

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590127

研究課題名(和文)ゴーシェ病治療薬開発を指向したイミノ糖型シャペロンのデザイン合成研究

研究課題名(英文) Design, synthesis, and biological evaluation of iminosugars as pharmacological chaperone for Gaucher disease

研究代表者

加藤 敦 (KATO, Atsushi)

富山大学・大学病院・准教授

研究者番号：60303236

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)： α -glucocerebrosidaseに対する結合親和性および構造安定化作用の2つの観点からスクリーニングを行った。その結果、高いシャペロン活性を持たせるためには活性中心に局在するE340、E235、D127の3つのアミノ酸残基との相互作用が特に重要であることが明らかになった。更にタンパク-リガンドinduced fit docking解析の結果から、母核構造は同じであっても、イミノ糖の水酸基の配位の違いにより結合配向が異なり、酵素の熱安定性およびシャペロン効果が変化することを初めて見いだした。また、母核構造が異なるイミノ糖を網羅的に合成し、断片化していた阻害選択性に関する情報を集約した。

研究成果の概要(英文)：We report on the identification of the required configuration and binding orientation of iminosugars against β -glucocerebrosidase. A molecular docking study revealed that strong-binding iminosugars had a favorable van der Waals interactions and the hydrogen bonding. Calystegines, which is one of the candidates for pharmacological chaperone, bound into the same active site as isofagomine and the essential hydrogen bonds formed to Asp127, Glu235 and Glu340 were maintained. However, their binding orientations were obviously different. It is noteworthy that Type 1 orientated calystegines effectively stabilized β -glucocerebrosidase, and consequently increased intracellular β -glucocerebrosidase activities in N370S fibroblasts, while Type 2 orientated calystegines could not keep the enzyme activity. These results clearly indicate that the binding orientations of iminosugars are changed by the configuration of the hydroxyl groups.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：リソソーム病 グリコシダーゼ イミノ糖 シャペロン フォールディング

1. 研究開始当初の背景

(1) リソソーム病は、リソソームに局在する特定の酸性加水分解酵素の活性が欠損又は低下により、対応する未消化の糖脂質がリソソーム内に蓄積することが要因とされる先天性代謝疾患の総称である。発症は非常に稀であるが、その病状は重篤かつ多様である。

(2) ゴーシェ病は、リソソーム酵素である β -glucocerebrosidaseの活性低下に起因する疾患であり、 β -glucocerebrosidaseの基質であるglucosylceramide(以下、GlcCer)が肝、脾、骨髄などに蓄積し、多様な臨床症状が現れる。ゴーシェ病は、臨床症状の違いにより1型から3型に分けられる。1型は、発症に至る年齢が比較的高く、中枢神経障害を併発しない特徴を有する。一方、乳児・新生児に発症する2型および幼児期に発症する3型は、中枢神経障害を併発するのが特徴である。

(3) 現在、1型ゴーシェ病に対する治療法として酵素製剤 cerezymeTMが保険適用され、実用化されているが、酵素製剤が血液脳幹門を通過できないため、神経症状が現れる2型、3型の患者には効果が期待できない。

(4) リソソーム病は、当該酵素の残存活性の有無により、古典型と亜型に分類される。このうち亜型は、酵素合成に異常は認められないものの、特定のアミノ酸残基が1箇所ミューテーションを起こすことにより正しい三次元構造がとれないため発症する。これらミューテーションタンパク質は、中性条件下の環境にある小胞体では、不安定であり著しい活性低下が認められるが、小胞体品質管理機構を通過し、本来機能すべき酸性条件下のリソソームまで輸送されれば、安定構造を保持できることが明らかにされている。

2. 研究の目的

(1) リソソーム病のうち、ファブリー病に関してはミューテーションタンパク質のフォールディングを促し、コンフォメーションを安定化させる実用的なファーマコロジカル・シャペロンが見いだされているが、それ以外のリソソーム病では酵素の安定性を高めることができる実用的なシャペロン化合物が十分に見いだされていないという問題点がある。そこで本研究課題ではゴーシェ病に対するシャペロン療法に最適なイミノ糖のデザイン合成と効果の評価を目的とした。

(2) これまで報告されているイミノ糖型シャペロンは、ピペリジン型イミノ糖に限定されており、また、シャペロン効果を発揮するために必要なOH基の配位や結合配向等に関する網羅的な研究は行われていない。そこで、本研究では、ピペリジン型イミノ糖を出発とし、ピロリジン型やノルトロパン型など、柔軟かつ汎用性の高いシャペロンのデザイン

を行う。

3. 研究の方法

(1) これまでゴーシェ病治療薬候補としてフェーズIIまで進んだ実績をもつisofagomine関連化合物を通して、 β -glucocerebrosidase活性中心近傍の環境を解析し、より強力なアフィニティーを持つための条件を探った。Isofagomineを含む全異性体4種は、5-hydroxymethyl-3-piperideneを経由する立体選択的合成を行った。具体的には、*N*-Boc-5-hydroxymethyl-3-piperideneにNMO存在下、触媒量のOsO₄を反応させた後、脱保護を行い3-*epi*-isofagomineおよび4-*epi*-isofagomineを得た。また、*N*-Boc-5-hydroxymethyl-3-piperideneのオレフィン部を環状スルフェートとし、PhCO₂HとCs₂CO₃を反応させた後、加水分解を行うことにより、isofagomineおよび3,4-*diepi*-isofagomineを得た。

(2)、ヒト β -glucocerebrosidaseに対する結合親和性を指標としたスクリーニングを行った。候補化合物については更に、熱安定性に及ぼす効果、ゴーシェ病患者由来線維芽細胞を用いたシャペロン効果の評価を行った。効果が認められた化合物については、一連の異性体及び関連化合物の合成を行い、構造活性相関を検討し、作用発現に必要な条件を検討するとともに、必要に応じて系統だった一連の化学的・酵素的な修飾を実行した。

4. 研究成果

(1) タンパク分子のコンフォメーションを安定化させ、ゴルジ装置へ輸送を手助けするためには、変異酵素の活性中心に対し可逆的に結合し、かつ高い親和性を示すことが必要である。従って、まずGaucher病の原因酵素である β -glucocerebrosidaseの活性中心近傍の環境を理解する目的で、isofagomine類および構造的共通性を有する1-deoxynojirimycin類やfagomine類を選択し、 β -glucocerebrosidaseとの結合様式について解析を行った。その結果、代表的なピペリジン型イミノ糖である1-deoxynojirimycinやfagomineは、1mM添加でも β -glucocerebrosidaseに対し親和性を示さず、むしろ α -glucosidaseに対して強い親和性を示した。一方、D-isofagomineやcalystegine B₂など環内の窒素原子がグルコースのC1位にシフトした1-N型イミノ糖では明らかな親和性が認められ、特にD-isofagomineは、 β -glucocerebrosidaseに対しIC₅₀値が0.063 μ Mと非常に高い親和性を示した。また、光学異性体であるL-isofagomineにも阻害が認められたが、その効果はD体と比べ約1,000倍弱かった。次にD-isofagomineの全異性体を化学合成し、 β -glucocerebrosidaseに対する親和性の変化を網羅的に精査したところ、D-IsfagomineのC3位のエピ化により親和性は著しく低下し、更にC3,4位のジエピ化により阻害活性は、ほぼ完全に消失した。タンパク-リガンド induced fit docking 解析か

ら、D-3-*epi*-isofagomine では、D-isofagomine と β -glucocerebrosidase との間で認められる C3 位 OH 基と Asp127 および Trp179 の水素結合が形成できないことが明らかとなり、これが活性低下の要因であると推察された。更に、IFDscore 上位 10 構造を観察した結果、阻害活性が消失した 3,4-*di-epi*-isofagomine では配座が全てばらついており、 β -glucocerebrosidase の活性中心において安定な配座を維持できていないことが示された。

(2) 活性中心における isofagomine 類と β -glucocerebrosidase との水素結合及び結合安定性試験の結果を更に発展させる目的で DMDP に代表されるピロリジン型イミノ糖の D 体、L 体を含む全 10 種の異性体の合成を行い、 β -glucocerebrosidase に対する親和性及び阻害選択性を網羅的に検討した。その結果、DMDP は、 β -glucocerebrosidase に対して μ M オーダーの強い IC₅₀ 値を示す強力な阻害剤であった。一方、鏡像異性体である L-DMDP は、標的としている β -glucocerebrosidase に対する阻害活性は完全に消失し、逆に、 α -glucosidase に対して IC₅₀ 値が 1.2-5.8 μ M と強力な阻害活性を示した。また、メソ-allo 体では、 α -galactosidase および α -L-fucosidase に対する阻害活性が発現し、 β -glucocerebrosidase に対する阻害選択性が低下するなど、水酸基の配置により親和性および阻害選択性が大きく変化する事が示唆された。次に、 β -glucocerebrosidase に対して高い親和性を示した DMDP をリードとして、更なる高親和性化合物の合成及び活性評価を行った。DMDP の C2 位ヒドロキシメチル基を持たない DAB は、親化合物である DMDP と比べ、 α -glucosidase に対する親和性が高まり、 β -glucocerebrosidase に対する阻害選択性が低下した。更に *N*-alkyl-DAB でも同様の傾向が認められた。一方、DAB の C1 を alkyl 化したところ、 β -glucocerebrosidase の親和性は上昇した。そこで 1-C-アルキル鎖を順次延長したところ、1-C-アルキル鎖の炭素数増加に伴い、 β -glucosidase に対する阻害活性は増強されることが明らかになった。以上の結果から、DAB の 1-C-アルキル化は β -glucocerebrosidase をターゲットとする新たなファーマコロジカルシャペロンとして機能する可能性が示された。

(3) 植物由来のイミノ糖である calystegine は、isofagomine と同じ 1-*N* 型イミノ糖構造を有することに着目し、タンパク-リガンド induced fit docking 解析の結果を行った。その結果、calystegine A₃、B₃ および B₄ は、calystegine B₂ 同様、 β -glucocerebrosidase の活性中心に対し競合的に結合するものの結合配向が異なり、calystegine B₂ と A₃ は Type I 型、calystegine B₃ と B₄ は Type II 型を取っていることが示唆された。更に、これら calystegine は、いずれも isofagomine と同様、 β -glucocerebrosidase の基質

認識に重要なアミノ酸により認識を受けていたが、Type II 型の calystegine B₃ および B₄ では、窒素原子と E235 とのクーロン相互作用を欠いていることが明らかになった。また、Type I 型の結合配向を示した calystegine B₂ と A₃ は酵素の熱安定性を高めるとともにゴーシェ病モデル細胞である N307S 細胞に対して有意なシャペロン効果を示した。本研究課題では、 β -glucocerebrosidase に対し高い親和性を示すためには E340、E235、D127 の 3 つのアミノ酸残基との相互作用が必要であることを見いだすとともに、イミノ糖の水酸基の配位の違いにより、 β -glucocerebrosidase に対する結合配向し、酵素の熱安定性およびシャペロン効果が変化することを初めて報告した。更に DMDP や HNJ など、D 体、L 体を含む全異性体の合成を行い、これらイミノ糖が各種グリコシダーゼに及ぼす効果を網羅的に解析し、断片化していた阻害選択性に関する情報を集約し、医薬品応用の可能性を見いだした。

(4) 本研究課題では、目標であった β -glucocerebrosidase の活性中心におけるイミノ糖との水素結合の解析及び結合安定性試験を行うことができた。特に、これまで医薬品開発がほとんど行われてこなかった DMDP に代表されるピロリジン型イミノ糖の D 体、L 体を含む全 10 種の異性体の合成を行い、これらイミノ糖が各種グリコシダーゼに及ぼす効果を網羅的に解析できた。また、同様に D-マンノースから 8 種類の α -homonojirimycin を網羅的に合成し、グリコシダーゼに対する阻害選択性の評価を行った。更に、アゼチジン型やアゼパン型など、母核構造が異なる複数の化合物についても積極的に合成およびスクリーニングを行い、簡便かつ系統的なイミノ糖の合成と、断片化していたグリコシダーゼに対する阻害および選択性に関する情報を集約し、医薬品応用の可能性を検討した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 14 件)

- (1) Kato, A., Nakagome, I., Nakagawa, S., Koike, Y., Nash, R. J., Adachi, I., Hirono, S. (2014) Docking and SAR studies of calystegines : binding orientation and influence on pharmacological chaperone effects for Gaucher's disease. *Bioorg. Med. Chem.* 22 (8) 2435-2441.
DOI: 10.1016/j.bmc.2014.02.057, 査読有
- (2) Zhu, J. -S., Nakagawa, S., Chen, W., Adachi, I., Jia, Y. -M., Hu, X. -G., Fleet, G. W. J., Wilson, F. X., Nitoda, T., Horne, G., van Well, R., Kato, A., Yu, C. -Y. (2013) Synthesis of eight stereoisomers of

- pochonicine: Nanomolar inhibition of β -*N*-acetylhexosaminidases. *J. Org. Chem.* 78 (20) 10298–10309.
DOI: 10.1021/jo401694e, 査読有
- (3) Jenkinson, S. F., Best, D., Saville, A. W., Mui, J., Martínez, R. F., Nakagawa, S., Kunitatsu, T., Alonzi, D. S., Butters, T. D., Norez, C., Becq, F., Blériot, Y. Wilson, F. X., Weymouth-Wilson, A. C., Kato, A., Fleet, G. W. J. (2013) C-Branched iminosugars: α -glucosidase inhibition by enantiomers of isoDMDP, isoDGDP and isoDAB – L-isoDMDP compared to miglitol and miglustat. *J. Org. Chem.* 78 (15) 7373–7776.
DOI: 10.1021/jo4005487, 査読有
- (4) Martínez, R. F., Araújo, N., Jenkinson, S. F., Nakagawa, S., Kato, A., Fleet, G. W. J. (2013) (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-3,4,5,7-Tetrahydroxyconidine, an azetidine analogue of 6,7-diepicastanospermine and a conformationally constrained D-deoxyaltronojirimycin, from L-arabinose. *Bioorg. Med. Chem.* 21 (16) 4813–4819.
DOI: 10.1016/j.bmc.2013.03.004, 査読有
- (5) Zhao, W. -B., Nakagawa, S., Kato, A., Adachi, I., Jia, Y. -M., Hu, X. -G., Fleet, G. W. J., Wilson, F. X., Horne, G., Yoshihara, A., Izumori, K., Yu, C. -Y. (2013) General synthesis of sugar-derived azepane nitrones: precursors of azepane iminosugars. *J. Org. Chem.* 78 (7) 3208–3221.
DOI: 10.1021/jo400130p, 査読有
- (6) Jenkinson, S. F., Thompson, A. L., Nakagawa, S., Kato, A., Butters, T. D., Fleet, G. W. J. (2013) 3-Hydroxyazetidine carboxylic acids: non-proteinogenic amino acids for medicinal chemists. *ChemMedChem.* 8 (4) 658–666.
DOI: 10.1002/cmdc.201200541, 査読有
- (7) Kato, A., Hayashi, E., Miyauchi, S., Adachi, I., Imahori, T., Natori, Y., Yoshimura, Y., Nash, R. J., Shimaoka, H., Nakagome, I., Koseki, J., Hirono, S., Takahata, H. (2012) α -1-C-Butyl-LAB as a second-generation iminosugar-based oral α -glucosidase inhibitor for improving postprandial hyperglycemia. *J. Med. Chem.* 55 (23) 10347–10362.
DOI: 10.1021/jm301304e, 査読有
- (8) Ayers, B., Ngo, M., Jenkinson, S. F., Martínez, R. F., Shimada, Y., Adachi, I., Weymouth-Wilson, A. C., Kato, A., Fleet, G. W. J. (2012) Glycosidase inhibition by all 10 stereoisomeric 2,5-dideoxy-2,5-iminohexitols prepared from the enantiomers of glucuronolactone., *J. Org. Chem.* 77 (18) 7777–7792.
DOI: 10.1021/jo301243s, 査読有
- (9) Araújo, N., Jenkinson, S. F., Martínez, R. F., Glawar, A. F. G., Wormald, M. R., Butters, T. D., Nakagawa, S., Adachi, I., Kato, A., Yoshihara, A., Akimitsu, K., Izumori, K., Fleet, G. W. J. (2012) Synthesis from D-altrose of (5*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-5,7-dihydroxy-8-hydroxymethylconidine and 2,4-dideoxy-2,4-imino-D-glucitol, azetidine analogues of swainsonine and 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-mannitol. *Org. Lett.* 14 (16) 4174–4177.
DOI: 10.1021/ol301844n, 査読有
- (10) Glawar, A. F. G., Best, D., Ayers, B., Miyauchi, S., Nakagawa, S., Aguililar-Moncayo, M., Fernandez, J. M. G., Mellet, C. O., Crabtree, E. V., Butters, T. D., Wilson, F. X., Kato, A., Fleet, G. W. J. (2012) Scalable syntheses of both enantiomers of DNJNAc and DGJNAc from glucuronolactone: The effect of *N*-alkylation on hexosaminidase inhibition. *Chem. Eur. J.* 18 (30) 9341–9359.
DOI: 10.1002/chem.201200110, 査読有
- (11) Lenagh-Snow, G. M. J., Araújo, N., Jenkinson, S. F., Martínez, R. F., Shimada, Y., Yu, C.-Y., Kato, A., Fleet, G. W. J. (2012) Azetidine iminosugars from the cyclization of 3,5-di-*O*-triflates of α -furanosides and of 2,4-di-*O*-triflates of β -pyranosides derived from glucose. *Org. Lett.* 14 (8), 2142–2145.
DOI: 10.1021/ol300669v, 査読有
- (12) Lenagh-Snow, G. M. J., Jenkinson, S. F., Newberry, S. J., Kato, A., Nakagawa, S., Adachi, I., Wormald, M. R., Yoshihara, A., Morimoto, K., Akimitsu, K., Izumori, K., Fleet, G. W. J. (2012) Eight stereoisomers of homonojirimycin from D-mannose. *Org. Lett.* 14 (8), 2050–2053.
DOI: 10.1021/ol3005744, 査読有
- (13) Lenagh-Snow, G. M. J., Araújo, N., Jenkinson, S. F., Rutherford, C., Nakagawa, S., Kato, A., Yu, C.-Y., Weymouth-Wilson, A. C., Fleet, G. W. J. (2011) Inhibition of non-mammalian glycosidases by azetidine iminosugars derived from stable 3,5-di-*O*-triflates of pentoses. *Org. Lett.* 13 (21) 5834–5837.
DOI: 10.1021/ol2024482, 査読有

(14) Jenkinson, S. F., Fleet, G. W. J., Nash, R. J., Koike, Y., Adachi, I., Yoshihara, A., Morimoto, K., Izumori, K., Kato, A. (2011) Looking-glass synergistic pharmacological chaperones: DGJ and L-DGJ from the enantiomers of tagatose. *Org. Lett.* 13 (15) 4064-4067.
DOI: 10.1021/ol201552q, 査読有

〔学会発表〕(計 25 件)

- (1) 加藤 敦、中込 泉、中川進平、広野修二、足立伊佐雄：Calystegine 類の β -glucocerebrosidase に対する結合親和性とファーマコロジカルシャペロン効果について：日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日～3 月 31 日、熊本
- (2) 中込 泉、加藤 敦、山乙教之、足立伊佐雄、広野修二：新規 β -glucocerebrosidase 高親和性リガンド calystegine B₂ の結合様式に対する *in silico* 解析：日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日～3 月 31 日、熊本
- (3) 中川進平、加藤 敦、足立伊佐雄：DGJNAc 誘導体の結合親和性と pharmacological chaperone 活性について：日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日～3 月 31 日、熊本
- (4) 名取良浩、盛 友莉恵、吉村祐一、佐藤香純、加藤 敦、足立伊佐雄、高畑廣紀：トリアゾール環を側鎖に持つ D-イミノフラノース誘導体の合成と生物活性評価：日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日～3 月 31 日、熊本
- (5) 佐久間俊嘉、名取良浩、吉村祐一、加藤 敦、足立伊佐雄、中川進平、高畑廣紀： β -1-C-n-プチル-L-イミノ糖誘導体の触媒的不斉合成と α -グルコシダーゼ阻害作用に対する構造活性相関：日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日～3 月 31 日、熊本
- (6) 中込 泉、加藤 敦、山乙教之、足立伊佐雄、広野修二：新規 β -glucocerebrosidase 阻害剤 calystegine B₂ のインシリコ結合様式解析：第 41 回構造活性相関シンポジウム、2013 年 11 月 7 日～11 月 8 日、西宮
- (7) 足立伊佐雄、加藤 敦、林 恵利奈、中川進平、名取良浩、吉村祐一、高畑廣紀：次世代型イミノ糖である α -1-C-alkyl-LAB の特性と生物活性について(第 1 報)：日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日～3 月 30 日、横浜
- (8) 加藤 敦、林 恵利奈、足立伊佐雄、今堀龍志、名取良浩、吉村祐一、島岡秀行、

中込 泉、小関 準、広野修二、高畑廣紀：次世代型イミノ糖である α -1-C-alkyl-LAB の特性と生物活性について(第 2 報)：日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日～3 月 30 日、横浜

- (9) 中川進平、加藤 敦、足立伊佐雄：ピロリジン型イミノ糖の構造活性相関に基づいたシャペロン様化合物のデザイン研究：日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日～3 月 30 日、横浜
- (10) 岩城 蓮、加藤 敦、中川進平、足立伊佐雄：七員環型イミノ糖の誘導体化とグリコシダーゼ阻害活性：日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日～3 月 30 日、横浜
- (11) 中込 泉、小関 準、山乙教之、合田浩明、広野修一、加藤 敦、林 恵利奈、足立伊佐雄、今堀龍志、名取良浩、吉村祐一、高畑廣紀：コンピュータリガンドドッキングによる α -glucosidase 阻害剤 α -1-C-Butyl-LAB の maltase 及び β -glucosidase に対する結合様式解析：日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日～3 月 30 日、横浜
- (12) 渡邊靖香、佐久間俊嘉、名取良浩、吉村祐一、佐藤香純、加藤 敦、足立伊佐雄、高畑廣紀： α -1-C-アルキル-D-アラビノイミノ糖誘導体の触媒的不斉合成とその生物活性：日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日～3 月 30 日、横浜
- (13) 佐久間俊嘉、渡邊はるか、名取良浩、吉村祐一、中川進平、加藤 敦、足立伊佐雄、高畑廣紀：1-C-n-プチル-L-イミノフラノース誘導体の触媒的不斉合成：日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日～3 月 30 日、横浜
- (14) 名取良浩、今堀龍志、吉村祐一、嶋田陽介、加藤 敦、足立伊佐雄、高畑廣紀：C1 位に 4-アリールプチル基を導入した L-アラビノイミノ糖誘導体の不斉合成と生物活性評価：日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日～3 月 30 日、横浜
- (15) 小関 準、中込 泉、足立伊佐雄、加藤 敦、広野修一：Sucrase 及び Isomaltase への LAB 化合物の結合様式に関する理論的研究：第 40 回構造活性相関シンポジウム、2012 年 11 月 29 日～11 月 30 日、岡崎
- (16) 名取良浩、吉村祐一、高畑廣紀、嶋田陽介、加藤 敦、足立伊佐雄：C1 位に 4-アリールプチル基を組み込んだ L-アラビノイミノフラノースの触媒的不斉合成と

生物活性評価：第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム、2012 年 11 月 5 日～11 月 6 日、東京

- (17) 加藤 敦、林 恵利奈、中川進平、足立伊佐雄、中込 泉、小関 準、広野修二、名取良浩、今堀龍志、吉村祐一、高畑廣紀：L-アラビノイミノフラノースをベースとした食後過血糖改善薬のデザイン合成研究：第 31 回糖質学会年会、2012 年 9 月 17 日～9 月 20 日、鹿児島
- (18) Araújo, N., Martínez, R. F., Lenagh-Snow, G. M. J., Glawar, A. F. G., Jenkinson, S. F., Kato, A., Fleet, G.W.J. : Synthesis and biological evaluation of azetidines derivatives from carbohydrates. 26th International Carbohydrate Symposium (ICS2012), Tokyo, Japan, 22-27 July, 2012.
- (19) Martínez, R. F., Araújo, N., Jenkinson, S. F., Kato, A., and Fleet, G. W. J.: Synthesis of glycosidase inhibitors based on bicyclic azetidines for the treatment of cancer. 26th International Carbohydrate Symposium (ICS2012), Tokyo, Japan, 22-27 July, 2012.
- (20) 加藤 敦、中川進平、足立伊佐雄、中込 泉、広野修二、吉村祐一、高畑廣紀：Isomagomine 類の β -glucocerebrosidase に対する結合親和性と構造活性相関について：日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 29 日～3 月 31 日、札幌
- (21) 中川進平、加藤 敦、嶋田陽介、足立伊佐雄：LABNAc を中心とした β -N-acetyl-hexosaminidase に対する構造活性相関と PC 活性について：日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 29 日～3 月 31 日、札幌
- (22) 嶋田陽介、加藤 敦、佐藤香純、中川進平、足立伊佐雄：N-アセチルヘキソサミニダーゼを標的とした 1-N 型イミノ糖のデザイン研究：日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 29 日～3 月 31 日、札幌
- (23) Kato, A., Miyauchi, S., Nakagome, I., Yoshimura, Y., Hirono, S., Takahata, H., Adachi, I. Docking and SAR studies of D- and L-isomagomine isomers as human β -glucocerebrosidase inhibitors, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11), Keio, Japan, 29Nov.-2 Dec, 2012.
- (24) 名取良浩、今堀龍志、吉村祐一、中川進平、加藤 敦、足立伊佐雄、高畑廣紀：C1 位アルキル L-アラビノイミノフラノース誘導体の触媒的不斉合成とその生物

活性：第 53 回天然有機化合物討論会、2011 年 9 月 27 日～9 月 29 日、大阪

- (25) 加藤 敦、宮内沙織、中川進平、足立伊佐雄、中込 泉、広野修二、吉村祐一、高畑廣紀：D-および L-isomagomine 類の合成とグリコシダーゼ阻害活性：第 30 回日本糖質学会年会、2011 年 7 月 11 日～7 月 13 日、長岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 敦 (KATO, Atsushi)
富山大学・大学病院・准教授
研究者番号：60303236

(2) 研究分担者

高畑 廣紀 (TAKAHATA, Hiroki)
東北薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：00109109

(3) 研究分担者

広野 修一 (HIRONO, Shuichi)
北里大学・薬学部・教授
研究者番号：30146328

(4) 研究分担者

石井 達 (ISHII, Satoshi)
大分大学・医学部・客員研究員
研究者番号：00222935

(5) 研究分担者

足立 伊佐雄 (ADACHI, Isao)
富山大学・大学病院・教授
研究者番号：30151070