

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：13201
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2021～2023
課題番号：21K06451
研究課題名(和文) 変異酵素の構造安定化に基づく機能性シャペロン化合物の創製とポンペ病治療への応用

研究課題名(英文) Design of functional chaperone compounds based on structural stabilisation of mutant enzymes and their application in the treatment of Pompe disease

研究代表者
加藤 敦 (Kato, Atsushi)
富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授

研究者番号：60303236
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)：1-Deoxynojirimycin (DNJ)のC5位に分岐型アルキル基を導入する新たな誘導体化デザイン戦略を見いだすことに成功した。中でも5-C-heptyl-DNJは、現在、Phase IIに入っているDNJよりも13倍強力なGAA親和性を示すことが明らかになった。更にポンペ病の原因酵素であるGAAの活性中心近傍に、これまで知られていなかった疎水性ポケットが存在することを発見し、このポケットに収容されるよう芳香環を配置することで、GAAとの結合安定が飛躍的に向上明らかになった。今後、糖認識部位以外に今回見いだした脂溶性ポケットを標的とする化合物デザインが展開されることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポンペ病はGAAの活性低下に起因する疾患であり、厚生労働省難治性疾患等政策研究事業対象の稀少疾患に指定されている。従来用いられてきた酵素補充療法は、抗体の産生や副作用の問題など克服すべき点が多くあった。本研究課題を通して既存のDNJに代わる新たな化合物デザインの提案に成功した。本化合物群とrhGAAの併用投与は、rhGAAに強く結合することで酵素の安定性と成熟度を高め、その結果、酵素の輸送効率を飛躍的に向上させ、より低用量で酵素補充療法が実施可能になることが期待される。更に、本成果は既存のDNJによるシャペロン療法が無効な変異を有するポンペ病患者にも新たな治療薬開発の指針を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：This study provides the first example of a strategy to design a high affinity ligand toward lysosomal acid α -glucosidase (GAA) focusing on alkyl branches on 1-deoxynojirimycin (DNJ); 5-C-Heptyl-DNJ produced a nanomolar affinity for the GAA, with a K_i value of 0.0047 μ M, which is 13-fold more potent than DNJ. The protein thermal shift assay revealed that 10 μ M 5-C-heptyl-DNJ increased the midpoint of protein denaturation temperature (T_m) to 73.6 $^{\circ}$ C from 58.6 $^{\circ}$ C in the absence of the ligand, significantly improving the thermal stability of rhGAA. Furthermore, 5-C-heptyl-DNJ dose-dependency increased intracellular GAA activities in Pompe patient's fibroblasts with the M519V mutation. The introduction of C5 alkyl branches on DNJ provides a new molecular strategy for pharmacological chaperone therapy for Pompe disease which may lead to the development of higher affinity and practically useful chaperones.

研究分野：糖質生化学

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 ポンペ病 シャペロン療法 酵素補充療法

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)ポンペ病は、リソソーム酸性 α -グルコシダーゼ (GAA; EC 3.2.1.20) をコードする GAA 遺伝子の変異によって発症する。GAA は、グリコーゲンの α -グリコシド結合を切断してグルコースを放出する役割を担う保持性のエキソグルコシダーゼである。GAA をコードする遺伝子は染色体 17q25.2-q25.3 に存在し、19 のコーディングエキソンを含んでいる。現在までに、250 以上の異なる点突然変異が GAA 遺伝子内で同定されている。ポンペ病の発症率は、アフリカの集団とアフリカ系アメリカ人で 14,000 分の 1、ヨーロッパでは 238,000 分の 1 と報告されている。近年、新生児スクリーニング (NBS) による遺伝子検査の結果が報告され、ポンペ病に関連する遺伝子変異の発生率は 1 : 17,000 と推定されている。これらの GAA 遺伝子の変異は、ミスフォールディングを引き起こし、その結果、酵素の安定性が低下し、小胞体品質管理システムに認識され、最終的にユビキチン化を伴う小胞体関連分解 (ERAD) で分解される。この酵素が欠損すると、多くの組織でグリコーゲンのリソソーム蓄積を引き起こすが、筋線維と心筋細胞が最も深刻な影響を受ける。

(2)これまでのところ、遺伝子組換えヒト GAA 酵素 (rhGAA) を用いた酵素補充療法 (ERT) は、ポンペ病に対して承認された唯一の治療法である。治療効果の観点から、ERT は小児ポンペ患者の心病態を改善し、人工呼吸の必要性を遅らせることが示されている。しかし、rhGAA 酵素の細胞内安定性は必ずしも高くはなく、プロテアソームなどによる分解の危険性がある。したがって、実際にリソソームに移行する酵素の量は限られていることが多い。さらに、高用量の酵素製剤は、注入された製剤に対する望ましくない免疫反応を引き起こす。

(3)ファーマコロジカル・シャペロン療法は、可逆的競合阻害剤が、変異型酵素の活性部位を占有することによって小胞体における本来のフォールディング状態を安定化させ、正しいフォールディングを促進し、それによって成熟過程とタンパク質の最終的な細胞内脱離への輸送を促進するテンプレートとして働くという概念に基づいている。シャペロン化合物は一般に、高い生物学的利用能を有し、血液脳関門 (BBB) を通過し、経口投与が可能であるという利点がある。その中で、D-グルコピラノースのアナログである 1-deoxynojirimycin (DNJ、AT2220、duvoglustat) は、GAA に対して高い親和性を有する。DNJ はすでに臨床試験中であり、第 I 相試験で安全性と忍容性が証明されたが、成人のポンペ患者を対象に行われた第 II 相試験は、2 人の患者が薬剤の過剰摂取により重篤な有害事象を経験したため中断された。

(4) 近年、酵素補充療法とシャペロン併用療法の有用性が確立されつつある。以前の研究では、*N*-butyl-deoxynojirimycin (miglustat) が外因性 rhGAA の安定性と取り込みを改善し、その結果、相乗的に治療効果が高まったことが示唆されている。したがって、ファーマコロジカル・シャペロン化合物は、患者の変異型酵素そのものを安定化させるだけでなく、使用する酵素製剤の量を減らし、抗体産生リスクを軽減することができるかと期待される。現在、これら併用療法に使用される新たなシャペロン化合物の開発が強く求められている。

2. 研究の目的

(1) ファブリー病に対する変異酵素安定化剤として Galafold™ (migalastat) が上市され、ファーマコロジカル・シャペロン療法がリソソーム病に対する有効な治療法である事が実証された。その一方で、本研究で着目するポンペ病に対して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。本研究課題では、ポンペ病の治療に最適なイミノ糖のデザインを行う上で、高親和性および酵素安定性を生み出すために必要な条件の探索を目的とした。

(2) ポンペ病に対するファーマコロジカル・シャペロン化合物の候補として 1-deoxynojirimycin (DNJ、AT2220、duvoglustat) が臨床試験に入っているが、その効果は十分であるとは言えない。本研究課題では、GAA を用いた酵素安定化試験および患者由来 M519V 変異細胞を用いた酵素活性の上昇を測定することにより、候補化合物の有用性や実用性を検証する。

3. 研究の方法

(1) 一連の 5-C-alkyl 化 DNJ 誘導体の設計と生物学的評価を実施した。rhGAA の安定性とポンペ病患者の線維芽細胞への取り込みに対する有用性を評価した。5-C-heptyl-DNJ と GAA との分子

ドッキング特性を DNJ および *N*-alkyl-DNJ と比較した。

(2) グルコースとの相同性が低いピロリジン型イミノ糖を選択し、DAB と LAB の両エナンチオマーに対して *N*-置換誘導体をそれぞれ合成し、各種グリコシダーゼに対する阻害スペクトルの変化を観察した。さらに、分子ドッキング解析と分子動力学 (MD) シミュレーションを行い、最適化された DAB のフェニルブチル誘導体のリソソーム酸性 α -グルコシダーゼ (GAA) へのドッキング配置を予測し、ポンペ線維芽細胞に対するファーマコロジカル・シャペロン効果を検討した。

4. 研究成果

(1) DNJ を酵素安定剤として利用するための効果的な誘導体化法を提案することを目的として研究を行い、以下の特徴を明らかにした：(a) DNJ の一般的な誘導体手法である *N*-アルキル化の場合、*N*-アルキル鎖の長さによって速度定数は変化せず、その親和性は DNJ よりも弱かった。(b) 対照的に、DNJ に C5 アルキル分枝を導入すると、GAA に対する親和性が著しく変化した。(c) DNJ よりも強い親和性を得るためには、butyl よりも長いアルキル鎖が必要である。(d) 5-*C*-heptyl-DNJ は GAA に対して最も強い親和性を示し、 K_i 値は $0.0047 \mu\text{M}$ を示し、DNJ に対して 13 倍強い阻害を示すことを発見した。(e) 5-*C*-heptyl-DNJ と *N*-heptyl-DNJ のアルキル鎖は、Trp481 と Phe525 を境にして左右に異なる窪みに収納された。(f) 5-*C*-heptyl 鎖は、Trp376、Leu405、Val480、Trp481、Phe525 および Phe649 によって形成される疎水性分子表面に配向しており、*N*-heptyl-DNJ よりも有利な疎水性相互作用の恩恵を受けていた。(g) 5-*C*-heptyl-DNJ と rhGAA の共投与は、rhGAA 単独と比較して T_m 値を 15.0 上昇させ、この効果は DNJ のそれよりも 3.4 高かった。(h) 5-*C*-heptyl-DNJ は、M519V 変異を持つポンペ患者の線維芽細胞において、細胞内 GAA 活性を用量依存的に増加させた。このように、5-*C*-heptyl-DNJ は酵素補充療法における rhGAA の安定性と細胞内変異酵素活性の両方を増加させることが期待され、ポンペ病の治療に有用な治療選択肢を提供する可能性がある。本研究成果は、*J. Med. Chem.* 65(3) 2329-2341, 2022 に掲載され、その実用性等が高く評価されている。

(2) 希少糖型イミノ糖である *L*-ido-DNJ を用いて、ピペリジン型イミノ糖の C5 位に分岐した炭素鎖を導入することが、グリコシダーゼに対する親和性に及ぼす影響を検討することを目的として研究を行い、以下の特徴を明らかにした：(a) *L*-ido-DNJ に C5 アルキル分枝を導入すると、GAA に対する親和性が著しく変化した。さらに、アルキル鎖の伸長による親和性の変化の挙動は、DNJ の 5-*C*-アルキル化とは明らかに異なっていた。(b) methyl 基や ethyl 基のような短鎖の導入は、*L*-ido-DNJ と比較して親和性を有意に増加させ、 K_i 値はそれぞれ 0.060 および $0.078 \mu\text{M}$ であった。(c) アルキル鎖の長さは親和性と直線的な正の相関を示さず、親化合物とその 5-*C*-methyl 誘導体との間、および 5-*C*-ethyl 基と 5-*C*-propyl 基との間に、いわゆる「活性クリフ」が存在した。(d) ドッキングシミュレーション解析の結果、5-*C*-alkyl-*L*-ido-DNJ のアルキル鎖は、アルキル鎖の伸長によって異なる 3 つのポケットに収納され、それによって分子配向が変化することがわかった。これらの異なる配向は、分岐アルキル鎖を収容するポケットのサイズと許容性に依存していた。(e) 5-*C*-methyl-*L*-ido-DNJ は、M519V 変異を持つポンペ患者の線維芽細胞において、用量依存的に細胞内 GAA 活性を増加させた。

この結果は、基質と相同性の低い希少糖、特に L 型単糖模倣体に対する新しい効果的な誘導体化法を提供するものである。さらに、5-*C*-methyl-*L*-ido-DNJ は、グルコース類似体 DNJ とは異なるポーズで GAA に結合し、酵素の熱安定性を高め、シャペロン活性を示す。これらの知見から、5-*C*-methyl-*L*-ido-DNJ は、DNJ によるシャペロン療法が無効となる変異を有するポンペ病患者に対する新たな治療候補となり得ることが示された。本研究成果は、*Org. Biomol. Chem.* 20 (36) 7250-7260, 2022 に掲載され、論文の表紙を飾った。

(3) 酵素安定化剤として用いる薬理的シャペロンとしての DAB の効果的な誘導体化法を見出すことを目的として実験を行い、以下の特徴を明らかにした：(a) DAB および LAB の窒素原子上に単純な *n*-アルキル鎖を導入すると、 α -グルコシダーゼ、 β -グルコシダーゼを問わず、試験したすべてのグリコシダーゼに対する阻害作用が明らかに低下した。(b) 対照的に、DAB の窒素原子に末端芳香環を持つ直鎖アルキル鎖を付加すると、GAA に対する活性が向上した。*N*-(4'-phenylalkyl)-DAB のスペーサーの伸長度と GAA に対する阻害力の間には正の相関はみられず、butyl が最適なスペーサー長であった。(c) *N*-butyl-DAB と *N*-(4'-phenylbutyl)-DAB はイオン性相互作用のパターンが明らかに異なっていた。(d) *N*-(4'-phenylbutyl)-DAB の phenyl 環上の *p*-CF₃ 誘導体は GAA に対して最も強力な親和性を示し、 K_i 値は $0.73 \mu\text{M}$ であった。(e) 本化合物の芳香環部分は、Trp376、Trp481、Phe649、Leu650、Leu677、Leu678 によって形成される新規の疎水性ポケットに収容されていた。さらに、フェニル基の *p* 位に付加した CF₃ 基は Leu678 と有利な相互作用を形成した。(f) MD の結果、*N*-(4'-(*p*-trifluoromethylphenyl)butyl)-DAB は GAA の活性部位で安定に強く結合するのに対し、*N*-(4'-phenylbutyl)-DAB は結合ポケットの phenyl 部分がダイナミックに変動するため不安定であった。フェニル基の *p* 位に結合した CF₃ 基がフェニル基の揺らぎ

を効果的に抑制し、GAA と安定な結合形態を形成することを可能にした。(g) *N*-4'-(*p*-trifluoromethylphenyl)butyl-DAB は、M519V 変異を有するポンペ患者の線維芽細胞において、用量依存的に細胞内 GAA 活性を上昇させ、その効果はポンペ病に対する第 II 相臨床試験中の DNJ と同等であった。

これらの研究は、DAB の窒素原子へのフェニルアルキル化によって新しい GAA 選択的化合物を開発することにつながり、疎水性ポケットを標的としたファーマコロジカル・シャペロン作用のメカニズムについてさらなる洞察を与えるものである。本研究成果は、*J. Med. Chem.* 66 (13) 9023-9039, 2023 に掲載され、その応用可能性が高く評価されている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件/うち国際共著 12件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Lu Tian-Tian, Shimadate Yuna, Cheng Bin, Kanekiyo Uta, Kato Atsushi, Wang Jun-Zhe, Li Yi-Xian, Jia Yue-Mei, Fleet George W.J., Yu Chu-Yi	4. 巻 224
2. 論文標題 Synthesis and glycosidase inhibition of 5-C-alkyl-DNJ and 5-C-alkyl-L-ido-DNJ derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 113716 ~ 113716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2021.113716	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 該当する
1. 著者名 Li Yi-Xian, Wang Jun-Zhe, Kato Atsushi, Shimadate Yuna, Kise Maki, Jia Yue-Mei, Fleet George W. J., Yu Chu-Yi	4. 巻 19
2. 論文標題 Stereocomplementary synthesis of casuarine and its 6-epi-, 7-epi-, and 6,7-diepi-stereoisomers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 9410 ~ 9420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D10B01725J	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 該当する
1. 著者名 Wang Jun-Zhe, Cheng Bin, Kato Atsushi, Kise Maki, Shimadate Yuna, Jia Yue-Mei, Li Yi-Xian, Fleet George W.J., Yu Chu-Yi	4. 巻 233
2. 論文標題 Design, synthesis and glycosidase inhibition of C-4 branched LAB and DAB derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 114230 ~ 114230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2022.114230	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 該当する
1. 著者名 Li Yi-Xian, Wang Jun-Zhe, Shimadate Yuna, Kise Maki, Kato Atsushi, Jia Yue-Mei, Fleet George W. J., Yu Chu-Yi	4. 巻 87
2. 論文標題 Diastereoselective synthesis, glycosidase inhibition, and docking study of C-7-fluorinated casuarine and australine derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7291 ~ 7307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c00485	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 該当する

1. 著者名 Wang Jun-Zhe, Shimadate Yuna, Kise Maki, Kato Atsushi, Jia Yue-Mei, Li Yi-Xian, Fleet George W.J., Yu Chu-Yi	4. 巻 238
2. 論文標題 trans, trans-2-C-Aryl-3,4-dihydroxypyrrolidines as potent and selective α -glucosidase inhibitors: Pharmacological chaperones for Gaucher disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 114499 ~ 114499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2022.114499	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 該当する

1. 著者名 Kato Atsushi, Nakagome Izumi, Yoshimura Kosuke, Kanekiyo Uta, Kishida Mana, Shinzawa Kenta, Lu Tian-Tian, Li Yi-Xian, Nash Robert J., Fleet George W. J., Tanaka Nobutada, Yu Chu-Yi	4. 巻 20
2. 論文標題 Introduction of C-alkyl branches to L-imosugars changes their active site binding orientation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 7250 ~ 7260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ob01099b	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 該当する

1. 著者名 Li Yi-Xian, Wang Jun-Zhe, Shimadate Yuna, Kise Maki, Kato Atsushi, Jia Yue-Mei, Fleet George W.J., Yu Chu-Yi	4. 巻 244
2. 論文標題 C-6 fluorinated casuarines as highly potent and selective amyloglucosidase inhibitors: Synthesis and structure-activity relationship study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 114852 ~ 114852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2022.114852	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 該当する

1. 著者名 Kato Atsushi, Nakagome Izumi, Kanekiyo Uta, Lu Tian-Tian, Li Yi-Xian, Yoshimura Kosuke, Kishida Mana, Shinzawa Kenta, Yoshida Tomoki, Tanaka Nobutada, Jia Yue-Mei, Nash Robert J., Fleet George W. J., Yu Chu-Yi	4. 巻 65
2. 論文標題 5-C-Branched deoxynojirimycin: Strategy for designing a 1-deoxynojirimycin-based pharmacological chaperone with a nanomolar affinity for Pompe disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 2329 ~ 2341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c01673	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 該当する

1. 著者名 Zi Dong, Song Ying-Ying, Lu Tian-Tian, Kise Maki, Kato Atsushi, Wang Jun-Zhe, Jia Yue-Mei, Li Yi-Xian, Fleet George W.J., Yu Chu-Yi	4. 巻 247
2. 論文標題 Nanomolar α -glucosidase and β -galactosidase inhibition by enantiomeric α -1-C-alkyl-1,4-dideoxy-1,4-imino-arabinitol derivatives	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115056 ~ 115056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2022.115056	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 該当する

1. 著者名 Zi Dong, Shimadate Yuna, Wang Jun-Zhe, Kato Atsushi, Li Yi-Xian, Jia Yue-Mei, Fleet George W. J., Yu Chu-Yi	4. 巻 21
2. 論文標題 Design, synthesis and glycosidase inhibition of DAB derivatives with C-4 peptide and dipeptide branches	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2729 ~ 2741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d3ob00097d	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 該当する

1. 著者名 Yang Lin-Feng, Zhang Ming, Shimadate Yuna, Kato Atsushi, Hou Tian-Yang Liu, Li Yi-Xian, Jia Yue-Mei, Fleet George W. J., Yu Chu-Yi	4. 巻 21
2. 論文標題 Design and synthesis of iso-allo-DNJ and L-isoDALDP derivatives: pursuit of potent and selective inhibitors of α -glucosidase	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 3453 ~ 3464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d3ob00404j	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 該当する

1. 著者名 Kato Atsushi, Nakagome Izumi, Kise Maki, Yoshimura Kousuke, Tanaka Nobutada, Nash Robert J., Fleet George W. J., Kobayashi Yota, Ikeda Hayato, Okada Takuya, Toyooka Naoki	4. 巻 66
2. 論文標題 Design and pharmacological chaperone effects of N-(4-phenylbutyl)-DAB derivatives targeting the lipophilic pocket of lysosomal acid α -glucosidase	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 9023 ~ 9039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.3c00637	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 該当する

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 加藤 敦、中込 泉、畑 瑞希、吉村 洸亮、名取 良浩、吉村 祐一、広野 修一
2. 発表標題 イミノ糖を基盤とした酸性 α -グルコシダーゼに対する選択的阻害剤のデザイン研究
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤 敦、中込 泉、兼清 歌、吉村 洸亮、岸田 真奈、新澤 健太、吉田 智喜、田中 信忠
2. 発表標題 5-C-分岐型デオキシノジリマイシンを基盤としたGAA高親和性シャペロンのデザイン研究
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎 真奈美、中込 泉、田中信忠、島立優奈、加藤 敦
2. 発表標題 Search for allosteric chaperones for lysosomal acid α -glucosidase
3. 学会等名 CBI学会2022年大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 敦、中込 泉、畑 瑞希、新澤 健太、名取 良浩、吉村 祐一、田中 信忠
2. 発表標題 In silico解析と親和性測定に基づいたlysosomal acid α -glucosidase (GAA)選択特性を有するイミノ糖のデザイン研究
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 島立 優奈、喜瀬 真妃、新澤 健太、加藤 敦
2. 発表標題 Casuarine誘導体の各種グリコシダーゼに対する阻害活性と構造活性相関
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 加藤 敦
2. 発表標題 イミノ糖を用いたファーマコロジカルシャペロン創薬の可能性と今後の展望
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 中込 泉、加藤 敦、吉村 洸亮、兼清 歌、山乙 教之、田中 信忠
2. 発表標題 ポンペ病原因酵素リソソーム酸性 α -グルコシダーゼに対する低分子シャペロン5-C-alkyl-L-ido-DNJのアルキル鎖長が活性や結合配向に及ぼす影響
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 島立 優奈、喜瀬 真妃、新澤 健太、加藤 敦
2. 発表標題 6-Fluoro-casuarine誘導体の各種グリコシダーゼに対する阻害活性と構造活性相関
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 吉村 洸亮、中込 泉、兼清 歌、新澤 健太、吉田 智喜、田中 信忠、加藤 敦
2. 発表標題 ポンペ病の原因酵素酸性 α -glucosidaseを標的とした高親和性シャペロン化合物の創製
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 吉田 智喜、三河 なつみ、中込 泉、加藤 敦、田中 信忠
2. 発表標題 水和サイト解析を用いたGAA高親和性アロステリックシャペロンのバーチャルスクリーニング
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 加藤 敦、中込 泉、兼清 歌、吉村 洸亮、田中 信忠
2. 発表標題 希少糖型イミノ糖の活用を指向した分岐型5-C-アルキル誘導体の創製とポンペ病患者細胞に対するシャペロン活性について
3. 学会等名 第42回 日本糖質学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤 敦、岡田卓哉、中込泉、喜瀬真妃、吉村洸亮、田中信忠、Robert J. Nash、George W. J. Fleet、小林陽太、池田隼人、豊岡尚樹
2. 発表標題 GAAの疎水性ポケットを標的とした新規シャペロン化合物の創製とポンペ病治療薬への応用
3. 学会等名 第40回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takuya Okada, Atsushi Kato, Izumi Nakagome, Maki Kise, Kousuke Yoshimura, Nobutada Tanaka, Robert J. Nash, George W. J. Fleet, Yota Kobayashi, Hayato Ikeda, Naoki Toyooka
2. 発表標題 Design and pharmacological chaperone effects of DAB derivatives targeting the lipophilic pocket of lysosomal acid - glucosidase
3. 学会等名 KCOC-15 (The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中込 泉、加藤 敦、吉村 洸亮、兼清 歌、山乙 教之、田中 信忠
2. 発表標題 リソソーム酸性 - グルコシダーゼに対するシャペロン化合物5-C-alkyl-L-ido-DNJのアルキル鎖長の違いが活性や結合配向を変化させる
3. 学会等名 第51回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田卓哉、加藤 敦、中込 泉、喜瀬真妃、田中信忠、Robert J. Nash、George W. J. Fleet、小林陽太、池田隼人、豊岡尚樹
2. 発表標題 新たなグリコシダーゼ阻害剤デザインの提案と難病ポンペ病治療薬への応用
3. 学会等名 第51回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤 敦、中込 泉、喜瀬 真妃、吉村 洸亮、岡田 卓哉、豊岡 尚樹、田中 信忠
2. 発表標題 GAA活性中心近傍に存在する疎水性ポケットの発見とポンペ病に対する選択的シャペロン化合物の創製
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中込 泉、加藤 敦、吉村 洸亮、兼清 歌、吉田 智喜、山乙 教之、田中 信忠
2. 発表標題 ボンベ病標的酵素GAAに対する低分子シャペロン1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitolの疎水性置換基誘導体に対するイン・シリコ解析
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024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
研究分担者	石井 達 (Ishii Satoshi) (00222935)	大分大学・医学部・客員研究員 (17501)	
研究分担者	中込 泉 (Nakagome Izumi) (30237242)	北里大学・薬学部・助教 (32607)	
研究分担者	名取 良浩 (Natori Yoshihiro) (50584455)	東北医科薬科大学・薬学部・講師 (31305)	

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