

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18H02551

研究課題名(和文)疾患関連タンパク質のタグ化を誘導する新創薬モダリティ

研究課題名(英文)A novel drug discovery modality inducing tagging of disease related proteins

研究代表者

石川 稔(Ishikawa, Minoru)

東北大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：70526839

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、疾患関連タンパク質のリガンドとタグ(もしくはタグ化誘導分子)を連結させたハイブリッド分子を創製し、この連結分子が疾患関連タンパク質の「タグ化」を誘導し、疾患関連タンパク質を人工的に制御することを研究目的とした。最初に、神経変性タンパク質に対して特異的にユビキチンタグを付与するPROTACについて、ハンチントン病原因タンパク質以外へ適用できることを示し、また構造展開によって脳移行性の獲得を達成した。この他、ヒスチジン残基選択的な生体直交型反応を共同研究によって開発した。更にこの応用として、生体直交型反応を用いた神経変性タンパク質のタグ化に成功し、本成果を学会発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低分子創薬の主流は、疾患関連タンパク質のポケットに結合する阻害薬の探索であり、その機能制御が分子基盤である。しかし、この「鍵と鍵穴創薬」が通用しない疾患関連タンパク質については、創薬成功例が少ないのが実情である。このことから、新しい低分子創薬技術の開発は、チャレンジングであるが重要な学術的課題である。今回、タンパク質分解薬PROTACが複数の神経変性タンパク質を分解できることを見出し、また脳移行性を示すPROTAC類縁体も創製し、神経変性疾患に対して、タンパク質分解薬が新しい創薬手法になり得ることを提案した。また、神経変性タンパク質の化学修飾に成功し、新たな創薬手法への一歩を踏み出した。

研究成果の概要(英文)：Here, we aimed to design and synthesis hybrid molecules by linking a disease-related protein ligand and tags (or tagging-inducing molecules), and we aimed to show that the hybrid molecules induce "tagging" of the disease-related proteins, and artificially modulate them. First, we showed that our PROTACs, which induce ubiquitination of mutant huntingtin, a cause of Huntington's disease, could be applied to other neurodegenerative proteins, and achieved brain-permeable property by chemical modification of our lead PROTACs. In addition, we developed a histidine-selective bioorthogonal reaction through joint research. Furthermore, as an application of this, we succeeded in tagging disease-related proteins using this bioorthogonal reaction.

研究分野：創薬化学

キーワード：タンパク質タグ化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

低分子創薬の主流は、疾患関連タンパク質のポケット(鍵穴)に結合する阻害薬・作動薬・拮抗薬など(鍵)の探索であり、疾患関連タンパク質の機能制御がその分子基盤である。しかし、この「鍵と鍵穴創薬」が通用しない疾患関連タンパク質については、創薬成功例が少ないのが実情である。例えば難病である神経変性疾患は、アミロイドとタウ(アルツハイマー病)、シヌクレイン(パーキンソン病)、変異ハンチンチン(ハンチントン病)、変異SOD1(筋萎縮性側索硬化症: ALS)、変異アタキシン3と変異アタキシン7(脊髄小脳失調症)、変異アトロフィン1(歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症)などが、疾患の発症に関与していることが示唆されている。これら神経変性タンパク質の多くは、タンパク質本来の機能が未知である。そして、これら神経変性タンパク質は、シートを多く含む構造に変性し易く、この折り畳み不全構造が容易に凝集し、神経細胞に対して高い毒性を示す可溶性オリゴマーを経て、最終的には不溶性封入体を生じる。タンパク質本来の機能ではなく、凝集体が神経毒性を示すメカニズムが、神経変性疾患の原因タンパク質に鍵と鍵穴創薬を適用しにくい一因とされる。一方抗体医薬は、「鍵穴」が存在しない細胞外の疾患関連タンパク質を医薬標的にできることから、新しい創薬技術として注目を浴びている。抗体医薬の総売上高は年々増加しているものの、比較的高価なことから、医療費高騰の一因とされる。このことから、新しい低分子創薬技術の開発は、アンメットメディカルニーズや医療費高騰を解決する方策として、チャレンジングであるが重要な学術的課題である。細胞内タンパク質は、600種類存在するユビキチンリガーゼによって特異的に認識され、ユビキチンが連続的に付加され、プロテアソームによって分解される。標的タンパク質分解薬 PROTACs (proteolysis targeting chimeras) は、標的タンパク質リガンドとユビキチンリガゼリガンドを、リンカーを介して連結させた分子であり、標的タンパク質とユビキチンリガゼを強制的に近接させることにより、標的タンパク質のユビキチン化・プロテアソーム分解を誘導する(図1a)。申請者らは、神経変性疾患診断薬(凝集タンパク質の構造的特徴である連続するシートに特異的に結合するプローブ)とユビキチンリガゼリガンドを連結させた低分子 PROTAC が、細胞評価系にてハンチントン病原因タンパク質と、その可溶性凝集体量をプロテアソーム依存的に減少させることを報告し(図1b、*Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 11530)これが難病である神経変性疾患に対する新しい創薬手法になる可能性を期待している。

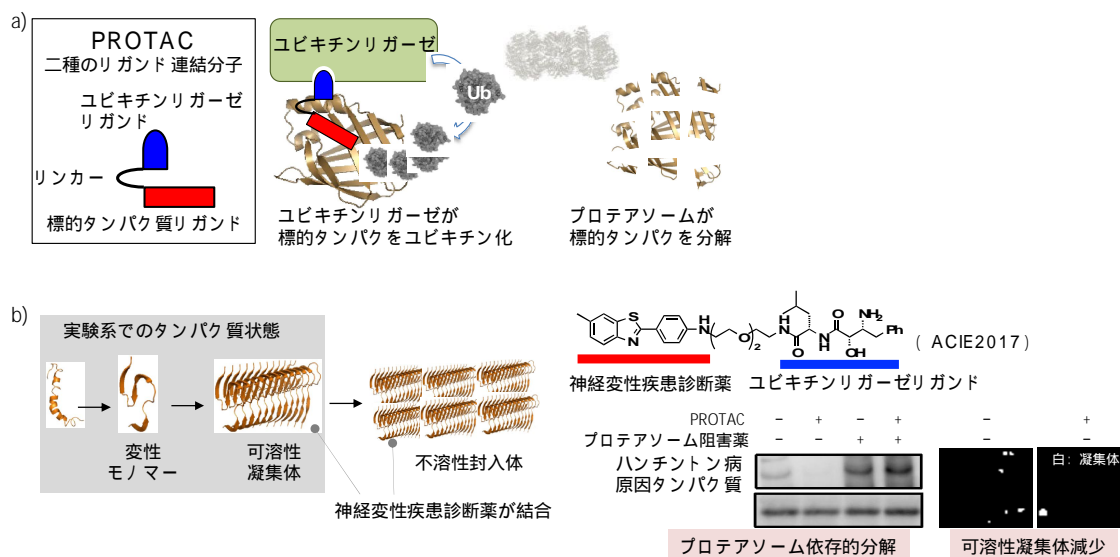


図1 (a) PROTAC の作用機序、(b) 申請者らが開発した神経変性タンパク質を分解する PROTAC

2. 研究の目的

本研究では、疾患関連タンパク質のリガンドとタグ(もしくはタグ化誘導分子)を連結させたハイブリッド分子を創製し、この連結分子が疾患関連タンパク質の「タグ化」を誘導し、疾患関連タンパク質を人工的に制御することを研究目的とする。すなわち、疾患原因タンパク質のタグ化を誘導することを分子基盤とする方法を開発し、疾患関連タンパク質の機能を制御する「鍵と鍵穴創薬」とは異なる新しい創薬技術を提案することを目指した。

具体的には、以下の計画を立てた。1) 神経変性タンパク質に対して特異的にユビキチンタグを付与する分子 PROTAC 研究の展開、すなわちハンチントン病原因タンパク質以外への適用と、脳内移行性の獲得を目指した疎水性タグ連結分子の創製を目指した。2) 細胞内タンパク質の分解経路であるオートファジーを誘導する分子や、膜タンパク質・分泌タンパク質の存在量を減少

させる分子を創製し、ユビキチン-プロテアソーム系以外の方法で標的タンパク質を分解する創薬技術を開発する。標的タンパク質リガンドとキナーゼ活性化薬を連結した低分子が、標的タンパク質を特異的にリン酸化することを示し、標的タンパク質の人工リン酸化を低分子創薬技術として提案する。3) アミノ酸残基特異的にタグを共有結合させる生体直交型反応を開発し、これを利用した創薬技術を開発する。

3. 研究の方法

(1) 申請者が創製したハンチントン病の原因タンパク質を分解する PROTAC (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 11530) は、連続するシートに特異的に結合する神経変性疾患診断薬を凝集タンパク質に対するリガンドとして用いている。このことから、ハンチントン病以外の神経変性疾患の原因タンパク質にも本 PROTAC は結合し、それらを分解できることを期待した。そこで、各種の神経変性疾患原因タンパク質を発現する細胞に PROTAC を処理し、神経変性タンパク質の分解活性を評価することを計画した。一方、神経変性疾患の原因タンパク質を分解する PROTAC を医薬応用するためには、PROTAC の脳内移行性が必要になる。そこで、脳内移行性を有する化合物に重要な物理化学的性質(分子量、LogP, polar surface area (極性表面積)、水素結合の受容体数・供与体数など)を指標にしながら類縁体を設計・合成し、脳内移行性を示す PROTAC を創製することを計画した。具体的な分子設計として、「疎水性タグ」連結分子の利用を着想した。疎水性タグ連結分子は、アダマンチル基などの疎水性部分構造と標的タンパク質リガンドを、リンカーを介して連結した分子である。疎水性タグ連結分子は、標的タンパク質に結合して疎水性タグをタンパク質表面に担持する。この疎水性タグを細胞に内在する分子シャペロンが認識し、細胞内に備わっているタンパク質品質管理機構を介して、標的タンパク質がプロテアソーム分解される例が知られている (*Crews et al, Nat. Chem. Biol.* 2011, 7, 538)。ユビキチンリガーゼリガンドと疎水性タグを比較すると、疎水性タグは分子量が小さく、水素結合受容体数・供与体数や PSA も減少できるなど、脳内移行性に重要な物理化学的性質を改善することが可能である。

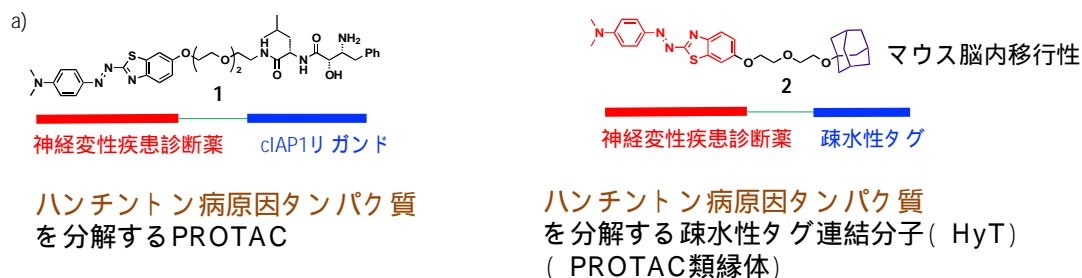
(2) オートファジーを誘導することが知られているタグと、標的タンパク質に対する低分子リガンドを連結した分子が、オートファジーを誘導するとの仮説のもと、オートファジー誘導分子を設計・合成することを計画した。次にこの活性評価に関して、合成した連結分子を生細胞に処理し、標的タンパク質の存在量をウェスタンブロットなどで確認することを計画した。所望の活性が認められた場合、オートファジータグや標的タンパク質リガンドの単独処理・併用処理、またプロテアソーム阻害薬やオートファジー阻害薬の併用処理などによって減少活性のメカニズムを確認することを計画した。

分泌タンパク質や膜タンパク質の分解を誘導する分子の創製を目指す。具体的には、これらの生合成・品質管理機構に関与するタグと標的タンパク質リガンドを連結した分子が、分泌タンパク質や膜タンパク質の存在量もしくは局在 (cellular location) を変更できるとの仮説のもと、連結分子を設計・合成することを計画した。この活性評価に関してはオートファジー誘導分子と同様に、合成した連結分子を生細胞に処理し、標的タンパク質の存在量をウェスタンブロットなどで確認することを計画した。

(3) アミノ酸残基特異的にタグを導入する生体直交型反応の開発を、共同研究により遂行した。すなわち、チロシン残基選択的にウラゾールを付加させる生体直交型反応を開発する過程で、ヒスチジンに選択的にウラゾールが付加する反応を共同研究者が発見した。そこで、この反応の一般性やメカニズムを解析して、ヒスチジン残基選択的な生体直交型反応を開発することを計画した。次に、開発したヒスチジン特異的にタグを導入する生体直交型反応を利用し、神経変性疾患に対する新しい創薬手法の開発を目指した。

4. 研究成果

(1) ユビキチンタグを標的タンパク質に付与する低分子 PROTAC が、神経変性疾患の原因タンパク質である変異アタキシン 3、変異アタキシン 7 (どちらも脊髄小脳失調症原因タンパク質)、変異アトロフィン 1 (歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症原因タンパク質) をそれぞれ、生細胞を用いた評価系において減少できることを示した (*Bioorg. Med. Chem.* 2020, 28, 115175)。更に PROTAC の脳内移行性向上を目指して、上記 PROTAC をリード化合物に設定し、その構造展開を実施した。その結果、リード化合物である PROTAC のユビキチンリガーゼリガンド部分構造であるベスタチン (cellular inhibitor of apoptosis protein; ciAP1 のリガンド) を疎水性タグの一種であるアダマンチル基に置換し、かつエチレングリコールリンカーを短くした疎水性タグ連結分子は、リード化合物である PROTAC と比較して、脳内移行性に重要な物理化学的性質を改善した。具体的には、分子量を低減し、かつ水素結合の受容体数・供与体数、PSA を減少させた。この疎水性タグ連結分子は、リード化合物である PROTAC と同等のハンチントン病原因タンパク質分解活性を有し、またハンチントン病原因タンパク質の凝集体を減少させること、更にマウス静脈投与において脳内移行性を示すことを見出した (*ACS Med. Chem. Lett.* 2022, 13, 396)。また、変異 SOD1 と シヌクレインを分解する PROTAC をそれぞれ創製すべく、11 種の連結化合物を設計・合成した。また、神経変性疾患原因タンパク質を標的とした PROTAC などのタンパク質分解薬に関するこれまでの成果を総説としてまとめた (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60,



b)

Compound	MW (molecular weight)	HBDs (# of hydrogen bond donors)	HBA (# of hydrogen bond acceptors)	Log D	PSA (polar surface area, ²)	Mice Kp, brain
for oral drug	≤500	≤5	≤10	≤5	≤140	-
for CNS drug	<500	<3		2-5	<90	-
PROTAC 1	720	4	11	5.0	172.5	ND
HyT 2	521	0	7	5.9	68.0	4.89

図 2 (a)脳内移行性を示す疎水性タグ連結分子 (PROTAC 類縁体) の創製、(b)リード化合物の PROTAC と疎水性タグ連結分子の脳内移行性に重要な物理化学的性質と脳内移行性

(2) オートファジータグと標的タンパク質リガンドを連結させた分子が、オートファジーを人工的に誘導するとの仮説のもと、オートファジー誘導分子を設計・合成した。合成した連結分子を生細胞に処理したところ、標的タンパク質の存在量がオートファジー依存的に減少する結果が得られ、本結果を学会発表した。

分泌タンパク質や膜タンパク質の生合成・品質管理機構に関するタグと標的タンパク質リガンドを連結させた分子が、分泌タンパク質や膜タンパク質の存在量もしくは局在を変更できるとの仮説のもと、複数の連結分子を設計・合成した。

(3) タンパク質に対して選択的・部位特異的にタグを共有結合させる反応を共同研究し、一重項酸素を用いてヒスチジン残基選択的にラベル化する反応を見出した (*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7726)。この応用として、神経変性タンパク質を特異的にタグ化する創薬手法の開発を模索している。別の生体直交型反応を用いた神経変性タンパク質のタグ化に成功し、本成果を学会発表した。

上記研究成果が得られたものの、当初計画していたリン酸化の人工誘導、またオートファジー誘導の研究計画について、他グループから類似コンセプトの報告 (*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14052, *Mol. Cell* **2019**, *76*, 797) がなされ、また研究室を主催する立場になったことから、計画を再考する必要性が生じた。これらの理由から計画を再考し、基盤研究 (A) に最終年度前年度応募し、採択された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hirai Keigo, Yamashita Hiroko, Tomoshige Shusuke, Mishima Yugo, Niwa Tatsuya, Ohgane Kenji, Ishii Mayumi, Kanamitsu Kayoko, Ikemi Yui, Nakagawa Shinsaku, Taguchi Hideki, Sato Shinichi, Hashimoto Yuichi, Ishikawa Minoru	4. 巻 13
2. 論文標題 Conversion of a PROTAC Mutant Huntingtin Degradator into Small-Molecule Hydrophobic Tags Focusing on Drug-like Properties	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 396 ~ 402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.1c00500	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 Nakane Keita, Niwa Tatsuya, Tsushima Michihiko, Tomoshige Shusuke, Taguchi Hideki, Nakamura Hiroyuki, Ishikawa Minoru, Sato Shinichi	4. 巻 8
2. 論文標題 BODIPY Catalyzes Proximity Dependent Histidine Labelling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemCatChem	6. 最初と最後の頁 e202200077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cctc.202200077	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 石川 稔	4. 巻 57
2. 論文標題 医薬リード化合物の体内動態改善法	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 620 ~ 624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.57.7_620	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 Obara Satsuki, Nakane Keita, Fujimura Chizu, Tomoshige Shusuke, Ishikawa Minoru, Sato Shinichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Functionalization of Human Serum Albumin by Tyrosine Click	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8676 ~ 8676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168676	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 Morimoto Junki, Miyamoto Kazunori, Ichikawa Yuki, Uchiyama Masanobu, Makishima Makoto, Hashimoto Yuichi, Ishikawa Minoru	4. 巻 11
2. 論文標題 Improvement in aqueous solubility of achiral symmetric cyclofenil by modification to a chiral asymmetric analog	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92028-y	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 Nakane Keita, Sato Shinichi, Niwa Tatsuya, Tsushima Michihiko, Tomoshige Shusuke, Taguchi Hideki, Ishikawa Minoru, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 143
2. 論文標題 Proximity Histidine Labeling by Umpolung Strategy Using Singlet Oxygen	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 7726 ~ 7731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c01626	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, Ishikawa Minoru	4. 巻 41
2. 論文標題 In vivo synthetic chemistry of proteolysis targeting chimeras (PROTACs)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116221 ~ 116221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116221	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, Ishikawa Minoru	4. 巻 60
2. 論文標題 PROTACs and Other Chemical Protein Degradation Technologies for the Treatment of Neurodegenerative Disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 3346 ~ 3354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202004746	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 Ichikawa Yuki, Hiramatsu Michiaki, Mita Yusuke, Makishima Makoto, Matsumoto Yotaro, Masumoto Yui, Muranaka Atsuya, Uchiyama Masanobu, Hashimoto Yuichi, Ishikawa Minoru	4. 巻 19
2. 論文標題 meta-Non-flat substituents: a novel molecular design to improve aqueous solubility in small molecule drug discovery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 446 ~ 456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ob02083d	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, Karaki Fumika, Yoshioka Hiromasa, Noguchi-Yachide Tomomi, Ishikawa Minoru, Dodo Kosuke, Hashimoto Yuichi, Sodeoka Mikiko, Ohgane Kenji	4. 巻 15
2. 論文標題 Image-based screen capturing misfolding status of Niemann-Pick type C1 identifies potential candidates for chaperone drugs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0243746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0243746	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 友重秀介、石川稔	4. 巻 38
2. 論文標題 神経変性疾患治療に向けたタンパク質分解アプローチ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2326-2330
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 石川稔	4. 巻 35
2. 論文標題 疾患原因タンパク質の寿命を短縮する分子の創製と医薬応用への課題	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 229-239
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 Ishikawa Minoru, Tomoshige Shusuke, Demizu Yosuke, Naito Mikihiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Selective Degradation of Target Proteins by Chimeric Small-Molecular Drugs, PROTACs and SNIPERS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph13040074	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 石川稔、橋本祐一	4. 巻 78
2. 論文標題 生細胞内の疾患関連タンパク質を減少させる低分子創薬手法の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 402-413
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 友重秀介、石川稔	4. 巻 75
2. 論文標題 標的タンパク質分解薬の動向—PROTACsの先を見据えて	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊化学	6. 最初と最後の頁 70-71
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 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 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 Yuko Nishiyama, Shuichi Mori, Makoto Makishima, Shinya Fujii, Hiroyuki Kagechika, Yuichi Hashimoto, Minoru Ishikawa	4. 巻 9
2. 論文標題 Novel non-steroidal 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/acsmchemlett.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 Yuko Nishiyama, Shinya Fujii, Makoto Makishima, Yuichi Hashimoto, Minoru Ishikawa	4. 巻 19
2. 論文標題 Efficient lead finding, activity enhancement and preliminary selectivity control of nuclear receptor ligands bearing a phenanthridinone skeleton	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19072090	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 -

〔学会発表〕 計49件(うち招待講演 22件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 疾患関連タンパク質を分解誘導する低分子
3. 学会等名 令和3年度第四回東名産学官・医連携研究会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Minoru Ishikawa
2. 発表標題 Chemical biology of bioactive molecules
3. 学会等名 International Symposium for Interface Oral Health Science 2022(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 凝集性タンパク質を分解するストラテジー
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会 オンラインシンポジウム新しいケミカルバイオロジー手法の開発と神経変性疾患への展開 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 神経変性疾患の原因タンパク質分解薬の創製
3. 学会等名 CBI学会 第424回研究講演会「プロテインノックダウン法による創薬パラダイムシフト」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keigo Hirai, Hiroko Yamashita, Shusuke Tomoshige, Yugo Mishima, Kenji Ohgane, Shinichi Sato, Yuichi Hashimoto, Minoru Ishikawa
2. 発表標題 Conversion of A PROTAC Mutant Huntingtin Degradation into Small-molecule Hydrophobic Tags Focusing on Druglike Properties
3. 学会等名 13th AFMC INTERNATIONAL MEDICINAL CHEMISTRY SYMPOSIUM (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keita Nakane, Tatsuya Niwa, Michihiko Tsushima, Hideki Taguchi, Shusuke Tomoshige, Hiroyuki Nakamura, Minoru Ishikawa, Shinichi Sato
2. 発表標題 Development of proximity labeling via histidine oxidation by singlet oxygen and Fc-selective functionalization of antibody
3. 学会等名 The 10th Annual Conference of The International Chemical Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakane Keita, Sato Shinichi, Tsushima Michihiko, Niwa Tatsuya, Taguchi Hideki, Ishikawa Minoru, Nakamura Hiroyuki
2. 発表標題 Fc region-selective antibody labeling using ruthenium photocatalyst-functionalized affinity beads
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinichi Sato, Keita Nakane, Masaki Matsumura, Minoru Ishikawa, Hiroshi Ueda, Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Site-selective antibody fluorescent labeling using single-electron transfer reaction
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平井景梧, 山下博子, 友重秀介, 三島祐悟, 佐藤伸一, 橋本祐一, 石川稔
2. 発表標題 脳移行性改善を指向したPROTACから疎水性タグへの構造展開
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 小原紗月, 中根啓太, 藤村千鶴, 友重秀介, 石川稔, 佐藤伸一
2. 発表標題 チロシン残基修飾法によるヒト血清アルブミンの機能化
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 神保大地, 友重秀介, 佐藤伸一, 花岡健二郎, 石川稔
2. 発表標題 水溶性向上による実用的な蛍光プローブの開発
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 樋口凜, 中根啓太, 友重秀介, 佐藤伸一, 石川稔
2. 発表標題 グリコシル化を基盤とした凝集タンパク質可溶化法の開発
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 中根啓太, 宮野翔伍, 友重秀介, 石川稔, 佐藤伸一
2. 発表標題 酸化酵素 laccase を用いた高効率チロシン残基特異的修飾
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 中根啓太, 宮野翔伍, 友重秀介, 石川稔, 佐藤伸一
2. 発表標題 酸化酵素 laccase を用いた高効率チロシン残基特異的修飾
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平井 景梧、山下 博子、友重 秀介、三島 祐悟、佐藤 伸一、橋本 祐一、石川 稔
2. 発表標題 疎水性タグ化合物による神経変性疾患関連タンパク質の分解誘導
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤伸一、中根啓太、丹羽達也、對馬理彦、田口英樹、友重秀介、中村浩之、石川稔
2. 発表標題 一重項酸素を活用したヒスチジン残基化学修飾
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中根啓太、宮野翔伍、友重秀介、石川稔、佐藤伸一
2. 発表標題 酸化酵素 laccase を用いた高効率チロシン残基特異的修飾
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中根啓太、丹羽達也、對馬理彦、田口英樹、友重秀介、中村浩之、石川稔、佐藤伸一
2. 発表標題 一重項酸素を駆使したヒスチジン残基近接標識法
3. 学会等名 第53回若手ペプチド夏の勉強会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中根啓太、宮野翔伍、友重秀介、石川稔、佐藤伸一
2. 発表標題 酸化酵素を用いた高効率チロシン残基修飾反応
3. 学会等名 生体機能関連化学部会 若手の会 第32回 サマースクール
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中根啓太、丹羽達也、對馬理彦、田口英樹、友重秀介、中村浩之、石川稔、佐藤伸一
2. 発表標題 一重項酸素を活用したヒスチジン残基近接標識法の開発
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 川崎湧至、杉山実紅、佐藤伸一、石川稔、友重秀介
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼCRLSkp2を利用したハンチントン病原因タンパク質分解誘導薬の開発
3. 学会等名 第32回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川稔
2. 発表標題 細胞内で標的タンパク質を減少させる機能性分子
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会シンポジウム 薬学における生命指向型化学（機能性分子を基軸とした生命現象の可視化・解明）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 分子間相互作用低下による生物活性物質の水溶性向上策
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会シンポジウム 薬学領域に貢献するメディシナルケミストリー最前線（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 標的タンパク質を分解誘導するケミカルバイオロジー手法
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 シンポジウム「化学で攻める新しい創薬のカタチ」（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮野翔伍、友重秀介、石川稔、佐藤 伸一
2. 発表標題 新規修飾剤開発によるチロシン残基選択的修飾
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平井景梧、山下博子、友重秀介、佐藤伸一、橋本祐、石川稔
2. 発表標題 疎水性タグ法による凝集性タンパク質のケミカルノックダウン
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 中根啓太、丹羽達也、對馬理彦、田口英樹、友重秀介、中村浩之、石川稔、佐藤伸一
2. 発表標題 80. Ru錯体担持アフィニティービーズを用いた抗体のFc領域選択的ヒスチジン残基修飾法の開発
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 石川稔
2. 発表標題 低分子創薬の守備範囲を広げる有機化学的戦略：標的タンパク質のケミカルノックダウンと、水溶性を向上させる分子設計
3. 学会等名 東京理科大学理工学部生物有機化学特別セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川稔
2. 発表標題 低分子によるタンパク質ノックダウン
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川稔
2. 発表標題 Degradation of target proteins by small molecules
3. 学会等名 17th Annual Congress of International Drug Discovery Science & Technology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 細胞内の標的タンパク質の寿命を短縮する低分子
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 ワルなタンパク質をぶっ壊す小柄な薬
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 細胞内の疾患関連タンパク質を減少させる有機化学的手法
3. 学会等名 2019年度 後期 (秋季) 有機合成化学講習会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 疾患関連タンパク質のケミカルノックダウンと神経変性疾患への展開
3. 学会等名 大正製薬株式会社講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 細胞内の標的タンパク質を減少させる低分子
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Minoru Ishikawa
2. 発表標題 Selective degradation of target proteins by small molecules
3. 学会等名 The Third A3 Roundtable Meeting on Chemical Probe Research Hub (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 低分子創薬のフィールドを広げる手法開発：タンパク質分解誘導薬と水溶性向上策
3. 学会等名 新適塾「未来創薬への誘い」第42回 (招待講演)
4. 発表年 2018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 ポリグルタミン病原因タンパク質を分解誘導する低分子の創製
3. 学会等名 第113回有機合成シンポジウム2018年【春】
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 淳基、市川 裕樹、榎島 誠、橋本 祐一、石川 稔
2. 発表標題 分子構造を幾何学的非対称とする化学修飾を用いた低分子の水溶性向上策
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第13回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 低分子創薬の守備範囲を広げる戦略：標的タンパク質のケミカルノックダウンと、水溶性を向上させる分子設計
3. 学会等名 名古屋大学大学院創薬科学研究科主催 第79回創薬科学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口卓男、千葉幸介、浅沼三和子、岡田佳那、石川稔、橋本祐一、どど孝介、袖岡幹子、小比賀聡
2. 発表標題 小さな発蛍光性反応基を用いるアフィニティーラベル化法の開発
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 疾患関連タンパク質の寿命を縮める低分子
3. 学会等名 物質生命化学科 第7回生命化学セミナー 熊本大学工学部（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 薬らしい物性を指向した核内受容体リガンドの創製研究
3. 学会等名 日本レチノイド研究会第29回学術集会 若手シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 淳基、宮本 和範、市川 裕樹、内山 真伸、横島 誠、橋本 祐一、石川 稔
2. 発表標題 対称分子構造を非対称構造とする化学修飾を用いた核内受容体リガンドの水溶性向上策
3. 学会等名 日本レチノイド研究会第29回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 稔
2. 発表標題 標的タンパク質のケミカルロックダウン
3. 学会等名 大塚創薬化学シンポジウム2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 淳基、宮本 和範、市川 裕樹、内山 真伸、横島 誠、橋本 祐一、石川 稔
2. 発表標題 対称分子構造を非対称構造とする化学修飾を用いた低分子化合物の水溶性向上策
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、槇島 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 石川 稔
2. 発表標題 低分子創薬の守備範囲を拡げる戦略：標的タンパク質のケミカルノックダウンと、水溶性を向上させる分子設計
3. 学会等名 第23回神戸ポートアイランド創薬フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東北大学大学院生命科学研究科活性分子動態分野ホームページ https://www.agri.tohoku.ac.jp/ishikawa-lab/index.html</p>
--

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