara, M. Watanabe, M. Nakakuki, S. Konno, K. Takayama, A. Taniguchi, T. Nomura, S. Shuto, Y. Hayashi
2. 発表標題 Development of Conformationally Restricted Negamycin Derivatives for Potent Readthrough Activity (Excellent Poster Presentation Award)
3. 学会等名 第58回 ペプチド討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Shida, A. Taguchi, K. Kobayashi, Y. Cui, S. Konno, K. Takayama, A. Taniguchi, Y. Hayashi
2. 発表標題 One-pot Disulfide-driven Cyclic Peptide Synthesis of Oxytocin Using 4-Fluorophenyl 3-Nitro-2-pyridinesulfenate (Npys-OPh(pF))
3. 学会等名 第58回 ペプチド討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 M. Sakata, A. Taguchi, S. Kuraishi, S. Konno, K. Takayama, A. Taniguchi, Y. Hayashi
2. 発表標題 Development of One-pot Synthesis of Cyclic Disulfide Peptide Using Water-soluble Npys Derivative
3. 学会等名 第58回 ペプチド討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 良雄、高山 健太郎、淺利 知、岡本 英之、根岸 洋一、常陸 圭介、土田 邦博、伊東 史子、谷口 敦彦
2. 発表標題 マイオスタチン阻害ペプチドの創製
3. 学会等名 第7回 日本筋学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大村 紀子、田口 晃弘、瀧田 圭佑、桑原 智希、渡邊 瑞貴、中久木 正則、今野 翔、高山 健太郎、谷口 敦彦、乃村 俊史、周東 智、林 良雄
2. 発表標題 分子空間固定型ネガマイシンの合成とそのリードスルー活性評価
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村野 周子アンバー、岡本 英之、勝山 雅大、今野 翔、田口 晃弘、高山健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 マイオスタチンを選択的に光酸化化する短鎖化ペプチド-触媒架橋体の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Cui, A. Taguchi, K. Kobayashi, H. Shida, K. Takayama, A. Taniguchi, and Y. Hayashi
2. 発表標題 Development of Solid Supported Npys-0Ph(pF) Agent for Efficient Solid-Phase Disulfide Ligation
3. 学会等名 The 16th Chinese International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 志田 颯、田口 晃弘、小林 清孝、崔 岩、高山 健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 固相法を基盤とした新規環状ジスルフィドペプチド合成法の開発
3. 学会等名 第64回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南雲 陽子、向山 海凧、内山 千尋、福田 茜、有本 光江、山崎 洋平、加香 孝一郎、勝山 陽平、谷口 敦彦、林 良雄、白井 健郎
2. 発表標題 MA026の構造訂正とTJ開口活性の作用機構解析
3. 学会等名 第62回 天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Cui, A. Taguchi, K. Kobayashi, H. Shida, K. Takayama, A. Taniguchi, and Y. Hayashi
2. 発表標題 Development of Solid-Supported 4-Fluorophenyl 3-Nitro-2-Pyridinesulfenate (Npys-OPh(pF)) as An Efficient Disulfide-Forming Agent
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 A. Taguchi
2. 発表標題 Development of new peptide synthetic methodology based on disulfide bond formation: revival of Npys chemistry
3. 学会等名 第57回 ペプチド討論会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂田 萌、田口 晃弘、倉石 彩恵香、今野 翔、高山 健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 水溶性Npys誘導体を用いた環状ジスルフィドペプチドのワンポット合成
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大澤 錬人、六車 共平、福田 茜、藤田 好珠、石川 直到、田口 晃弘、高山 健太郎、谷口 敦彦、伊東 祐二、林 良雄
2. 発表標題 部位特異的抗体修飾法に応用可能な高親和性抗体結合ペプチドの創製
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤田 直志、大村 紀子、濱田 圭佑、今野 翔、田口 晃弘、高山 健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 高活性リードスルー化合物の獲得を目指したネガマイシン誘導体 5 位アミノ基の誘導化
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Hayashi, A. Taguchi
2. 発表標題 A new scenario for disulfide peptide synthesis based on 3-nitro-2-pyridinesulfenates
3. 学会等名 The 7th Modern Solid Phase Peptide Synthesis & Its Applications Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Taguchi, S. Kuraishi, K. Kobayashi, Y. Cui, K. Takayama, A. Taniguchi, and Y. Hayashi
2. 発表標題 Development of water-soluble Npys-OMe derivatives for the disulfide bond formation of biomolecules
3. 学会等名 The 27th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Ito, K. Muguruma, A. Fukuda, S. Kishimoto, A. Taguchi, K. Takayama, A. Taniguchi, Y. Ito, and Y. Hayashi
2. 発表標題 Synthesis and structure-activity relationship study of an antibody-binding peptide focused on the C-terminal histidine residue
3. 学会等名 The 27th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 K. Muguruma, K. Fujita, A. Fukuda, S. Kishimoto, R. Arima, A. Taguchi, K. Takayama, A. Taniguchi, Y. Ito, and Y. Hayashi
2 . 発表標題 Structure-antibody binding affinity relationship study of cyclic disulfide peptides
3 . 学会等名 26th American Peptide Symposium and 11th International Peptide Symposium ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 K. Kobayashi, A. Taguchi, K. Muguruma, K. Takayama, A. Taniguchi, and Y. Hayashi
2 . 発表標題 "ON-RESIN" disulfide peptide synthesis using methyl 3-nitro-2-pyridinesulfenate
3 . 学会等名 26th American Peptide Symposium and 11th International Peptide Symposium ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 N. Omura, K. Hamada, A. Taguchi, M. Arai, K. Shimano, K. Takayama, A. Taniguchi, and Y. Hayashi
2 . 発表標題 SAR study of negamycin derivative focused on the 3-amino position for potent readthrough activity
3 . 学会等名 26th American Peptide Symposium and 11th International Peptide Symposium ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 C. Uchiyama, A. Fukuda, M. Mukaiyama, D. Nakazawa, M. Arimoto, K. Kako, A. Taguchi, K. Takayama, A. Taniguchi, Y. Nagumo, T. Usui, and Y. Hayashi
2 . 発表標題 Structure revision and structure-activity relationship as TJ opener of MA026
3 . 学会等名 The 7th Modern Solid Phase Peptide Synthesis & Its Applications Symposium ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Muguruma, K. Fujita, A. Fukuda, S. Kishimoto, R. Arima, A. Taguchi, K. Takayama, A. Taniguchi, Y. Ito, and Y. Hayashi
2. 発表標題 Structure-activity relationship study of an antibody-binding peptide for the preparation of antibody-drug conjugate
3. 学会等名 Antibody Engineering & Therapeutics 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田口 晃弘、倉石彩恵香、小林 清孝、崔 岩、高山健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 生体分子におけるジスルフィド結合形成を指向した水溶性Npys誘導体の創製
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 向山 海凧、山崎 洋平、内山 千尋、有本 光江、加香考一郎、林 良雄、南雲 陽子、臼井 健郎
2. 発表標題 MA026の構造訂正とTJ開口活性に関する構造活性相関検討
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 崔 岩、田口 晃弘、小林 清孝、志田 颯、高山健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 Development of solid-supported 4-fluorophenyl 3-nitro-2-pyridinesulfonate agent for efficient solid-phase disulfide ligation
3. 学会等名 第63回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内山 千尋、福田 茜、向山 海凧、中澤 佳輝、有本 光江、加香考一郎、田口 晃弘、高山健太郎、谷口 敦彦、南雲 陽子、白井 健郎、林 良雄
2. 発表標題 タイトジャンクション開口剤MA026の構造訂正及び構造活性相関研究
3. 学会等名 第63回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 良雄、田口 晃弘、六車 共平、Yan Cui、小林 清孝
2. 発表標題 NPYS化学を基盤とするペプチド合成化学から創薬までの研究展開
3. 学会等名 第63回 日本薬学会 関東支部大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Fukuda, K. Muguruma, R. Osawa, S. Kishimoto, A. Taguchi, K.Takayama, A. Taniguchi, Y. Ito, and Y. Hayashi
2. 発表標題 STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP STUDY OF AN ANTIBODY- BINDING PEPTIDE FOCUSED ON GLYCINE RESIDUE AT THE POSITION 9
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 大村 紀子、瀧田 圭佑、田口 晃弘、嶋野 慶樹、澤田 直志、高山健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 Development of leucyl-3-epi-deoxynegamycin derivative with a potent readthrough activity
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 内山 千尋、福田 茜、向山 海凧、中澤 佳輝、有本 光江、加香考一郎、田口 晃弘、高山健太郎、谷口 敦彦、南雲 陽子、白井 健郎、林 良雄
2. 発表標題 Structure revision of cyclic depsipeptide MA026 and structure-activity relationship study based on tight junction open activity
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 田口 晃弘, 倉石彩恵香, 小林 清孝, 崔 岩, 高山健太郎, 谷口 敦彦, 林 良雄
2. 発表標題 水溶性Npys 誘導体を基盤としたジスルフィド形成試薬の創製とその機能性評価
3. 学会等名 第45回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志田 颯、田口 晃弘、小林 清孝、崔 岩、高山健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 ジスルフィド駆動型環状ペプチド合成法によるヒトエンドセリン-2の合成
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 瀧田 佳穂、田口 晃弘、倉石彩恵香、小林 清孝、崔 岩、高山健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 生体分子へ適用可能な水溶性Npys型ジスルフィド形成試薬の創製
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 A. Fukuda, K. Muguruma, R. Osawa, S. Kishimoto, A. Taguchi, K. Takayama, A. Taniguchi, Y. Ito, and Y. Hayashi
2. 発表標題 Structure-Activity Relationship Study of Human IgG Binding Peptide Focused on Glycine Residue at the Position 9
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 小林 清孝、田口 晃弘、崔 岩、志田 颯、濱田 佳穂、高山健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 Npys-OMeを用いた固相ジスルフィド架橋法による環状ペプチドの合成展開(Synthesis of cyclic peptides by on-resin disulfide bond formation via Npys-OMe)
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 嶋野 慶樹、濱田 圭佑、大村 紀子、田口 晃弘、澤田 直志、高山健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 高リードスルー活性を有するネガマイシン誘導体TCP-1109の創製とその活性評価
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 崔 岩、田口 晃弘、小林 清孝、志田 颯、高山健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 Development of 4-Fluorophenyl 3-Nitro-2-Pyridinesulfonate, Npys-OPh(pF) Resin as An Efficient Disulfide-Forming Reagent
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 佐藤 菜那、福田 茜、六車 共平、黒田 綾、遠藤 京弥、田口 晃弘、高山健太郎、谷口 敦彦、伊東 祐二、林 良雄
2. 発表標題 抗体-薬物複合体への応用をめざした微小管重合阻害剤Plinabulinのジスルフィド型プロドラッグ創製研究
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 内山 千尋、福田 茜、向山 海凧、中澤 佳輝、有本 光江、加香考一郎、田口 晃弘、高山健太郎、谷口 敦彦、南雲 陽子、白井 健郎、林 良雄
2. 発表標題 MA026の構造訂正及びタイトジャンクション開口能に基づいた構造活性相関研究
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 志田 颯、田口 晃弘、小林 清孝、崔 岩、高山健太郎、谷口 敦彦、林 良雄
2. 発表標題 固相ワンポットジスルフィド駆動型環状ペプチド合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ネガマイシン誘導體	発明者 林 良雄、田口 晃弘 ら	権利者 東京薬科大学など
産業財産権の種類、番号 特許、WO 2021/200694	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京薬科大学 | 薬品化学教室 | 日本  
https://www.hinka-toyaku.com/  
医療衛生薬学科 薬品化学教室 研究室紹介 | 東京薬科大学 薬学部  
https://www.ps.toyaku.ac.jp/yakuhinkagaku/  
東京薬科大学薬学部 薬品化学教室  
https://www.hinka-toyaku.com/  
東京薬科大学薬学部 薬品化学教室  
https://www.ps.toyaku.ac.jp/yakuhinkagaku/

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	田口 晃弘  (Taguchi Akihiro)  (40707311)	東京薬科大学・薬学部・講師    (32659)	

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