

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06962

研究課題名(和文) 構造誘起型人工アミノ酸含有ヘリカルペプチドによるタンパク質間相互作用制御

研究課題名(英文) Regulation of protein-protein interactions by conformationally-constrained helical peptides containing artificial amino acids

研究代表者

尾谷 優子 (OTANI, Yuko)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・准教授

研究者番号：60451853

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、剛直な骨格を持つ人工アミノ酸Abhのペプチドをヘリックス模倣体として用い、p53-MDM2/MDMXタンパク質-タンパク質相互作用を阻害する分子を創製した。また、照射などの刺激依存的に立体構造を変化させる剛直な人工アミノ酸を開発し、これを環状ペプチドに組み込むことでペプチド全体の構造を照射により制御することに成功した。また、天然のアミノ酸ペプチドの膜透過性を向上させるため、アミド結合の窒素上に光や酵素反応により脱保護可能な保護基をつけて膜透過性を改善する手法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、一般的に細胞や生体への応用が難しいとされているペプチドの弱点を人工アミノ酸によって克服することを目指す研究であり、創薬分野やケミカルバイオロジー分野に重要な意義がある。剛直な構造を持つ人工アミノ酸が、生体内ペプチドよりもかなり少ない残基数で阻害活性を持つことから、立体構造を制御したペプチド模倣体による創薬への応用が期待できる。さらに、そのままでは膜透過性が低い天然アミノ酸のペプチドのアミド窒素上に保護基を持つペプチド誘導体を開発した。保護ペプチドが細胞内に入った後で刺激・環境応答的に脱保護され、元のペプチドを再生することが可能である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we created a molecule that inhibits p53-MDM2/MDMX protein-protein interaction using a peptide of the artificial amino acid Abh, which has a rigid backbone, as a helix mimetic. In addition, we developed a rigid artificial amino acid that changes its conformation in a stimulus-dependent manner such as light irradiation. By incorporating this rigid artificial amino acid into a cyclic peptide, we succeeded in controlling the entire peptide conformation by light irradiation. We also developed a method to improve the membrane permeability of natural amino acid peptides by attaching a protective group on the nitrogen of the amide bond that can be deprotected by light or enzymatic reactions.

研究分野：有機化学

キーワード：非天然アミノ酸 ヘリックス タンパク質-タンパク質相互作用 ペプチド 膜透過性 光反応性保護基

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

(1) タンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) は生体内の多くの機能制御や情報伝達に関与している。PPI を阻害する化合物の中でも、人工アミノ酸を含むペプチドミミックは、研究ツールや候補薬剤としての応用が期待され、注目を集めている。

p53 はがん抑制因子として機能するタンパク質である。MDM2 は p53 との相互作用により p53 を抑制的に制御する。MDMX は MDM2 の同類体であり、MDM2 と協働する。p53-MDM2/MDMX 相互作用の阻害剤、すなわち MDM2/MDMX のアンタゴニストは、p53 の分解を防ぎ、p53 の細胞内活性を回復させる治療薬となる可能性がある。

われわれはこれまでに剛直な骨格を持つ人工アミノ酸 (Abh) を創製し、これを連結させたわずか3残基のペプチドが、立体構造が固定された安定なヘリックス構造をとることを見出した。ペプチドのヘリックス構造の模倣体として、p53 の代わりに MDM2、MDMX と結合して p53-MDM2、p53-MDMX 相互作用を阻害することを見出した。この研究を通して、立体構造の制御されたペプチド模倣体 (ペプチドミミック) の創製し、PPI 阻害物質を創製すること、および細胞への応用可能性を調査したいと考えた。

(2) 環状ペプチドは中分子化合物であり、低分子化合物に比べて高活性、高選択的にタンパク質の活性を調節可能である。ペプチド分子の立体構造は生物活性や物性と密接に関連している。一般的にペプチドは柔軟で多くの立体構造を持ちうる。光照射などの刺激依存的に立体構造を変化させる剛直な人工アミノ酸を開発し、環状ペプチドに組み込むことで環状ペプチドの立体構造や物性を制御したいと考えた。

(3) ペプチドは一般的に細胞膜透過性や消化管での吸収効率が低く、生体への適用は限られている。低い膜透過性の主な原因が、ペプチド中に普遍的に存在する主鎖アミド結合の高い親水性 (極性) である。例えばアラニン4残基ペプチド (Ala-Ala-Ala-Ala) において、アミド結合のアミドプロトン (NH) が1個減る (メチレン基に置換される) だけで疎水性の指標である LogP が0.7増加する一方、ペプチドのN-末端とC-末端をアセチル基とメチルエステルでそれぞれ保護しても0.2しか増加しない。すなわち、ペプチドの親水性側鎖やN-末端・C-末端をエステル基などで保護するだけでは、ペプチド全体の物性改善には不十分である。また、ペプチドの膜透過性や生体吸収性を向上させる誘導化手法として、ペプチド結合の窒素上にメチル基を導入するN-メチル化が知られているが、N-メチル化は不可逆的な誘導化手法である。そこで、アミド結合を一時的に疎水性の保護基で遮蔽することでペプチドを効率的に膜透過させ、膜透過後に保護基を外して元のペプチドに戻す分子システムを開発したいと考えた。

2. 研究の目的

(1) Abh ペプチドの p53-MDM2/MDMX 阻害活性に関する構造活性相関研究を行うことを目的とした。

(2) 光照射により立体構造を劇的に変化させる人工アミノ酸を創製し、これを天然 α -アミノ酸からなる環状ペプチドに組み込むことで、光照射依存的に立体構造を変化させることを目的とした。

(3) 天然 α -アミノ酸からなる鎖状ペプチドのアミド窒素に光照射や酵素反応により脱保護される保護基を導入し、ペプチドの細胞膜透過性や酵素安定性を向上させることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)人工ペプチドと MDM2 とのドッキングシミュレーションと分子動力学計算を行った。相互作用に重要な部分構造の推測に基づき、ペプチドの両末端部分を改変して阻害活性を調べた。阻害活性測定には ELISA 法を用いた。高い阻害活性を持つものについては、熱力学的測定や細胞を用いた活性測定を行なった。

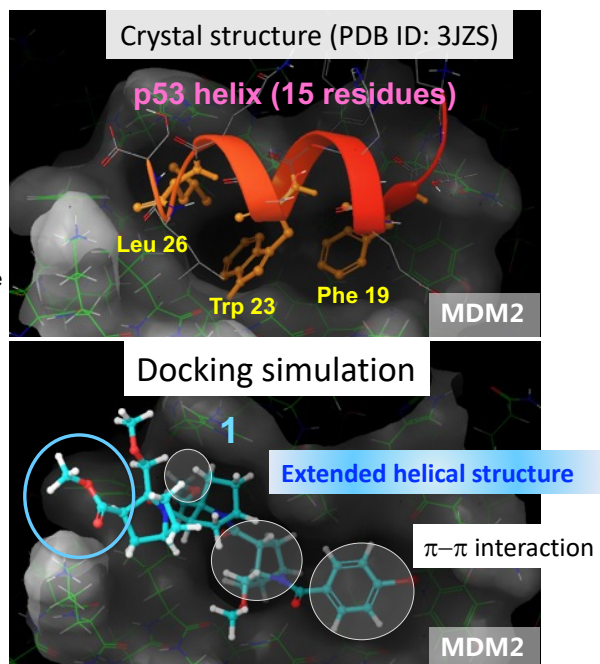
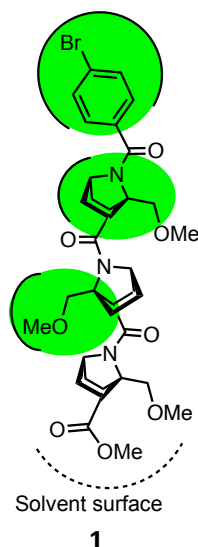
(2)光照射などの外部刺激により立体構造を大きく変化させる種々の人工アミノ酸の開発を行った。分子動力学計算により、光照射前後で立体構造変化の最も顕著な人工アミノ酸を選定した。これを天然の α -アミノ酸からなる環状ペプチドに組み込み、光照射によりペプチド全体の構造がどのように変化するかを調べた。溶液構造の解析には二次元 NMR などの手法を用いた。さらに、この人工アミノ酸を含むペプチドの細胞適用性について調査すべく、種々のアミノ酸配列を持つ環状ペプチドについて、その水溶性、膜透過性および血漿安定性を調べた。膜透過性は人工膜 (PAMPA) を用いて調査した。

(3)ペプチドの膜透過性低下の原因の一つである親水性のペプチド結合のアミド窒素上に光反応性保護基または酵素により脱保護される保護基を導入した保護ペプチドを各種合成した。光反応や酵素反応に付し、ペプチドが無事脱保護されることを確認した。保護ペプチドの膜透過性および血漿安定性を調べた。脱保護されたペプチドと比較して膜透過性が向上するかどうかを調べた。さらに、保護基導入によるペプチド全体の立体構造の変化を NMR や分子動力学計算により調べた。

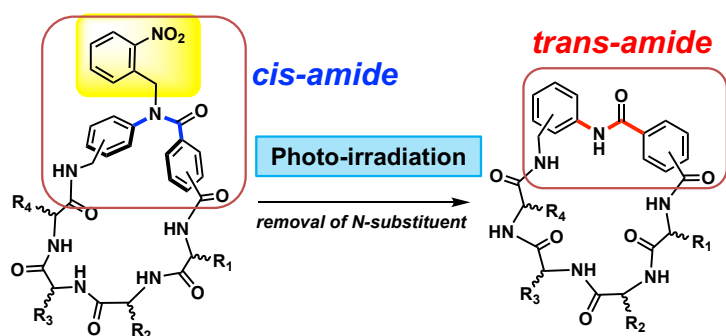
4. 研究成果

(1)シミュレーションによる結合モデルを予測した(下図)。Abh の3残基ペプチドは p53 の15残基のペプチドからなるヘリックス構造を模倣し、MDM2 と相互作用することが示唆された。この結合モデルに基づきリード化合物(1)の構造改変を行い、阻害活性や溶解性を向上させたいくつかの Abh ペプチドを見出すことに成功した。さらに、細胞を用いた試験から、Abh ペプチドが細胞内で p53-MDM2/MDMX 相互作用を阻害し、細胞内の p53 の活性を回復させることを見出した(共同研究)。これらの結果は Abh ペプチドが細胞膜を通過し阻害活性を持つことを強く示唆しており、Abh ペプチド

の細胞内ターゲットへの適用性を示す重要な結果と考える。この成果を2021年に論文に発表した。



(2) 本研究者らは光照射により、立体構造が折れ曲がったシスアミド体から伸長型のトランス体に変換される人工アミノ酸を開発した。環状ペプチドの光依存的な立体構造変化が起きるかどうかを調べるために、人工アミノ酸を天然アミノ酸ペプチドに組み込み、環状ペプチドを合成した。環状ペプチドに組み込まれた場合でも、本アミノ酸は光照射によりアミドのシストランス変換を起こし、ペプチド全体の立体構造を大きく変化させることに成功した（下図）。また、これらのペプチドは細胞適用に十分な水溶性、膜透過性および血漿安定性を持ちうるということが分かった。さらに、環状ペプチドの溶液中の立体構造をNMRで調べた結果、立体構造と膜透過性の関係性を見出した。また、光反応後の環状ペプチドは光反応前と比べて膜透過性が低下した。本アミノ酸ペプチドは、生物活性や膜透過性の刺激依存的な制御に応用可能であると期待される。



(3) 線形ペプチドのペプチド結合のアミド窒素上に光反応性保護基または酵素により脱保護される保護基を導入した保護ペプチドを各種合成した。実際に、光照射や酵素反応により、保護基の脱保護反応は効率的に進行した。保護ペプチドは無保護ペプチドよりも膜透過性が向上することが分かった。今回の結果は、細胞内に入った保護ペプチドが刺激・環境応答的に脱保護されて元のペプチドを生成することが可能であることを示唆しており、細胞内ターゲットへの適用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Chen Luying, Uwamizu Akiharu, Sayama Misa, Kano Kuniyuki, Otani Yuko, Kondo Sho, Inoue Asuka, Aoki Junken, Ohwada Tomohiko	4. 巻 252
2. 論文標題 Exploration of LPS2 agonist binding modes using the combination of a new hydrophobic scaffold and homology modeling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115271 ~ 115271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2023.115271	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 Wu Hao, Sumita Akinari, Otani Yuko, Ohwada Tomohiko	4. 巻 87
2. 論文標題 Friedel-Crafts Acylation of Aminocarboxylic Acids in Strong Bronsted Acid Promoted by Lewis Base P ₄	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15224 ~ 15249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c01761	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 Sayama Misa, Uwamizu Akiharu, Ikubo Masaya, Chen Luying, Yan Ge, Otani Yuko, Inoue Asuka, Aoki Junken, Ohwada Tomohiko	4. 巻 64
2. 論文標題 Switching Lysophosphatidylserine G Protein-Coupled Receptor Agonists to Antagonists by Acylation of the Hydrophilic Serine Amine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 10059 ~ 10101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c00347	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 Song Shuyi, Hyodo Tadashi, Ikeda Hiroataka, Vu Kim Anh L., Tang Yulan, Chan Erika S., Otani Yuko, Inagaki Satoshi, Yamaguchi Kentaro, Ohwada Tomohiko	4. 巻 87
2. 論文標題 Contribution of Solvents to Geometrical Preference in the <i>Z/E</i> Equilibrium of <i>N</i> -Phenylthioacetamide	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1641 ~ 1660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c00801	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 Su Aoze, Tabata Yuko, Aoki Kiyono, Sada Akane, Ohki Rieko, Nagatoishi Satoru, Tsumoto Kouhei, Wang Siyuan, Otani Yuko, Ohwada Tomohiko	4. 巻 69
2. 論文標題 Elaboration of non-naturally occurring helical tripeptides as p53-MDM2/MDMX interaction inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 681-692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00238	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 Zhai Luhan, Nara Masayuki, Otani Yuko, Ohwada Tomohiko	4. 巻 57
2. 論文標題 Unexpectedly rigid short peptide foldamers in which NH ⁺ and CH ⁺ interactions are preserved in solution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8344 ~ 8347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC02998C	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 Fujino Tomohiro, Hyodo Tadashi, Otani Yuko, Yamaguchi Kentaro, Ohwada Tomohiko	4. 巻 87
2. 論文標題 Neighboring Group Participation of Nitrogen Cation to Form an Unusual Six-Membered Ring Intermediate During Oxime Rearrangement	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 12653 ~ 12672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c01098	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 Sayama Misa, Uwamizu Akiharu, Otani Yuko, Inoue Asuka, Aoki Junken, Sekijima Masakazu, Ohwada Tomohiko	4. 巻 59
2. 論文標題 Membrane Phospholipid Analogues as Molecular Rulers to Probe the Position of the Hydrophobic Contact Point of Lysophospholipid Ligands on the Surface of G-Protein-Coupled Receptor during Membrane Approach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.0c00061	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 Nakamura Sho, Sayama Misa, Uwamizu Akiharu, Jung Sejin, Ikubo Masaya, Otani Yuko, Kano Kuniyuki, Omi Jumpei, Inoue Asuka, Aoki Junken, Ohwada Tomohiko	4. 巻 63
2. 論文標題 Non-naturally Occurring Regio Isomer of Lysophosphatidylserine Exhibits Potent Agonistic Activity toward G Protein-Coupled Receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 9990 ~ 10029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.0c01126	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 Otani Yuko, Park Seokhwi, Ohwada Tomohiko	4. 巻 32
2. 論文標題 Conformational preference of bicyclic amino acid dipeptides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chirality	6. 最初と最後の頁 790 ~ 807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chir.23220	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52件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 陳 露瑩、尾谷 優子、木戸 丈友、大和田 智彦、宮島 篤
2. 発表標題 リゾホスファチジルセリン誘導体抗線維化作用の検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 程 雨荷、尾谷 優子、兵頭 直、山口 健太郎、大和田 智彦
2. 発表標題 効率的分子内ジスルフィド結合生成によるアミドのシス-トランス平衡の完全制御
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 呉 昊、澄田 明成、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 P4010によって促進される強ブレンステッド酸中でのアミノカルボン酸のフリーデル・クラフツアシル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Zhihan Huang, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Effect of N-o-Nitrobenzylation on Conformation and Membrane Permeability of Linear Peptides
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuanyuan Liang, Akiharu Uwamizu, Yuko Otani, Junken Aoki, Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Design and synthesis of selective GPR55 agonists based on the endogenous ligands
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 周 滢、笠原 彰友、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 酸性条件下のシアン酸カリウムの活性化による新規アミド合成反応の開発および反応機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤野 智大、兵頭 直、尾谷 優子、山口 健太郎、大和田 智彦
2. 発表標題 隣接基関与によるオキシム由来の新規超原子価ヨウ素()の合成および有機反応への応用
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大地 勝利、中村 翔、上水 明治、尾谷 優子、青木 淳賢、大和田 智彦
2. 発表標題 リゾホスファチジルセリン受容体P2Y10に対するアンタゴニスト・インバースアゴニストの創製
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾谷優子
2. 発表標題 アミド異性に基づくペプチド立体構造の動的制御
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤野智大、尾谷優子、兵藤直、山口健太郎、大和田智彦
2. 発表標題 隣接基関与によるオキシム由来のカチオン中間体および新規超原子価ヨウ素の合成
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤野智大、兵頭 直、尾谷優子、山口健太郎、大和田智彦
2. 発表標題 窒素カチオンを含む隣接基関与における特異な 6 員環中間体の創出
3. 学会等名 第 8 3 回 有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臧正、笠原彰友、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 P111ヘリックスを模倣したヘリカルフォルダマーの合成
3. 学会等名 第 6 6 回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Huang Zhihan, Otani Yuko, Ohwada Tomohiko
2. 発表標題 Study on Conformation of Caged Linear Peptide With o-Nitrobenzyl group
3. 学会等名 第 6 6 回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 程雨荷、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 分子内ジスルフィド結合生成によるアミドのシス-トランス平衡の制御とジスルフィド環の立体構造解析
3. 学会等名 第 6 6 回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Song Shuyi, Otani Yuko, Ohwada Tomohiko
2. 発表標題 アミド結合の窒素上に保護基を有するペプチドの構造物性制御
3. 学会等名 第66回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梁圓媛、上水明治、尾谷優子、青木淳賢、大和田智彦
2. 発表標題 Design and synthesis of selective GPR55 agonists based on LysoPS derivatives
3. 学会等名 第66回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大地勝利、中村翔、上水明治、尾谷優子、青木淳賢、大和田智彦
2. 発表標題 リゾホスファチジルセリン受容体 P2Y10 アンタゴニストのデザインと活性
3. 学会等名 第66回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 徳良真、橘敬祐、Mian Wu、鎌田祥太郎、石井功、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 脂肪酸 EPA の立体配座を制御した PPAR アゴニストの創製
3. 学会等名 第66回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鹿一璞、笠原彰友、藤野智大、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 DASTを用いるオキシム転位によるアミド合成
3. 学会等名 第66回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 周滢、笠原彰友、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 A novel amide formation method by the use of potassium cyanate under acidic conditions
3. 学会等名 第66回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 程 雨荷、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 分子内ジスルフィド結合生成によるアミドのシストランス平衡の可逆的制御
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 陳 露瑩、尾谷 優子、木戸 丈友、宮島 篤、大和田 智彦
2. 発表標題 リゾホスファチジルセリン類似体の創製と抗線維化作用の検討
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 藤野 智大、尾谷 優子、兵藤 直、山口 健太郎、大和田 智彦
2. 発表標題 sp ² 窒素カチオンを含む隣接基関与における6員環中間体の発見
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 笠原 彰友、尾谷 優子、澄本 慎平、岡田 正弘、大和田 智彦
2. 発表標題 トリプトファンの酵素的環化を利用したペプチド三次元構造制御の検討
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 一瀬 朝海、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 ペンスアニリド含有非天然アミノ酸ペプチドの光誘起的なコンホメーション変化
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 鹿 一瑛、笠原 彰友、藤野 智大、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 DASTによるオキシムの活性化を鍵とする新規アミド合成法の開発
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 Junjun Huang, Luying Chen, Yuko Otani, Misa Sayama, Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Access to Inactive States of Lysolipid Receptor GPR34 through Generation of Inverse Agonists, Switching from Antagonists
3. 学会等名 AIMECS 2021 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Luying Chen, Misa Sayama, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Investigation of Hydrophobic Requirement for P2Y10/LPS2 Selective Agonist Development and In-silico Construction of P2Y10-Agonist Binding Model
3. 学会等名 AIMECS 2021 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohiko Ohwada, Masaya Ikubo, Sejin Jung, Sho Nakamura, Misa Sayama, Luying Chen, Yuko Otani
2. 発表標題 Mix-and-Match Strategy to Generate Lyso Phospholipd Agonists toward Membrane Receptors
3. 学会等名 AIMECS 2021 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Asami Ichinose, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Effect of cis-trans transformation of benzanilide derivatives on peptide conformation
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 呉昊、澄田明成、兵頭直、山口健太郎、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 アミノカルボン酸の Friedel-Crafts アシル化反応の開発
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笠原彰友、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 トリプトファン環化体によるプロリン立体配座の構築
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 一瀬 朝海、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 ベンズアニリド誘導体におけるアミドシス - トランス制御によるペプチドコンホメーション変化
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Junjun Huang、Ge Yan、Luying Chen、Misa Sayama、Akiharu Uwamizu、Yuko Otani、Asuka Inoue、Junken Aoki、Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Access to Inactive States of Lysolipid G Protein Coupled Receptor through Generation of Inverse Agonists, Switching from Antagonists
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ge Yan、Misa Sayama、Luying Chen、Akiharu Uwamizu、Yuko Otani、Asuka Inoue、Junken Aoki、Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Identification of Inverse Agonists Starting from Agonists for Lipid Mediator Lysophatidylserine Receptors
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤野 智大、尾谷 優子、兵頭 直、山口 健太郎、大和田 智彦
2. 発表標題 酸性条件における1-インダノンオキシム誘導体の特異的反応の解析
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wang Xihong、尾谷 優子、兵頭 直、山口 健太郎、大和田 智彦
2. 発表標題 二環性 -アミノ酸の水素結合性側鎖によるアミドのシス - トランス異性化制御
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 呉 昊、澄田 明成、兵頭 直、山口 健太郎、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 アミノ酸を基質にするFriedel-Crafts反応の開発と反応特性の解析
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笠原 彰友、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 トリプトファン環化体による三級アミド平衡とペプチド局所構造の制御
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 一瀬 朝海、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 ベンズアニリド誘導体における外部刺激誘起によるアミド異性体の選択的生成
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 宋 シュイ、湯 玉蘭、尾谷 優子、池田 博隆、兵頭 直、山口 健太郎、稲垣 都士、大和田 智彦
2. 発表標題 チオアセトアニリドのシス-トランス異性化における溶媒分子の関与
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 ザイ ルーハン、尾谷 優子、堀 由紀子、富田 泰輔、大和田 智彦
2. 発表標題 7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン構造をもつ β -プロリン誘導体による単鎖 ストランドの安定化
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 藤野 智大、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 置換基効果によるオキシムの立体選択性の解析とベックマン転位への応用
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 呉 昊、澄田 明成、兵頭 直、山口 健太郎、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 アミノカルボン酸を基質としたFriedel-Crafts アシル化反応
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 陳 露瑩、佐山 美紗、尾谷 優子、上水 明治、井上 飛鳥、青木 淳賢、大和田 智彦
2. 発表標題 新たなリガンドデザインによるLysoPS受容体P2Y10の疎水性結合様式の解明
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 閻 格、佐山 美紗、陳 露瑩、上水 明治、尾谷 優子、井上 飛鳥、青木 淳賢、大和田 智彦
2. 発表標題 脂質メディエーターリゾリン脂質受容体の拮抗薬の設計と合成
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 尾谷優子、蘇 奥澤、王 思遠、Luhan Zhai、佐田あかね、大木理恵子、長門石 暁、津本浩平、奈良雅之、川幡正俊、山口健太郎、大和田智彦
2. 発表標題 p53-MDM2/MDMX間相互作用を阻害する非天然ヘリックス分子の創製
3. 学会等名 反応と合成の進歩2020特別企画シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠原彰友、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 トリプトファン環化体によるペプチドコンフォメーションの制御
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 呉昊、澄田明成、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 アミノカルボン酸を基質としたFriedel-Craftsアシル化反応
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 Yan Ge、Misa Sayama、Luying Chen、Akiharu Uwamizu、Yuko Otani、Asuka Inoue、Junken Aoki、Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Design and Synthesis of Inverse Agonists for Lipid Mediator Lysophosphatidylserine Receptors
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 宋 シュエイ、湯玉蘭、尾谷優子、池田博隆、兵頭直、山口健太郎、稲垣都士、大和田智彦
2. 発表標題 チオアセトアニリドのシス-トランス異性化に与える効果の解析
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 陳露瑩、佐山美紗、尾谷優子、上水明治、井上飛鳥、青木淳賢、大和田智彦
2. 発表標題 リゾホスファチジルセリン受容体P2Y10の活性化構造の解明と化合物による検証
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学大学院薬学系研究科 https://yakka.f.u-tokyo.ac.jp/index.html 東京大学大学院薬学系研究科 薬化学教室 http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~yakka/index.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

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