

機関番号：14301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790098

研究課題名 (和文) 難解析性タンパク質リガンドの探索のための新規化合物評価系の構築と応用

研究課題名 (英文) Development of Novel Screening Systems for Receptor Ligands

研究代表者

大石 真也 (OISHI SHINYA)

京都大学・薬学研究科・講師

研究者番号：80381739

研究成果の概要 (和文)：腫瘍の転移や HIV の感染に関与するケモカイン受容体 CXCR4 へ結合する化合物を効率的に探索するためのスクリーニング系を構築した。まず、CXCR4 拮抗剤由来の蛍光プローブを作成し、プローブの受容体への結合量をフローサイトメトリーにより定量する方法が有効であることを見出した。また、CXCR4 の内因性リガンドである SDF-1 の特定の部位に蛍光標識基を導入したプローブが、CXCR4 発現細胞における受容体の局在を指標とする化合物評価系に有用であることを明らかにした。さらに、新しい化合物評価系の実証研究として、CXCR4 拮抗剤 FC131 からの非ペプチド誘導体の創製研究を行った。

研究成果の概要 (英文)： Novel bioassay systems have been established for ligand screening to chemokine receptor CXCR4. Using a fluorescent CXCR4 antagonist probe, the receptor binding of potential CXCR4 ligands was quantitatively evaluated by flow cytometry. This facile approach would be applicable to the other receptors of peptide hormones and cytokines. The fluorescent SDF-1 derivatives have also been developed as novel agonist-based probes, which successfully detected the receptor internalization process of CXCR4. Furthermore, in order to investigate the bioactive conformations of CXCR4 antagonist, FC131, the structure-activity relationship study was performed using a series of alkene-type dipeptide isostere. It was demonstrated that both Tyr carbonyl oxygen and Arg *N*-alkyl group would predominantly contribute to the local conformations of FC131.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2008年度 | 1,800,000 | 540,000 | 2,340,000 |
| 2009年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| 年度     |           |         |           |
| 年度     |           |         |           |
| 年度     |           |         |           |
| 総計     | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：医薬品化学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：CXCR4、スクリーニング、ケモカイン、HIV、構造活性相関

## 1. 研究開始当初の背景

近年のゲノム科学の急速な進歩により、疾患に関連する数多くのタンパク質が同定されつつある。一方、コンビナトリアルケミストリーをはじめとする有機合成化学技術の

進歩により、スクリーニングや構造活性相関研究に用いられる化合物の供給が効率的に行われるようになった。しかしながら、こうした基礎生物系および化学系研究領域の著しい進歩にも関わらず、創薬の効率が必ずし

も向上したわけではない。創薬のプロセスは、探索から開発に至るまで多様な過程を経ることから、その要因を1つに特定することは適当ではないが、タンパク質-リガンド間の分子認識様式を解明し分子設計に反映する過程の効率化が必ずしも進んでいないことが一因である。

この傾向は、「機能は知られているが構造解析が容易でない細胞膜上の受容体のようなタンパク質」や、「単体での構造解析は行われているが他の生体分子との相互作用（ネットワーク上の役割）が明確でないタンパク質」について特に顕著であり、これらの難解析性タンパク質が製薬企業における研究対象として採用されにくい原因となっている。

研究代表者は、こうした創薬の探索段階における課題に対し、活性化化合物を多数の化合物群から効率的に見出すことを可能にする、タンパク質への結合親和性を指標とした化合物評価システムの基盤技術を確立している。この手法は、タンパク質の活性型・不活性型や機能ドメインの同定の有無に関わらず、結合親和性を有する化合物を簡便にスクリーニングできるという点で優位性がある一方で、リード化合物からの分子設計に利用可能なより精密で定量的な情報を得るためには、改善の余地を残していた。

## 2. 研究の目的

こうした背景のもと、研究代表者は、膜タンパク質をはじめとする難解析性タンパク質に結合するリガンドを簡便かつ効率的に探索するための生物活性評価系の確立と、これに用いる分子プローブの開発を行った。また、本法の応用により、ケモカイン受容体拮抗活性を示す環状ペプチドの活性コンフォメーション・分子認識と生物活性の相関について詳細な検討を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) 医薬品化学研究者が容易に利用可能な新規化合物評価系の構築

ケモカイン受容体 CXCR4 に着目し、内因性リガンド SDF-1 の受容体結合を阻害する化合物を探索するための非放射化学的手法による高感度検出システムの確立を試みた。多数のライブラリー化合物のスクリーニングへの応用可能性と、構造活性相関研究における簡便かつ定量的な評価系としての応用の観点から、試薬の連続添加による均一系での評価が可能なフローサイトメトリーを用いた系の構築について検討を行った。

評価系に用いる試薬類について、蛍光タンパク質や蛍光試薬により標識した内因性リガンド・アンタゴニスト・受容体を化学合成もしくは組換え体にて調製した。放射活性試薬での評価系の精度を再現し CXCR4 アンタ

ゴニストの構造活性相関研究に応用可能な系の確立を試みた。

### (2) ケモカイン受容体拮抗剤の構造活性相関研究への新規評価系の応用

強力な CXCR4 拮抗活性を示す FC131 とその誘導体の *N*-メチルアミノ酸を利用した構造活性相関研究を通して、アミノ酸の中心不斉の組み合わせとペプチド結合上の *N*-メチル基およびカルボニル酸素が、ペプチドの主鎖骨格の配座と活性に影響を与えているとの知見をもとに、従来の構造活性相関研究をさらに発展させて、CXCR4 受容体によるリガンドの分子認識様式の解明を指向した FC131 誘導体からの非ペプチド誘導体の創製研究と活性評価を行った。Arg-Nal、Arg-Arg、D-Tyr-Arg ジペプチド部分構造に各種アルケン型イソスターを導入した FC131 誘導体を用いて構造活性相関研究を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 医薬品化学研究者が容易に利用可能な新規化合物評価系の構築

[CXCR4 選択的蛍光プローブの蛍光官能基の適用拡大] TY14010 の  $\beta$  ターン部位に位置する D-Lys の側鎖アミノ基に、5-tetramethylrhodamine (5-TAMRA)、6-TAMRA あるいは AlexaFluor<sup>®</sup>430 による標識を施した誘導体を合成した。得られた誘導体の CXCR4 拮抗活性を、CXCR4 発現細胞への [<sup>125</sup>I]-SDF-1 の結合阻害実験により評価したところ、AlexaFluor<sup>®</sup>430 標識体 TR14013 は標識前駆体 TY14010 と比較して活性が低下したものの、いずれも良好な結合阻害活性を維持していた (Table 1)。

**Table 1.** Binding inhibition activity of fluorescent CXCR4 antagonists.

| peptide | R                           | IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------|-----------------------------|-----------------------|
| TY14010 | H (amine)                   | 3.6                   |
| TY14003 | fluorescein                 | 12                    |
| TR14011 | 5-TAMRA                     | 13                    |
| TR14012 | 6-TAMRA                     | 21                    |
| TR14013 | AlexaFluor <sup>®</sup> 430 | 59                    |

[内因性リガンド SDF-1 の蛍光標識プローブの作製] SDF-1 の N 末端は CXCR4 との相互作用に関与しているとの報告を参考に、SDF-1 の C 末端 (63, 67 残基目) および配列中央部 (27 残基目) に蛍光標識官能基を導入した誘導体を作製し、CXCR4 および CXCR7 に対する親和性を評価した。

蛍光標識体の作製は、標識位置のアミノ酸残基としてプロバシグリン (PG) を導入し、アジド基を有する蛍光標識試薬と反応させることで、クリックケミストリーによる標識を行うこととした。まず、標識残基に PG

を導入した SDF-1 誘導体を通常の Fmoc 固相合成法により合成した。得られた SDF-1 誘導体を tetramethylrhodamine azide と反応させた後 HPLC 精製を行い、TAMRA 標識体を得た。同様に AlexaFluor488<sup>®</sup>azide と反応させることで AlexaFluor488<sup>®</sup>標識体を得た。

得られた SDF-1 誘導体の CXCR4 および CXCR7 への結合親和性を、各受容体への [<sup>125</sup>I]-SDF-1 の結合阻害実験により評価した (Table 2)。まず、N 末端に fluorescein 標識を施した誘導体 fluorescein-SDF-1 では、両受容体に対する阻害活性が著しく低下した。次に、N 末端以外の一部のアミノ酸残基を PG に置換した誘導体は、いずれも SDF-1 と同等の強い結合阻害活性を維持し、これらのアミノ酸置換が活性に影響を及ぼさないことが確認された。一方、蛍光標識誘導体のうち、SDF-1(27-TAMRA)において CXCR7 に対する結合阻害活性の低下が認められた。非蛍光標識体 SDF-1(27-PG)は、CXCR7 に対して SDF-1 と同等の親和性を示していたことから、27 残基目への蛍光官能基の導入が受容体との相互作用において適当でないことが示唆された。63 残基目および 67 残基目への蛍光標識体は、非標識体と同等の活性を維持し、SDF-1 標識体として利用可能であることが示唆された。

**Table 2.** Structure–activity relationships of SDF-1 analogues.

|                                | IC <sub>50</sub> (nM) |       |
|--------------------------------|-----------------------|-------|
|                                | CXCR4                 | CXCR7 |
| SDF-1                          | 2.3                   | 6.6   |
| fluorescein-SDF-1 <sup>a</sup> | 580                   | 730   |
| SDF-1(27-PG)                   | 2.4                   | 5.2   |
| SDF-1(63-PG)                   | 3.3                   | 1.4   |
| SDF-1(67-PG)                   | 2.7                   | 2.8   |
| SDF-1(27-TAMRA)                | 8.3                   | 85    |
| SDF-1(63-TAMRA)                | 1.4                   | 3.6   |
| SDF-1(67-TAMRA)                | 1.6                   | 8.9   |
| SDF-1(63-Alexa488)             | 2.9                   | 11    |
| SDF-1(67-Alexa488)             | 5.6                   | 14    |

<sup>a</sup> Fluorescein was conjugated to the N-terminal amino group.

[各種 CXCR4 発現細胞株の構築と受容体局在による定量評価系の構築] ケモカイン受容体 CXCR4 の各種発現細胞株を構築し、各種標識リガンドとの組み合わせにより、受容体局在の定量評価系の作成を試みた。まず、細胞外 N 末端ドメインにタグ (E3 タグ) を付与した受容体、および、細胞内 C 末端ドメインに蛍光タンパク質を融合した受容体を安定発現する各種細胞株を構築した (HEK293 細胞、CHO 細胞)。このうち、HEK293 細胞は受容体発現量が多く、フローサイトメトリー実験および受容体膜画分の作成に利用した。一方、HEK293 細胞は共焦点顕微鏡を用いた実験には不適當であったことから、主として CXCR4 発現 CHO 細胞株を用いて受容体

局在の観察を行った。

E3 タグの付与に伴うリガンド結合への影響を精査したところ、K4 ペプチドの有無に関わらず、通常受容体発現細胞株と比較して、ほぼ同程度のリガンド結合が認められ、タグがリガンド結合に影響を与えないことを確認した。また、SDF-1 添加時に細胞膜表面の CXCR4 が細胞膜内へ移行する様子が観察され、この細胞株が内在化の観察等に有効であることが確認できた。各種蛍光標識 SDF-1 および蛍光標識 CXCR4 拮抗剤等を用いた実験においても同様の現象が確認され、各試薬の組み合わせにより CXCR4 受容体の局在変化に関する各種実験プロトコルを確立した。

一方、CXCR7 発現細胞株では、いずれも受容体の発現量が少なく、蛍光タンパク質を融合した細胞株では細胞質内にとどまる受容体の割合が多く、リガンド添加時の局在変化を観察することができなかった。

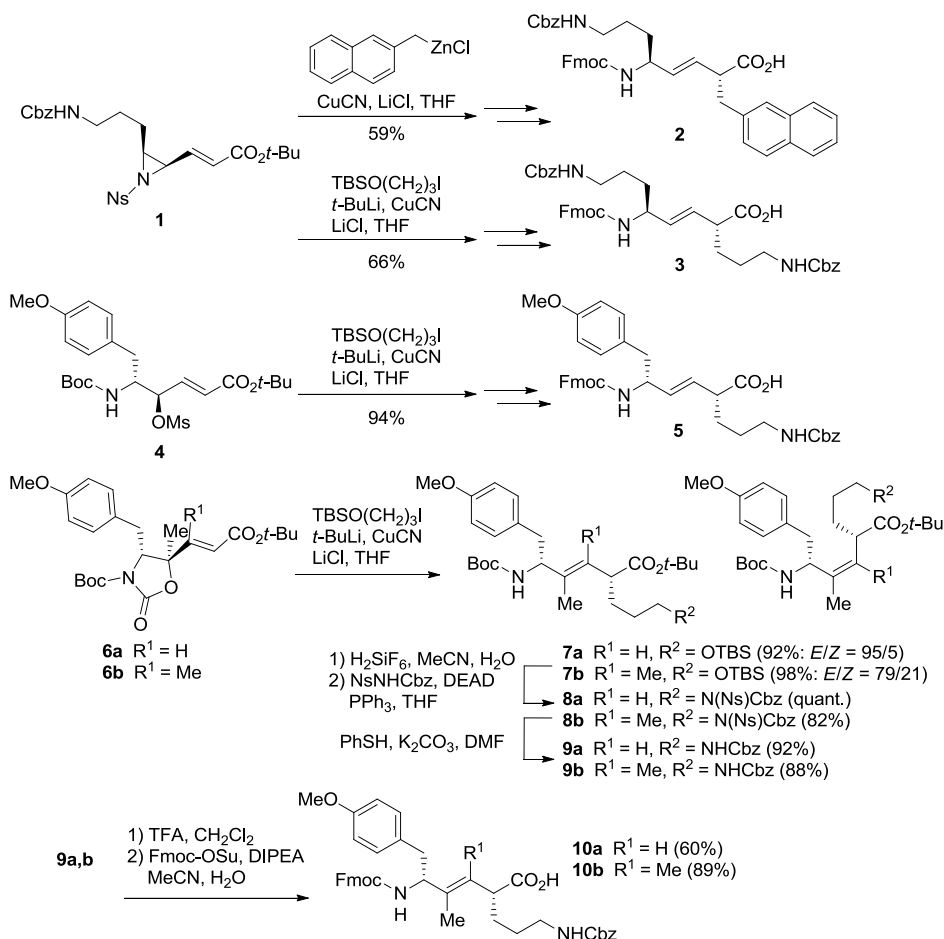
[フローサイトメトリーを利用した CXCR4 定量評価系の構築] CXCR4 選択的蛍光プローブ TY14003 の受容体発現細胞株への結合量の検出により、CXCR4 リガンドの阻害効果を定量する新規評価系を構築した。プローブの結合検出には、煩雑な洗浄作業がなく高感度な検出が可能なフローサイトメトリーを用いた。

100 nM の蛍光プローブ (TY14003) を CXCR4 発現 HEK293 細胞に添加し、4 °C で 20 分間インキュベートした後、フローサイトメトリーを用いて蛍光プローブが結合した細胞数を評価した。CXCR4(-) HEK293 細胞と比較して、CXCR4 発現細胞では強い蛍光を示す細胞数の大幅な増加が認められ、蛍光プローブが CXCR4 選択的に結合していることが示唆された。

**Table 3.** Fluorescent probe- and radioligand-based binding inhibition assays.

|         | IC <sub>50</sub> (nM)      |  |
|---------|----------------------------|--|
|         | TY14003 binding inhibition | [ <sup>125</sup> I]-SDF-1 binding inhibition |
| TF14016 | 6.5                        | 3.8  |
| FC131   | 209                        | 144  |

続いて、CXCR4 拮抗剤による蛍光プローブの結合阻害、および阻害の定量性を確認した。TY14003 と CXCR4 拮抗剤 TF14016 の混合溶液により細胞を染色したところ、強い蛍光を示す細胞数は拮抗剤の濃度依存的に減少した。定量的なデータとして解析するため、蛍光プローブ未添加時と添加時の細胞数が等量となる蛍光強度を基準値とし、蛍光強度が基準値よりも大きい領域をプローブ結合領域と定義した。プローブ結合領域に存在する細胞の割合を縦軸、阻害濃度を横軸にとりプロットすることで、IC<sub>50</sub> を算出した (Table



Scheme 1. Synthesis of alkene-type dipeptide isosteres.

3). TF14016 とは分子骨格の異なる CXCR4 拮抗剤 FC131 を添加した場合にも同様の結果が得られた。また、得られた結果の妥当性を検証する目的で、CXCR4 発現細胞膜画分に対する [ $^{125}\text{I}$ ]-SDF-1 の結合阻害実験と比較したところ、いずれの系においても TF14016 は FC131 と比較して強い結合阻害活性を示し、本法が CXCR4 に結合するリガンド候補化合物の定量的な評価系として利用可能ながことが確認された。

(2) ケモカイン受容体拮抗剤の構造活性相関研究への新規評価系の応用

[各種アルケン型ジペプチドイソスターの合成] 研究代表者らがこれまでに開発した高立体選択的アルケン型ジペプチドイソスターの合成法を基盤として、以下の鍵反応を経て各種ジペプチドイソスターの合成を行った (Scheme 1)。

◎Orn-Nal 二置換アルケン型イソスター：アルギニン側鎖は、オルニチン側鎖の固相上でのグアニジノ化反応によって構築できることから、Orn-Nal イソスターを合成目標とした。オルニチンから誘導されるアジリジニルエノエート **1** を合成した。エノエート **1** を鍵反応である低次有機銅試薬を用いた立体選

択的  $anti\text{-S}_{\text{N}}2'$  型アルキル化反応に付すことで、 $\alpha$  位にナフチルメチル基を導入した化合物を得た。 $N$ -保護基を Ns 基から Fmoc 基に変換後、エステルの加水分解を経て、Orn-Nal イソスター **2** を合成した。

◎Orn-Orn 二置換アルケン型イソスター：アジリジニルエノエート **1** に対し、有機リチウム試薬から調製した有機銅試薬を作用させることで、立体選択的にアルキル基を導入した化合物を得た。側鎖官能基の修飾後、 $N$ -保護基の変換、エステルの加水分解を経て、Orn-Orn 型イソスター **3** を合成した。

◎D-Tyr-Orn 二置換アルケン型イソスター：D-チロシンから誘導されるエノエート **4** に対し  $anti\text{-S}_{\text{N}}2'$  反応を行い、Orn-Orn 型イソスターの合成と同様の経路で D-Tyr-Orn 型イソスター **5** を合成した。

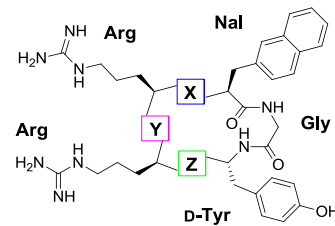
◎D-Tyr-Orn 三置換および四置換アルケン型イソスター：D-チロシンから誘導したエノエート **6a,b** を基質として D-Tyr-Orn イソスター **5** の合成と同様の条件によりアルキル化反応を行ったところ、 $\beta$  位のメチル基の有無に関わらず、望みの  $E$  体化合物とともに副生成物として  $Z$  体が生成した (**7a**:  $E/Z = 95/5$ , **7b**:  $E/Z = 79/21$ )。最後に得られた  $E$  体の保護基を変換

することで、三置換および四置換アルケンを含む D-Tyr-Orn イソスター **10a,b** を合成した。

[FC131 誘導体の固相合成] グリシン-2-クロロトリチル樹脂を用いて、合成した各イソスターを一般的な Fmoc 法によりペプチド鎖へ導入した。樹脂から切り出した後、環化することで保護環状ペプチドを得た。得られた環状ペプチドの脱保護を行い、最後にオルニチン側鎖をグアニジノ化することでアルギニン側鎖を構築し、FC131 誘導体 **11**、**12**、**13a-c** を合成した。また、**13a** を接触還元で付すことで、ペプチド結合をメチレン鎖に置換した誘導体 **13d** を得た。

[構造活性相関研究] 得られた FC131 誘導体の CXCR4 受容体結合阻害活性を評価した (Table 4)。

Table 4. Biological evaluation of FC131 derivatives.



| compound   | X       | Y       | Z                                   | IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------|---------|---------|-------------------------------------|-----------------------|
| FC131      | -CO-NH- | -CO-NH- | -CO-NH-                             | 0.23                  |
| <b>11</b>  | -CH=CH- | -CO-NH- | -CO-NH-                             | >100                  |
| <b>12</b>  | -CO-NH- | -CH=CH- | -CO-NH-                             | 3.7                   |
| <b>13a</b> | -CO-NH- | -CO-NH- | -CH=CH-                             | 0.80                  |
| <b>13b</b> | -CO-NH- | -CO-NH- | -CMe=CH-                            | 1.6                   |
| <b>13c</b> | -CO-NH- | -CO-NH- | -CMe-CMe-                           | 8.7                   |
| <b>13d</b> | -CO-NH- | -CO-NH- | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 61                    |

\*IC<sub>50</sub> values are based on the inhibition of [<sup>125</sup>I]-SDF-1 binding to CXCR4-expressing HEK293 cells.

Arg-Nal 間に二置換アルケンを導入した誘導体 **11** では、著しく活性が低下し、Arg-Arg 間に導入した誘導体 **12** では、中程度の活性を示した。

一方、D-Tyr-Arg 間に二置換アルケンを導入した誘導体 **13a** では、FC131 の約 4 分の 1 程度の活性を維持した。この結果から、D-Tyr-Arg 部位ではペプチド結合に由来する静電的な相互作用の活性への寄与が小さいと考察した。カルボニル酸素に相当するメチル基を有する三置換アルケンを導入した誘導体 **13b** では、**13a** と同程度の活性値を示したことも、この考察を支持している。一方、N-メチルペプチド結合を模倣した四置換アルケンを導入した誘導体 **13c** では活性の低下が認められたが、FC131 と L-MeArg 置換体の相関においても同様の傾向が認められている。これらの結果は、メチル基の導入によりこの部位が立体的に混み合って活性コンフォメーションが不安定化されたことに起因していると考えられる。また、メチレン鎖を導入した誘導体 **13d** では、活性が大幅に低下したことから、ペプチド結合の平面性に基

づくペプチド主鎖構造の固定化が活性に寄与していることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

- Narumi T., Hayashi R., Tomita K., Kobayashi K., Tanahara N., Ohno H., Naito T., Kodama E., Matsuoka M., Oishi S., Fujii N. Synthesis and biological evaluation of selective CXCR4 antagonists containing alkene dipeptide isosteres. *Org. Biomol. Chem.* 8(3) 616–621 (2010)
- Kajiwara K., Watanabe K., Tokiwa R., Kurose T., Ohno H., Tsutsumi H., Hata Y., Izumi K., Kodama E., Matsuoka M., Oishi S., Fujii N. Bioorganic synthesis of a recombinant HIV-1 fusion inhibitor, SC35EK, with an N-terminal pyroglutamate capping group from recombinant protein. *Bioorg. Med. Chem.* 17(23) 7964–7970 (2009)
- Tanaka M., Kajiwara K., Tokiwa R., Watanabe K., Ohno H., Tsutsumi H., Hata Y., Izumi K., Kodama E., Matsuoka M., Oishi S., Fujii N. Bioorganic synthesis of end-capped anti-HIV peptides by simultaneous cyanocysteine-mediated cleavages of recombinant proteins. *Bioorg. Med. Chem.* 17(21) 7487–7492 (2009)
- Oishi S., Kodera Y., Nishikawa H., Kamitani H., Watabe T., Ohno H., Tochikura T., Shimane K., Kodama E., Matsuoka M., Mizukoshi F., Tsujimoto H., Fujii N. Design and synthesis of membrane fusion inhibitors against the feline immunodeficiency virus. *Bioorg. Med. Chem.* 17(14) 4916–4920 (2009)
- Evans B.J., Wang Z., Broach J.R., Oishi S., Fujii N., Peiper S.C. Expression of CXCR4, a G-protein-coupled receptor for CXCL12 in yeast identification of new-generation inverse agonists. *Methods Enzymol.* 460, 399–412 (2009)
- Oishi S., Kamitani H., Kodera Y., Watanabe K., Kobayashi K., Narumi T., Tomita K., Ohno H., Naito T., Kodama E., Matsuoka M., Fujii N. Peptide bond mimicry by (E)-alkene and (Z)-fluoroalkene peptide isosteres: synthesis and bioevaluation of alpha-helical anti-HIV peptide analogues. *Org. Biomol. Chem.* 7(14) 2872–2877 (2009)
- Hyunsuk S., Oishi S., Fujii N. Chemokine receptor CXCR4 as a therapeutic target for neuroectodermal tumors. *Semin. Cancer Biol.* 19(2) 123–134 (2009)
- Narumi T., Tomita K., Inokuchi E., Kobayashi K., Oishi S., Ohno H., Fujii N. Diastereoselective synthesis of highly

functionalized fluoroalkene dipeptide isosteres and its application to Fmoc-based solid phase synthesis of a cyclic pentapeptide mimetic. *Tetrahedron*, 64(19) 4332-4346 (2008)

9. Oishi S., Narumi T., Ohno H., Otaka A., Fujii N. Synthesis of highly functionalized alkene dipeptide isosteres and its application to the structure-activity relationship study on bioactive peptides. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 66(9) 846-857 (2008)
10. Nishikawa H., Kodama E., Sakakibara A., Fukudome A., Izumi K., Oishi S., Fujii N., Matsuoka M. Novel screening systems for HIV-1 fusion mediated by two extra-virion heptad repeats of gp41. *Antivir. Res.* 80(1) 71-76 (2008)
11. Ueda S., Kato M., Inuki S., Ohno H., Evans B., Wang Z., Peiper S.C., Izumi K., Kodama E., Matsuoka M., Nagasawa H., Oishi S., Fujii N. Identification of novel nonpeptide CXCR4 antagonists by ligand-based design approach. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18(14) 4124-4129 (2008)  
(他 4 件)

[学会発表] (計 2 4 件)

1. Shinya Oishi, Kenji Tomita, Hiroaki Ohno, Nobutaka Fujii. Development of novel GPR54 agonists. 14th International Congress of Endocrinology, Satellite Symposium. 2010 年 3 月 30 日 (京都)
2. 大石真也、梶原一美、田中理紀、大野浩章、藤井信孝 薬剤耐性株に有効な抗 HIV 活性ペプチドの創製と発現生産プロセスの開発 日本薬学会第 130 年会 (岡山) 2010 年 3 月 28 日
3. 大石真也 ウイルスの変異に学ぶ抗 HIV 活性ペプチドのデザイン 第 28 回メディスナルケミストリーシンポジウム (東京) 2009 年 11 月 26 日
4. 大石真也 ペプチド結合とペプチドミメティクス 第 41 回若手ペプチド夏の勉強会 (京都) 2008 年 8 月 3 日
5. 大石真也、加藤学、上田聡、井貫晋輔、大野浩章、Barry Evans、Zi-xuan Wang、Stephen C. Peiper、藤井信孝 環状ペプチドをリードとする非ペプチド性 CXCR4 拮抗剤の開発 日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京) 2008 年 5 月 19 日  
(他 1 9 件)

[図書] (計 1 件)

掛谷秀昭、大石真也、矢倉徹、藤井信孝 インシリコ創薬科学 (3.2 節・3.3 節) 京都廣川書店 pp. 46-74

[産業財産権]

○出願状況 (計 5 件)

名称: 修飾ペプチド及びその製造方法  
発明者: 藤井信孝、松岡雅雄、児玉栄一、大石真也、田中理紀、秦洋二、堤浩子、梶原一美、常盤礼

権利者: 科学技術振興機構、京都大学、月桂冠

種類: 特許

番号: 特願 2009-164647

出願年月日: 2009 年 7 月 13 日

国内外の別: 国内

名称: メタスチン誘導体およびその用途

発明者: 藤井信孝、大石真也、富田健嗣

権利者: 京都大学、武田薬品工業

種類: 特許

番号: 特願 2008-119235

出願年月日: 2008 年 4 月 30 日

国内外の別: 国内

(他 4 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/seizo/publication.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大石 真也 (OISHI SHINYA)

京都大学・薬学研究科・講師

研究者番号: 8 0 3 8 1 7 3 9