

令和 2 年 4 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03996

研究課題名(和文) 疾病増悪因子リガンドの構造展開と機能展開

研究課題名(英文) Structural and functional development studies of ligands for disease progression factors

研究代表者

橋本 祐一 (Hashimoto, Yuichi)

東京大学・定量生命科学研究所・教授

研究者番号：90164798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、疾病増悪因子たる機能性タンパク質を標的とし、その(1)活性の直接制御、ならびに(2)分解/消失/安定性/細胞内局在の制御、を行うリガンド群を創製した。代表的な成果は、各種核内受容体やいくつかのエピジェネティック因子に対する新規リガンド(作動薬/拮抗薬/ダウンレギュレーター)の創製、ハンチントン病の原因となる変異ハンチンチンをはじめとするシート構造型凝集性タンパク質の包括的分解誘導剤の創製、ニーマン・ピック病C型の原因となる変異NPC1の異常細胞内局在を修正する薬理シャペロンの創製、脂質代謝のホメオステシス維持に関わる酵素の安定性を制御するリガンドの解析、が挙げられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現時点で薬物治療法が存在しない神経変性疾患を代表とする多くのいわゆる難病には、機能性タンパク質の演出型の異常に起因するものが多く、タンパク変性疾患と総称・分類することができる。タンパク変性疾患に対しては、従来の小分子創薬、すなわち、薬物受容体を標的にその機能を直接制御する活性を追求する創薬手法では対応できない。本研究課題では、タンパク変性疾患に対して、その原因因子ないし増悪因子たるタンパク質の演出型(安定性/細胞内局在/凝集性など)の異常を修正する小分子化合物群を設計/創製し、それをもって、未だ治療法なき難病に対して新たな治療戦略が提案可能である。

研究成果の概要(英文)：Bio-active compounds which regulate activity, stability, decomposition, cellular localization, and/or trafficking of various disease-associating proteins were designed and synthesized. Typical achievements are design and synthesis of: (1) agonists/antagonists/down regulators for various nuclear receptors, including nuclear estrogen receptor, (2) inhibitors for epigenetic factors, including bromodomain proteins and HDAC, (3) protein knockdown inducers for neurodegenerative disease associated beta-sheet type self-aggregative polyglutamine proteins, including huntingtin protein/atrophin/ataxins, and (4) pharmacological chaperones which correct abnormal cellular trafficking of disease-associated functional proteins, including mutant Niemann-Pick type C1. Also, pharmacological and physiological ligands which regulate the stability of lipid metabolism rate-limiting enzymes, including squalene mono-oxygenase and HMG-CoA reductase, were analyzed.

研究分野：生物有機化学

キーワード：構造展開 薬理シャペロン 核内受容体 タンパク質分解誘導

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重篤な疾病や、治療薬が未だ存在しないいわゆる難病の多くは、増悪因子が多重であったり、あるいは疾病関連タンパク質の時空間依存的な存在状態そのものが異常である場合が多い。こうした難治性の疾病群に対しては、従来の特定の単一薬物受容体の機能そのものを標的とする単剤創製では対応できない。

増悪因子の多重性に対して、癌・エイズに対する多剤併用療法・カクテル療法は古くから行われているが、近年、薬物相互作用等の問題を回避して同様の効果を得るべく、単剤で複数の薬物受容体を標的と多重薬理医薬 (polypharmacology) の開発が提案されている。また、疾病関連タンパク質の存在状態を制御するものとして、薬理 (ファーマコロジカル) シャペロン法やタンパク質ノックダウン法が提案されつつある。

多重薬理医薬についてはせいぜい2種類の異なる標的を同時に阻害するものが報告されているに過ぎなかった。薬理シャペロンやタンパク質ノックダウンについても、概念としては提案されているものの、特定の疾病に対して実験的に有用性が示されたものはほとんど報告がない状況であった。

2. 研究の目的

本研究課題は、疾病増悪因子としての各種の機能性タンパク質を標的に設定し、作用様式の観点からは、

- (1) その活性を直接制御するリガンド、
 - (2) その分解/消失または安定性を制御するリガンド、
 - (3) 標的の細胞内局在を制御するリガンド、
- を、

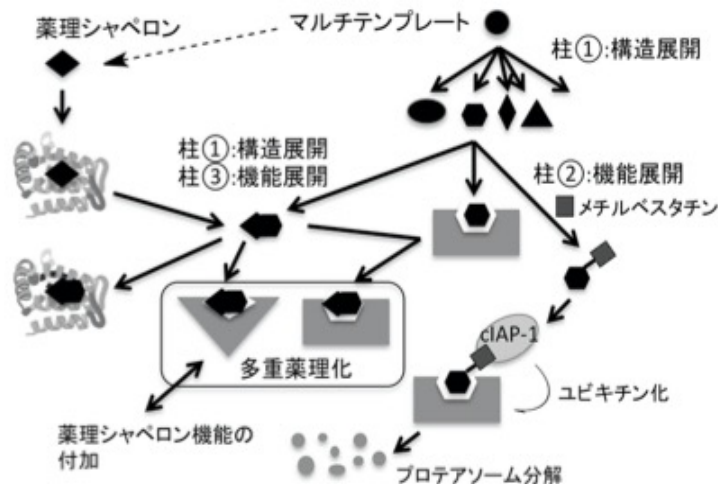
また、標的対象の観点からは、

(A) 各種核内受容体リガンドや関連するエピジェネティック因子、
(B) 様々な神経変性疾患の原因となる凝集性タンパク質、
(C) コレステロールや脂質の代謝に関わるトランスポーターや合成酵素等、

を選択し、上記(1)~(3)の作用様式を縦軸として、そして同じく上記(A)~(C)の標的対象を横軸として、それぞれの範疇に属する各種新規生物活性物質を、難病に対する治療戦略の提案を念頭に創製することを目的とした。

さらに作用様式多重性ないし標

的対象多重性を付与した活性化化合物を創製し、その有用性を実験的に実証することを目的とした。



3. 研究の方法

上記研究目的に照らして設計する小分子化合物としては、本研究者が展開してきたこれまでのマルチテンプレート法 (同一の形状を持つ骨格に様々な化学修飾を施して構造多様性を付与しつつ活性を拡張する手法) を応用した。具体的には、各種核内受容体リガンドやサリドマイドの構造から抽出した6員環-X-Y-6員環型 (以下、6-X-Y-6型) の骨格を中核に据えた。

タンパク質ノックダウンにおけるタンパク質の分解様式については、ユビキチンリガーゼ活性を持ち、メチルベスタチンをリガンドとする cellular inhibitor of apoptosis protein-1 (cIAP-1) を利用した、細胞内でのプロテアーゼによる分解を選択した。なお、cIAP-1 リガンドであるメチルベスタチンと、標的タンパクに対するリガンドを結合させたタンパク質ノックダウン誘導剤を「SNIPER (selective and nongenetic cIAP-dependent protein eraser) 分子」と名付けて総称し、発信している。ノックダウンを誘導する標的としては、神経変性疾患に対する治療戦略の提案を念頭にハンチンチンをはじめとする自己凝集性βシート型ポリグルタミンタンパク質を選択した。

また、タンパク質の細胞内局在の制御に関しては、現時点で治療法の存在しない神経変性疾患であるニーマン・ピック病C型を念頭に、その原因タンパク質であるコレステロールトランスポーターNPC1を選択した。さらに、脂質代謝のホメオステシス維持において中核的な役割を持つ二つの律速酵素 [3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA還元酵素 (HMG-CoA還元酵素)、およびスクワレンモノオキシゲナーゼ (SM)] について、その安定性を制御する薬剤ならびに生理的リガンドに関する解析も行った。

いずれの場合も、生化学/分子生物学/細胞生物学/薬理的評価はすべて培養細胞系のレベルで行った。

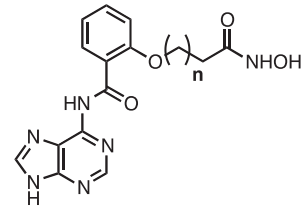
4. 研究成果

(1) 新規核内受容体リガンドの創製

基本的には 6-X-Y-6 型の骨格を基軸として、肝臓 X 受容体 (LXR) / パーオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) / プロゲステロン受容体 (PR) / エストロゲン受容体 (ER) に対する新規リガンド群を創製した。LXR や PPAR については、従来のトランスアクチベーション作用 (受容体の、応答遺伝子配列に対する直接的な転写調節因子としての作用) に関わるリガンドから逸脱して、トランスリプレッション作用 (受容体の、標的遺伝子に対する間接的な転写抑制作用) に着目した構造展開をも実施し、両作用の完全分離には到らなかったものの、一定の構造活性相関情報を得た。

また、分子内に、従来の小分子医薬の部分構造としては珍しいケイ素含有官能基や、リン原子含有ホスフィノフェノール骨格を有する核内受容体リガンドの創製に成功し、当該領域のケミカルスペースの拡大に貢献できたと考える。

(2) エピジェネティック因子に対する多重薬理活性化合物の創製
プロモドメインタンパク質 (BRD4 など) やヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) を主たる対象とし、それぞれに対して特徴的な阻害剤を創製した。同時に、標的多重性リガンドとして、ベンゾイルアデニン骨格 (6-X-Y-6 型骨格に含まれる) を有する BRD4/HDAC 二重阻害剤 (右図) の創製に成功し、その構造活性相関に関する解答も得られた。



(3) エストロゲン受容外 (ER) のダウンレギュレーター の創製

6-X-6 (ジフェニルメタン) 型の ER リガンドを各種創製し、その ER に対するダウンレギュレーション活性を解析した。ジアルキルアミノ基等の特定の官能基がダウンレギュレーション活性に決定的に関与することを発見し、かかわる ER 側のアミノ酸側鎖を推定し、ER 不安定化のメカニズムを提唱した。

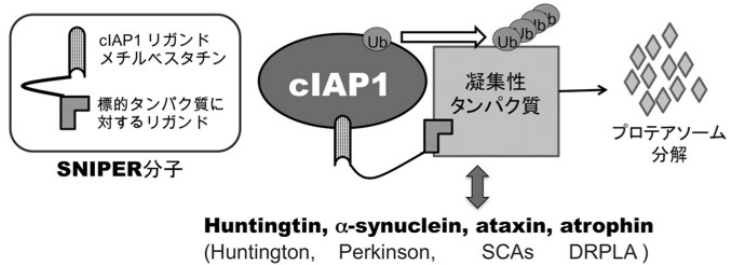
(4) タンパク質ノックダウン誘導剤の創製

ハンチントン病の原因となる変異ハンチンチンタンパク質を細胞内で分解誘導し消失させる小分子性のタンパク質分解誘導剤の創製に成功した。

さらに本化合物を、各種神経変性疾患の原因タンパク質たる β シート構造型凝集性ポリグルタミンタンパク質全般に対する包括的分解誘導剤の創製へと展開し、ハンチンチンに加え、アトロフィンやアタキシンをも同時に分解誘導する小分子化合物を創製した。

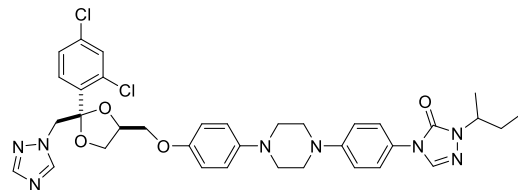
THROWING AWAY BAD PROTEINS

タンパク質分解誘導は新たな治療戦略になりえる。
これまで、凝集性タンパク質を特異的に分解誘導する小分子の報告はない。



(5) タンパク質の細胞内局在を制御する薬理シャペロンの創製

ニューマン・ピック病 C 型に対する治療戦略の提案を念頭に、その原因となる変異コレステロールトランスポーター NPC1 の異常細胞内局在を修正する活性化化合物 (薬理シャペロン活性化化合物) として発見したイトラコナゾール (右図) の構造展開を行い、構造活性相関情報を獲得した。



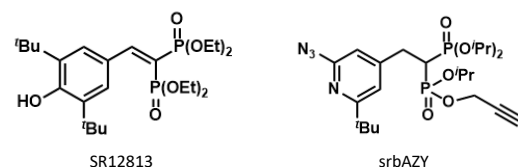
Itraconazole

(6) 脂質代謝のホメオステシスにかかわる律速酵素の安定性に関与する分子の解析

脂質代謝の律速酵素として、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 還元酵素 (HMG-CoAR) ならびにスクワレンモノオキシゲナーゼ (SM) の二酵素を選択し、それらの安定性を制御する分子の解析を行った。

HMG-CoAR の分解を誘導する既知活性化化合物 SR12813 の構造展開を行い、構造活性相関情報を取得の上、その光親和性標識プローブ化 (srbAZY) を行った (右図)。

SM については、その生理的基質であるスクワレンが、SM に対するアロステリックなフィードフォワード因子として働くことを提唱した。



SR12813

srbAZY

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23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 Toyota Yosuke, Nomura Sayaka, Makishima Makoto, Hashimoto Yuichi, Ishikawa Minoru	4. 巻 27
2. 論文標題 Structure-activity relationships of rosiglitazone for peroxisome proliferator-activated receptor gamma transrepression	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 2776 ~ 2780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.04.061	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 Fukuda Hiromitsu, Karaki Fumika, Dodo Kosuke, Noguchi-Yachide Tomomi, Ishikawa Minoru, Hashimoto Yuichi, Ohgane Kenji	4. 巻 27
2. 論文標題 Phenanthridin-6-one derivatives as the first class of non-steroidal pharmacological chaperones for Niemann-Pick disease type C1 protein	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 2781 ~ 2787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.04.062	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 Yoshioka Hiromasa, Yamada Ayumi, Nishiyama Yuko, Kagechika Hiroyuki, Hashimoto Yuichi, Fujii Shinya	4. 巻 25
2. 論文標題 Development of nonsteroidal glucocorticoid receptor modulators based on N-benzyl-N-(4-phenoxyphenyl)benzenesulfonamide scaffold	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 3461 ~ 3470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2017.04.032	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 Amemiya Seika, Yamaguchi Takao, Hashimoto Yuichi, Noguchi-Yachide Tomomi	4. 巻 25
2. 論文標題 Synthesis and evaluation of novel dual BRD4/HDAC inhibitors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 3677 ~ 3684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2017.04.043	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 Shioi Ryuta, Okazaki Shogo, Noguchi-Yachide Tomomi, Ishikawa Minoru, Makishima Makoto, Hashimoto Yuichi, Yamaguchi Takao	4. 巻 27
2. 論文標題 Switching subtype-selectivity: Fragment replacement strategy affords novel class of peroxisome proliferator-activated receptor / (PPAR /) dual agonists	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 3131 ~ 3134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.05.037	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 Toyama Hirozumi, Shirakawa Hitoshi, Komai Michio, Hashimoto Yuichi, Fujii Shinya	4. 巻 26
2. 論文標題 Development of novel silanol-based human pregnane X receptor (PXR) agonists with improved receptor selectivity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 4493 ~ 4501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2018.07.038	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 Yuko Nishiyama, Shuichi Mori, Madoka Nakagomi, Makoto Makishima, Shinya Fujii, Hiroyuki Kagechika, Yuichi Hashimoto, and Minoru Ishikawa	4. 巻 9
2. 論文標題 Novel nonsteroidal progesterone receptor (PR) antagonists with a phenanthridinone skeleton.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 641-645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acamedchemlett.8b00058	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 Sayaka Nomura, Kaori Endo-Umeda, Shunya Fujii, Makoto Makishima, Yuichi Hashimoto, and Minoru Ishikawa	4. 巻 28
2. 論文標題 Structural development of tetrachlorophthalimides as liver X receptor (LXR)-selective agonists with improved aqueous solubility.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 796-801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.12.024	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 Tomoshige Shusuke, Nomura Sayaka, Ohgane Kenji, Hashimoto Yuichi, Ishikawa Minoru	4. 巻 28
2. 論文標題 Degradation of huntingtin mediated by a hybrid molecule composed of IAP antagonist linked to phenyldiazanyl benzothiazole derivative	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 707 ~ 710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2018.01.012	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 Toyota Yosuke, Nomura Sayaka, Makishima Makoto, Hashimoto Yuichi, Ishikawa Minoru	4. 巻 27
2. 論文標題 Structure-activity relationships of rosiglitazone for peroxisome proliferator-activated receptor gamma transrepression	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 2776 ~ 2780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.04.061	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 Fukuda Hiromitsu, Karaki Fumika, Dodo Kosuke, Noguchi-Yachide Tomomi, Ishikawa Minoru, Hashimoto Yuichi, Ohgane Kenji	4. 巻 27
2. 論文標題 Phenanthridin-6-one derivatives as the first class of non-steroidal pharmacological chaperones for Niemann-Pick disease type C1 protein	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 2781 ~ 2787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.04.062	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 Yoshioka Hiromasa, Yamada Ayumi, Nishiyama Yuko, Kagechika Hiroyuki, Hashimoto Yuichi, Fujii Shinya	4. 巻 25
2. 論文標題 Development of nonsteroidal glucocorticoid receptor modulators based on N-benzyl-N-(4-phenoxyphenyl)benzenesulfonamide scaffold	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganic and Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 3461 ~ 3470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2017.04.032	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 Amemiya Seika, Yamaguchi Takao, Hashimoto Yuichi, Noguchi-Yachide Tomomi	4. 巻 25
2. 論文標題 Synthesis and evaluation of novel dual BRD4/HDAC inhibitors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganig and Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 3677 ~ 3684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2017.04.043	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 Shioi Ryuta, Okazaki Shogo, Noguchi-Yachide Tomomi, Ishikawa Minoru, Makishima Makoto, Hashimoto Yuichi, Yamaguchi Takao	4. 巻 27
2. 論文標題 Switching subtype-selectivity: Fragment replacement strategy affords novel class of peroxisome proliferator-activated receptor / (PPAR /) dual agonists	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganig and Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 3131 ~ 3134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.05.037	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 Tomoshige Shusuke, Nomura Sayaka, Ohgane Kenji, Hashimoto Yuichi, Ishikawa Minoru	4. 巻 28
2. 論文標題 Degradation of huntingtin mediated by a hybrid molecule composed of IAP antagonist linked to phenyldiazenyl benzothiazole derivative	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorganig and Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 707 ~ 710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2018.01.012	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 Nomura Sayaka, Endo-Umeda Kaori, Fujii Shinya, Makishima Makoto, Hashimoto Yuichi, Ishikawa Minoru	4. 巻 28
2. 論文標題 Structural development of tetrachlorophthalimides as liver X receptor (LXR)-selective agonists with improved aqueous solubility	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorganig and Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 796 ~ 801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.12.024	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 Ohgane Kenji, Shioi Ryuta, Toyota Yosuke, Noguchi-Yachide Tomomi, Ishikawa Minoru, Yamaguchi Takao, Makishima Makoto, Hashimoto Yuichi	4. 巻 97
2. 論文標題 Unexpected Emergence of Luciferase-Inhibitory Activity During Structural Development Study of Phenyloxadiazole-Based Ppar Ligands	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 854 ~ 854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)61	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 Nanjyo Shun, Ohgane Kenji, Yoshioka Hiromasa, Makishima Makoto, Hashimoto Yuichi, Noguchi-Yachide Tomomi	4. 巻 27
2. 論文標題 Structure-activity relationship study of estrogen receptor down-regulators with a diphenylmethane skeleton	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1952 ~ 1961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.03.042	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 Kaitoh Kazuma, Nakats Aki, Mori Shuichi, Kagechika Hiroyuki, Hashimoto Yuichi, Fujii Shinya	4. 巻 67
2. 論文標題 Design, synthesis and biological evaluation of novel nonsteroidal progesterone receptor antagonists based on phenyl-1,3,5-triazine scaffold.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 566-575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ohgane Kenji, Yoshioka Hiromasa, Hashimoto Yuichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Multiplexing fluorogenic esterase-based viability assay with luciferase assays	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MethodsX	6. 最初と最後の頁 2013 ~ 2020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mex.2019.09.008	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 Yamashita Hiroko, Tomoshige Shusuke, Nomura Sayaka, Ohgane Kenji, Hashimoto Yuichi, Ishikawa Minoru	4. 巻 28
2. 論文標題 Application of protein knockdown strategy targeting β -sheet structure to multiple disease-associated polyglutamine proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115175 ~ 115175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.115175	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 Sagimori Ikuya, Yoshioka Hiromasa, Hashimoto Yuichi, Ohgane Kenji	4. 巻 28
2. 論文標題 Luciferase-based HMG-CoA reductase degradation assay for activity and selectivity profiling of oxy(lano)sterols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115298 ~ 115298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.115298	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 Saito Hiroki, Matsumoto Yuichiro, Hashimoto Yuichi, Fujii Shinya	4. 巻 28
2. 論文標題 Phosphine boranes as less hydrophobic building blocks than alkanes and silanes: Structure-property relationship and estrogen-receptor-modulating potency of 4-phosphinophenol derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115310 ~ 115310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115310	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27件(うち招待講演 0件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 山下博子、友重秀介、野村さやか、大金賢司、橋本祐一、石川稔
2. 発表標題 神経変性疾患関連凝集タンパク質分解誘導剤の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第12年年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 友重秀介、野村さやか、山下博子、大金賢司、橋本祐一、石川稔
2. 発表標題 神経変性疾患原因タンパク質のケミカルノックダウン
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大金賢司、塩井隆太、安藤勇輝、谷内出友美、石川稔、どど幸介、袖岡幹子、橋本祐一
2. 発表標題 ドラッグリポジショニングによるニーマンピック病C型に対するシャペロンドラッグの探索
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西山郵子、森修一、槇島誠、藤井晋也、影近弘之、橋本祐一、石川稔
2. 発表標題 Phenanthridin-6(5H)-one骨格を有する非ステロイド型プロゲステロン受容体拮抗薬の創製
3. 学会等名 日本レチノイド研究会第28会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 南條舜、谷内出友美、吉岡広大、槇島誠、石川稔、橋本祐一、大金賢司
2. 発表標題 ER downregulationの母格横断的な構造活性相関
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安藤有輝、塩井隆太、吉岡広大、谷内出友美、石川稔、橋本祐一、大金賢司
2. 発表標題 ItraconazoleのNPC1シャペロンとしての構造活性相関研究
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本雄一朗、橋本祐一、藤井晋也
2. 発表標題 ケイ素官能基をリンカー構造とするビスフェノール誘導体の構造物性相関と選択的エストロゲン受容体モジュレータへの展開
3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤広樹、松本雄一朗、橋本祐一、藤井晋也
2. 発表標題 ホスフィネール構造を基盤とする含リン化合物の構造物性相関と生物活性化合物への応用
3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鷺森郁也、吉岡広大、橋本祐一、大金賢司
2. 発表標題 HMG-CoA還元酵素の分解を誘導する低分子化合物の構造活性相関とプローブ化
3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安藤有輝、塩井隆太、吉岡広大、谷内出友美、石川稔、橋本祐一、大金賢司
2. 発表標題 イトラコナゾールのNPC1に対するシャペロン作用に着目した構造活性相関研究
3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 豊田洋介、野村さやか、榎島誠、橋本祐一、石川稔
2. 発表標題 Transrepression作用選択的PPAR リガンドの創製を指向した構造活性相関研究
3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷内出友美、南條舜、大金賢司、橋本祐一
2. 発表標題 ERダウンレギュレーターの構造活性相関
3. 学会等名 日本レチノイド研究会第29会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomomi Noguchi-Yachide, Seika Amemiya, Takao Yamaguchi, and Yuichi Hashimoto
2. 発表標題 Development of dual BRD4/HDAC inhibitors.
3. 学会等名 54th International Conference on Medicinal Chemistry (RICT 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinya Fujii, Hirosumi Toyama, Daisuke Kajita, and Yuichi Hashimoto
2. 発表標題 Silyl groups as fancy isosteres of cis-diatomic functionalities (Development of novel nuclear receptor modulators bearing silyl functionality)
3. 学会等名 54th International Conference on Medicinal Chemistry (RICT 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下博子、友重秀介、野村さやか、大金賢司、橋本祐一、石川稔
2. 発表標題 神経変性疾患関連凝集タンパク質分解誘導剤の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第12会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 友重秀介、野村さやか、山下博子、大金賢司、橋本祐一、石川稔
2. 発表標題 神経変性疾患原因タンパク質のケミカルノックダウン
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 (2)大金賢司、塩井隆太、安藤勇輝、谷内出友美、石川稔、どど幸介、袖岡幹子、橋本祐一
2. 発表標題 ドラッグリポジショニングによるニーマンピック病C型に対するシャペロンドラッグの探索
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西山郵子、森修一、槇島誠、藤井晋也、影近弘之、橋本祐一、石川稔
2. 発表標題 Phenanthridin-6(5H)-one骨格を有する非ステロイド型プロゲステロン受容体拮抗薬の創製
3. 学会等名 日本レチノイド研究会第28会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 南條舜、谷内出友美、吉岡広大、槇島誠、石川稔、橋本祐一、大金賢司
2. 発表標題 ER downregulationの母格横断的な構造活性相関
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安藤有輝、塩井隆太、吉岡広大、谷内出友美、石川稔、橋本祐一、大金賢司
2. 発表標題 ItraconazoleのNPC1シャペロンとしての構造活性相関研究
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuma Kaitoh, Aki Nakatsu, Shuichi Mori, Hiroyuki Kagechika, Yuichi Hashimoto, Shinya Fujii
2. 発表標題 Development of novel silicon-containing transcription modulators including sila-heterocyclic compounds.
3. 学会等名 BIOHETEROCYCLES 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomomi Noguchi-Yachide, Kenji Ohgane, Yuichi Hashimoto
2. 発表標題 Development of bioactive compounds based on bis-aryl (6-X-Y-6) skeleton.
3. 学会等名 BIOHETEROCYCLES 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斎藤広樹、松本雄一朗、橋本祐一、藤井晋也
2. 発表標題 リン原子の創出する構造多様性に着目した生物活性化合物の創成研究 (ホスフィノフェノール誘導体の構造物性相関とERリガンド活性)
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第14会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤広樹、松本雄一朗、橋本祐一、影近弘之、藤井晋也
2. 発表標題 ジフェニルホスフィン構造を基盤とした含リン化合物の性質の解明と医薬品構造要素としての有用性の検討
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 橋本祐一
2. 発表標題 独自の創薬手法・戦略に基づく生物応答調節剤の創製研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉岡広大、Hudson W. Coates、Ngee Kiat Chua、橋本祐一、Andrew J. Brown、大金賢司
2. 発表標題 コレステロール合成酵素SMのフィードフォワード制御因子としてのスクアレン
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 豊田洋介、吉岡広大、鷺森郁也、橋本祐一、大金賢司
2. 発表標題 HMG-CoA還元酵素分解誘導剤SR12813の光親和性標識プローブ化
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

〔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
研究協力者	谷内出 友美 (Yachide Tomomi)		
研究協力者	大金 賢司 (Ohgane Kenji)		
研究協力者	吉岡 広大 (Yoshioka Hiromasa)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	石川 稔 (Ishikawa Minoru)		
研究協力者	藤井 晋也 (Fujii Shinya)		