

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590137

研究課題名(和文)アルツハイマー病克服のための統合的創薬研究

研究課題名(英文)Integrated drug discovery study for conquering Alzheimer's disease

研究代表者

浜田 芳男 (Hamada, Yoshio)

神戸薬科大学・薬学部・研究員

研究者番号：70424968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：日本は急速に高齢化社会に移行しており、認知症患者の増加は国家の基盤を揺るがす社会問題となっている。本研究はアルツハイマー病克服を目指し、発症の原因物質であるA β の産生に關与するBACE1およびA β 凝集の阻害剤を開発することを目的とする。BACE1阻害剤においては、ニトロ基やチアジアゾール骨格を有するYHI-309およびYHI-764(IC₅₀ = 13 nMおよび26 nM)の開発に成功した。これらの化合物は膜透過性が改善されていると思われる、医薬候補化合物として有望である。A β 凝集阻害剤においても、特定のA β コンホマーを認識し、凝集を阻害するYHI-008およびYHI-009を見いだした。

研究成果の概要(英文)：The increase of dementia patients is a big issue for Japan as it faces a rapidly aging society. To conquer Alzheimer's disease, this research project aimed the development of BACE1 and A β aggregation inhibitors. Novel BACE1 inhibitors, YHI-309 and YHI-764 (IC₅₀ = 13 nM and 26 nM, respectively), with a nitro or thiaziazole group were designed and synthesized. These compounds appear to have promise as drug candidates because of their increased membrane permeability. A β aggregation inhibitors, YHI-008 and YHI-009, also designed and synthesized. These compounds exhibited potent inhibitory activity against the A β aggregation, and could recognize a specific A β conformer. These compounds are expected to use a research tool for pathogenic mechanism analysis.

研究分野：創薬化学

キーワード：アルツハイマー病 BACE1 -セクレターゼ 酵素阻害剤 ペプチド アミロイド 凝集阻害剤

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病は初老期以降に発症し、大脳に神経原線維変化(Neurofibrillary Tangle: NFT)と老人斑を特徴とする神経変性疾患で、ドイツの精神科医 Alois Alzheimer が最初の症例を報告してからおよそ 100 年経つが、いまだに根本的治療薬は存在しない。アルツハイマー病発症の原因物質はアミロイドβペプチド(Aβ)であると考えられており、Aβはその前駆体である APP (amyloid β precursor protein) から β-secretase (BACE1: β-site APP cleaving enzyme) および γ-secretase の2種類の酵素のプロセッシングを受けて産生される。Aβはアミノ酸残基 40 個からなる Aβ₁₋₄₀とアミノ酸残基 42 個からなる Aβ₁₋₄₂が存在し、Aβ₁₋₄₂はより高い凝集性・神経毒性を示すため、アルツハイマー病発症メカニズムにおいて重要な役割があると考えられるが、その高い凝集性のため取り扱いが困難であり、オリゴマーで神経毒性があるとされる Aβ、特に Aβ₁₋₄₂の凝集過程を調べるのが難しい。以前、本研究代表者らが報告した O-N 分子内アシル基転位に基づいたプロドラッグ研究 (Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 4155-4167, Y. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 2727-2730, Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 159-170) を応用して、本研究代表者の研究グループでは光の刺激で Aβ を産生する”クリックペプチド”を開発している。(図 1) これは、光の刺激により生理的条件下で瞬時に Aβ ペプチドのモノマーを発生させるもので、これを用いたアルツハイマー病の発症メカニズム研究への応用が期待されている。

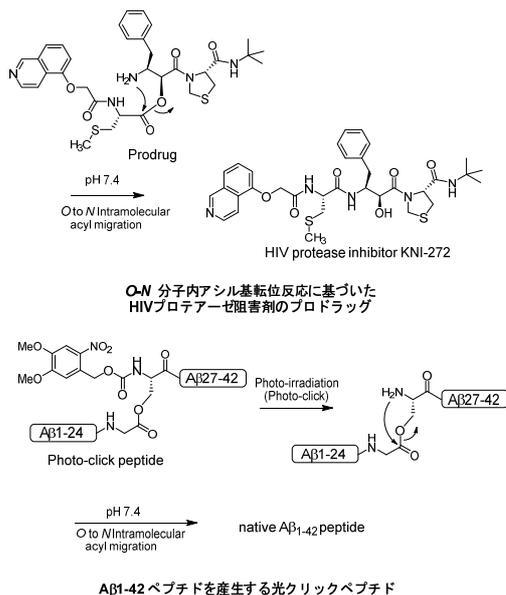


図 1. プロドラッグとクリックペプチド

一方、BACE1 のノックアウトマウスでは Aβ 産生がほとんどなく、脳にも異常が認められないことが報告されており、BACE1 阻害剤は副作用が少なく、Aβ 産生を抑制できると考えられ、根本的アルツハイマー病治療薬のターゲットとして最も有望であると思

われる。本研究代表者は、すでに強力な BACE1 阻害剤 KMI-429 などを開発しているが、治療薬として考えた場合、天然型アミノ酸を含み分子量も大きいため、さらなる改良が必要であると思われた。そこで、酵素の活性中心に結合した阻害剤のコンホメーションを固定化する設計手法を使って、強力な阻害活性を有するトリペプチド型および低分子非ペプチド型 BACE1 阻害剤を設計している。Aβ 凝集阻害剤においても阻害活性は弱いがいくつかの新規化合物を *in-silico* design により創製しており、これらの阻害剤は医薬開発のリード化合物として、また発症メカニズムの研究用ツールとして期待される。

2. 研究の目的

日本は急速に高齢化社会に移行しており、アルツハイマー病患者の増加は国家の基盤を揺るがす社会問題となっている。本研究はアルツハイマー病克服を目指し、発症の原因物質であると考えられている Aβ の産生に關与する BACE1 および Aβ 凝集の阻害剤を開発することを目的とする。

(1) BACE1 阻害剤の設計

本研究代表者はすでに強力な BACE1 阻害剤を開発し、骨格が異なる 4 種の化合物を研究用試薬として和光純薬工業株式会社から発売している。また プロドラッグ研究を応用したクリックペプチドを研究用ツールとして創製しており、分子イメージングに用いることのできる BACE1 阻害剤をポジトロン放出核種で標識した PET プローブの合成にも成功している。(理化学研究所との共同研究) 我々の BACE1 阻害剤はすでに AIDS 治療薬として認可されている HIV プロテアーゼ阻害剤よりも分子サイズが小さく、血液脳関門の透過性に優れた阻害剤を開発できれば治療薬の候補化合物として現実味を帯びてくる。そのため、PET による分子イメージングにより阻害剤の血液脳関門透過性を評価する。さらに PET イメージングにより、BACE1 や Aβ の脳内局在が調べられることから、アルツハイマー病病理の理解に役立つ。これらをアルツハイマー病発症メカニズム解明に有用なケミカルバイオロジー研究用のツールとして提供するとともに病理解析を行い、これらの成果を創薬研究にフィードバックさせ効率的な創薬研究を行なう。

(2) Aβ の凝集阻害剤においては、curcumin など天然物由来の阻害剤は Aβ との結合部位が不明であり、Aβ のアミノ酸配列を基に開発された凝集阻害剤も Aβ のどの分子種に結合するか不明である。本研究代表者が設計した凝集阻害剤は特定の Aβ オリゴマーと結合するように設計しており、治療薬としてのみならず発症メカニズム解明のツールとして有用である。

このようにアルツハイマー病の克服のため、発症メカニズム解明に有用なケミカルバイオロジー研究のための研究用ツールの開

発から *in-silico* 創薬における新規方法論の開拓まで、アルツハイマー病の根本的治療薬創製を目指し統合的かつ先駆的な研究を行う。本研究で得られる技術や知見は他のアミロイド疾患研究のみならず、蛋白質工学や分子認識に基づいた阻害剤開発など創薬研究全般に応用できると期待される。

3. 研究の方法

本研究代表者がすでに見出している BACE1 および $A\beta$ 凝集の阻害剤をリードとして、さらに高活性かつ drug-like な化合物を設計する。また新規骨格を有する阻害剤を設計するため、*in-silico* 創薬における新規方法論を導入する。阻害剤を研究用ツールとして提供するとともに、これらを使って病理解析を行い創薬研究にフィードバックさせる。

また実用的な医薬を開発するため、阻害剤のプロドラッグ化や DDS の検討、さらに本研究代表者は現在までに膨大な阻害剤ライブラリーを構築しており、それらのスクリーニングにより医薬候補化合物を探索するなど多方面から可能性を探る。また、阻害剤はアルツハイマー病発症メカニズムの研究用ツールとして有用であると思われ、研究用試薬として提供する。また現在は、アルツハイマー病の発症メカニズムが完全に解明されていない段階であるため、両者の研究は車の両輪であり、どちらが欠けても研究は成功しないと思われる。

(1) 低分子化 BACE1 阻害剤の設計

阻害剤と BACE1 の S2 サイト、特に Arg235 との相互作用に着目して設計を進める。Arg235 は、フラップの外にあって BACE1 と阻害剤との結合に重要な役割を持っていると考えられる。まず、Arg235 が阻害剤 / 基質との結合にどのように関わっているかを計算化学的に調べる。そのことにより、阻害剤設計のみならず、膜上の糖蛋白質である BACE1 の基質に対する切断機構の解明にもつながると期待される。Pastorino らは $A\beta$ の前駆体である一回膜貫通蛋白質 APP の Thr668 の側鎖がリン酸化されることにより、その隣の Pro669 とのアミド結合が *cis* に異性化し、その結果 APP の構造変化が起こり、それが引き金となり BACE1 が APP を切断していることを示した。(文献: L. Pastorino et al. *Nature*, 2006, 440, 528-534) このような Thr/Ser-Pro モチーフはタウ蛋白質にも複数存在しており、リン酸化過程がアルツハイマー発症の初期に重要な役割を果たしている可能性がある。また、APP と複合体を形成する蛋白質もいくつか知られており、それらが APP の切断を調節している可能性があり、BACE1 による APP の切断機構の解明は、アルツハイマー病の発症メカニズムの本質に迫るものであると考えられる。報告されている BACE1-阻害剤複合体の X 線結晶構造を調べてみると Arg235 のグアニジン平面と阻害剤の P2 部位との距離が、阻害剤の大きさに

係わらずほとんど同じ (3) であることから、本研究代表者は仮説として次のことを考えた。() Arg235 のグアニジン平面は BACE1 の活性中心へ阻害剤の P2 部位を押さえ込むことにより、阻害剤を固定している。

() Arg235 のグアニジン基の π 軌道と阻害剤の P2 部位は、スタッキングや π - π 相互作用のようなごく弱い量子化学的相互作用により、阻害剤は活性中心に効率的に固定化される。このような相互作用は酵素のターン・オーバーを不活性化する。() 家族性アルツハイマー病患者に見られる P2 部位の Lys が Asn に置換した変異型 APP では、Arg235 と強い水素結合による相互作用をすると考えられるが、このような強い相互作用は k_{cat} を活性化し、BACE1 による高い触媒効率を示すが、阻害剤においてはこのような相互作用は好ましくない。

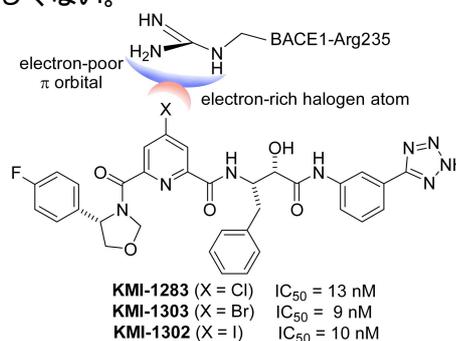


図2. P2部位にハロゲンを有する BACE1 阻害剤

このようなことから本研究代表者は Arg235 側鎖のグアニジン軌道と弱い相互作用しうるハロゲンを P2 部位に導入した阻害剤を設計した。電子密度の高いハロゲンは電子密度の低いグアニジン軌道と相互作用できると考えた。このように設計した低分子阻害剤 KMI-1303 は強力な阻害活性を示した。(図2) このように Arg235 との相互作用は基質の切断および BACE1 阻害剤の阻害メカニズムにおいて重要であり、計算化学的に触媒 / 阻害メカニズムを明らかにし、さらに低分子化、脳血液関門透過性を考慮した阻害剤の設計を進める。

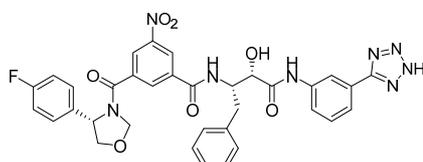
(2) $A\beta$ 凝集阻害剤の設計

すでに見出している凝集阻害剤をリードとして、より阻害活性の強い化合物を探索かつ低分子化を試みる。得られた阻害剤はクリックペプチドを用いたアッセイ系で評価する。クリックペプチドは任意の時間にモノマーの $A\beta$ ペプチドを発生させることができ、正確に凝集の阻害過程を評価することができる。

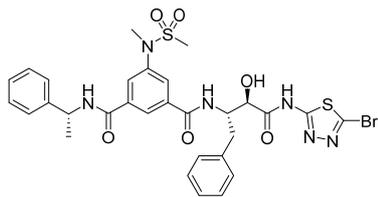
4. 研究成果

(1) 低分子化 BACE1 阻害剤の設計

P2 部位を最適化することにより、P2 部位に疎水性のニトロ基を有する強力な阻害剤 YHI-309 を設計した。(IC₅₀ = 13 nM, 図3) しかしながら、これらの化合物は P1' 位に酸性を示すテトラゾール環を有しており、薬物



YHI-309 $IC_{50} = 13 \text{ nM}$



YHI-764 $IC_{50} = 26 \text{ nM}$

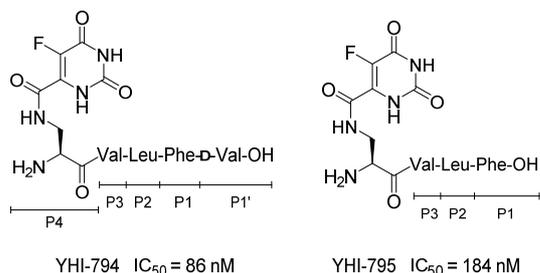
図3. 新規な BACE1 阻害剤

の膜透過性を考えると好ましくない。そこで、P1'位にチアジアゾール骨格を有する阻害剤 YHI-764 を設計した。($IC_{50} = 26 \text{ nM}$, 図3) これらの化合物は膜透過性が改善されていると思われ、医薬候補化合物として有望だと考えられる。

さらに、化合物のスクリーニングにより P2 ~ P3 部位を低分子化した阻害剤を数種見出している。(構造未公表) まだ、これらの化合物は阻害活性が弱い、新規骨格を有しており、今後、構造最適化により強い阻害剤が設計できれば特許出願も視野に入りたい。

本研究代表者は阻害剤の BACE1 阻害活性発現のためには、阻害剤の P2 部位の - 相互作用のような古典的なニュートン力学では記述できない量子化学的相互作用が重要であることを見出している。(*YAKUGAKU ZASSHI*, 133 (10), 2013, 1113-1120) そこで、P2 部位を Arg235 のグアニジル基の π 軌道とスタッキング相互作用をするような基質ペプチドを設計すれば、酵素の触媒メカニズムにおける 'turn-over' を不活性化させることで k_{cat} 値を極限に小さくさせることができ、基質は阻害剤に変わるのではないかと考え、強力な阻害活性を有するペプチド YHI-794 および YHI-795 を設計した。(図4)

これは酵素の基質と阻害剤の設計概念は、基本的に異なるものであることを示した最初の例だと思われる。(*ACS Medicinal Chemistry Letters* 2012, 3, 193-197) また単なるペプチドが BACE1 阻害活性を有していることを示したことで、将来 阻害活性を有するペプチド配列をコードする DNA を用いた



YHI-794 $IC_{50} = 86 \text{ nM}$

YHI-795 $IC_{50} = 184 \text{ nM}$

図4. ペプチド型 BACE1 阻害剤

アルツハイマー病の遺伝子治療の可能性も考えられる。

このように BACE1 阻害剤においては、複数の強力な化合物を設計し、さらに新規骨格を有する阻害剤も複数見出している。さらにペプチドそのものから阻害活性を示す化合物が論理的に設計できたことは、酵素化学や創薬化学分野に重要な知見をもたらすものである。また本研究代表者は阻害剤の生物学的利用能を向上させるため、新規なプロドラッグを創製している。この手法は HIV-1 プロテアーゼや SRAS プロテアーゼ阻害剤のプロドラッグ化に応用可能で、創薬分野に大きく貢献するもので、1 年以内に特許申請する予定である。これらのことから、本研究課題において十分な成果が得られたと考えられる。

(2) $A\beta$ 凝集阻害剤の設計

$A\beta$ のオリゴマー形成に重要な部位であるとされている KLVFFA の配列を持つペプチドは $A\beta$ 凝集阻害活性を示し、さらにその D-エナンチオマー (D-KLVFFA) は強力な阻害活性を持つ。また、curcumin などいくつかの $A\beta$ 凝集阻害剤が報告されている。しかしながらこれらの化合物は $A\beta$ の構造の一部に結合するものの、特定の $A\beta$ のコンホマーに特異的に結合するわけではなく、凝集阻害の解析が複雑化し、医薬としての開発研究の障害となっていた。 $A\beta$ のオリゴマーもしくはフィブリルの立体構造は固体 NMR を使っていくつか報告されている。(図5) 入江らは $A\beta$ のオリゴマーが 25 位および 26 位でターン構造をとっている ((25-26)-turn $A\beta_{42}$) が 22 位および 23 位でターン構造をとる分子種 ((22-23)-turn $A\beta_{42}$) へ構造変化することにより神経毒性を発揮することを報告した。(*ChemBioChem* 2009, 10, 287-295) Tycko らは (25-26)-turn $A\beta_{42}$ と構造が似ている (25-28)-turn $A\beta$ を報告しており、KLVFFA 配列との分子内もしくは分子間の疎水性相互作用が凝集過程に重要であることを報告している。(*Biochemistry* 2002, 41, 15436-15450) 本研究代表者は、これらの疎水性相互作用をする分子種は低分子量オリゴマー中では比較的フレキシブルな構造であり、最終的に Lührs ら (*PNAS* 2005, 29, 17342-17347) が報告している (27-31)-turn $A\beta_{42}$ に構造変化することにより、鍵と鍵穴の関係による強固な構造を持ち、酵素による切断に抵抗するフィブリルを形成するモデルを考えた。

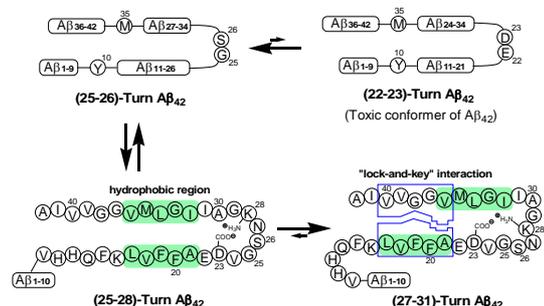


図5. オリゴマー中の $A\beta$ 立体構造モデル

本研究代表者は実用的な凝集阻害剤を開発するためには、(27-31)-turn $A\beta_{42}$ の分子種と特異的に結合する阻害剤が必要であると考へた。そこで $A\beta_{42}$ の 27-31 位のターン構造に注目し、28-30 位のターン構造をミミックする ABFP [4-(2-aminoethyl)-6-dibenzofurano propionic acid] で置換したペプチド YHI-003 (H-Val-Gly-Ser-Asn-ABFP-Ile-Ile-Gly-Leu-OH) を設計・合成した。残念ながら、YHI-003 は水系溶媒にも DMSO にも溶解しないため、 $A\beta$ 凝集阻害活性を評価することができなかつた。そこで、YHI-003 の N 末端もしくは C 末端に PEG 鎖を導入した阻害剤 YHI-008 および YHI-009 を合成した。これらの阻害剤は既知の阻害剤である KLVFFA と D-KLVFFA の中間の凝集阻害活性を示し、強い阻害活性を有していることが証明できた。(図 6)

設計どおり YHI-008 および YHI-009 が (27-31)-turn $A\beta_{42}$ に特異的に結合しているか確かめるため、 $A\beta$ のアミノ酸配列をずらした化合物を合成した。(図 6) YHI-004, -005, -006, -007 および YHI-010, -011, -012, -013 では凝集阻害活性はほとんど消失したことから、YHI-008 および YHI-009 が (27-31)-turn $A\beta_{42}$ に特異的に結合し、凝集を阻害していることが確認できた。

Compound	Sequencenumber within the $A\beta_{42}$ peptide	Inhibition (%)
	22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	
YHI-004(PEG8)	E-D-V-G-(ABFP)-G-A-I-I	13 —
YHI-005	E-D-V-G-(ABFP)-G-A-I-I-(PEG8)	16 20
YHI-006	(PEG8)-D-V-G-S-(ABFP)-A-I-I-G	10 —
YHI-007	D-V-G-S-(ABFP)-A-I-I-G-(PEG8)	— —
YHI-008	(PEG8)-V-G-S-N-(ABFP)-I-I-G-L	56 56
YHI-009	V-G-S-N-(ABFP)-I-I-G-L-(PEG8)	49 39
YHI-010	(PEG8)-G-S-N-K-(ABFP)-I-G-L-M	— —
YHI-011	G-S-N-K-(ABFP)-I-G-L-M-(PEG8)	12 —
YHI-012	(PEG8)-S-N-K-G-(ABFP)-G-L-M-V	13 —
YHI-013	S-N-K-G-(ABFP)-G-L-M-V-(PEG8)	— —

PEG8 = $NH_2-CH_2CH_2-(O-CH_2CH_2)_8-COOH$

図 6 . $A\beta$ 凝集阻害剤

しかしながら、YHI-005 に弱い阻害活性が見られた。YHI-005 の ABFP の挿入位置は (25-28)-turn $A\beta_{42}$ のターン部位に相当することから、 $A\beta_{42}$ の凝集体には (27-31)-turn $A\beta_{42}$ に少量の (25-28)-turn $A\beta_{42}$ が含まれると考えられる。これらのことから、YHI-004 から YHI-013 の阻害剤ライブラリーを使って、 $A\beta$ 凝集体に含まれる $A\beta$ コンホマーの組成が解析できるため、今後 $A\beta$ の凝集メカニズム解析やアルツハイマー病発症メカニズム解析の研究用ツールとして活用できると期待される。また、(27-31)-turn $A\beta_{42}$ に特異的な凝集阻害剤のスクリーニングや設計にも本阻害剤ライブラリーを用いることができる。以上のことから、本研究課題において十分な成果が得られたと考えられる。

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 22 件)

Yoshio Hamada, Naoko Miyamoto, Yoshiaki Kiso: **Novel β -amyloid aggregation inhibitors possessing a turn mimic.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, 25, 2015, 1572-1576, DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.02.016

Yoshio Hamada: **Drug discovery of β -secretase inhibitors based on quantum chemical interactions for the treatment of Alzheimer's disease.** *SOJ Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 査読有, 1(3), 2014, 1-8.

<http://symbiosisonlinepublishing.com/pharmacy-pharmaceuticalsciences/pharmacy-pharmaceuticalsciences18.php>

瀧田芳男: **分子認識を基盤とした創薬研究**, *化学工業*, 査読無, 65 (6), 2014, 1-6 . <http://www.kako-sha.co.jp/2014contentskagaku.html>

瀧田芳男, 木曾良明: 「**アルツハイマー病治療薬開発の現状**」 *PET ジャーナル*, 査読無, No.25, 2014, 31-34.

<http://www.t3.rim.or.jp/~kterada/petjournal/index.htm>

Yoshio Hamada, Kenji Suzuki, (全 10 名, 1 番目): **Structure-activity relationship study of BACE1 inhibitors possessing a chelidonic or 2,6-pyridinedicarboxylic scaffold at the P2 position.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, 24, 2014, 618-623.

DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.12.007

瀧田芳男: **創薬研究における量子化学的相互作用の重要性と β -Secretase 阻害剤の設計**」 *YAKUGAKU ZASSHI* (日本薬学会), 査読有, 133 (10), 2013, 1113-1120, DOI: 10.1248/yakushi.13-00179

Yoshio Hamada, Yoshiaki Kiso: **Advances in the identification of β -secretase inhibitors.** *Expert Opinion on Drug Discovery*, 査読有, 8(6), 2013, 709-731.

DOI: 10.1517/17460441.2013.784267

Yoshio Hamada, Tomoya Nakanishi (全 8 名, 2 番目): **Novel BACE1 inhibitors possessing a 5-nitroisophthalic scaffold at the P2 position.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, 22, 2012, 4640-4644.

DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.05.089

Yoshio Hamada, Shoichi Ishiura, Yoshiaki Kiso: **BACE1 Inhibitor Peptides: Can an Infinitely Small kcat Value Turn the Substrate of an Enzyme into Its Inhibitor?** *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, 3, 2012, 193-197.

DOI: 10.1021/ml2002373

*この研究成果は ACS Med Chem Lett 誌 (2012 年, vol.3) の表紙を飾りました。

瀧田芳男, 木曾良明: 「**アルツハイマー病と BACE1 阻害剤の設計**」 *和光純薬時報*,

査読無、Vol.79 No.1、2011、5-7。
http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/journal/jiho/article/jihoindx_bk2011.htm#jiho791
Yoshio Hamada, Harichandra D. Tagad (全5名, 1番目): **Tripeptidic BACE1 inhibitors devised by in-silico conformational structure-based design.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, 22, 2012, 1130-1135 (2012).
DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.11.102

[学会発表](計 19件)

瀧田芳男: **ターン構造としてプロリン鎖を有する新規アミロイド凝集阻害剤.**

日本薬学会第135年会、2015年3月27日、神戸学院大学(兵庫県神戸市)

瀧田芳男: **P1側鎖にヒドロキノンを有するBACE1阻害剤.** 第32回メディスナルケミストリーシンポジウム、

2014年11月26日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

瀧田芳男: **新規トング型アミロイドβ凝集阻害剤の設計.** 日本薬学会第134年会、2014年3月27日、ホテル日航熊本(熊本県熊本市)

Yoshio Hamada: **The significance of protein structure data set choices for in-silico drug discovery: Design of BACE1 inhibitors.** *International Symposium on Compound Design Technologies: Guiding Better Decisions in Drug Discovery and Development*, (招待講演)

2014年3月19日、英国大使館(東京都千代田区)

2014年3月20日、英国領事館(大阪府大阪市)

Yoshio Hamada: **Design of Small-Sized Peptides with BACE1 inhibitory activity.** *23th American Peptide Symposium*,

2013年6月23日、Hilton Waikoloa (Waikoloa, 米国)

瀧田芳男: **分子認識を基盤とした創薬研究 ~ BACE1阻害剤の開発.** 生命分子機能研究会セミナー2013「生命分子を基盤とする創薬科学」

(招待講演)、2013年3月8日、長浜バイオ大学(滋賀県長浜市)

Yoshio Hamada: **Development of small BACE1 inhibitor peptides.** *The 17th Takeda Symposium on Bioscience*, 2012年12月6日、武田薬品研修所(大阪府吹田市)

Yoshio Hamada: **Design and Synthesis of small BACE1 inhibitor peptides.** *32nd European Peptide Symposium*, 2012年9月2日、Megaron international Conference Centre (アテネ, ギリシャ)

Yoshio Hamada: **Small-sized BACE1 inhibitors: In-silico design and synthesis.** *12th Chinese International Peptide*

Symposium, 2012年7月2日、瀋陽グランドメトロパークノースヨーカーホテル(瀋陽, 中国)

瀧田芳男: **低分子化BACE1阻害ペプチドの設計と合成.** 日本薬学会第132年会、2012年3月28日、北海道大学(北海道札幌市)

Yoshio Hamada: **Small-Sized Tripeptidic BACE1 inhibitors: Design Approach Focused on the Conformation of Inhibitor Bound in an Enzyme.** *8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium*, 2011年11月29日、京王プラザホテル(東京都新宿区)

[図書](計 4件)

瀧田芳男, 木曾良明: シーエムシー出版、**機能性ペプチドの開発最前線**, 2015年、29-40.

Yoshio Hamada, Yoshiaki Kiso: Royal Society of Chemistry, London, **Amino Acids, Peptides and Proteins, volume 39**, 2015年、114-147.

瀧田芳男, 木曾良明: シーエムシー出版、**ペプチド医薬の最前線**, 2012年、1-8.

瀧田芳男, 木曾良明: メディカルドゥ、**遺伝子医学 MOOK21 最新ペプチド合成技術とその創薬研究への応用**, 2012年、151-160.

[産業財産権]

○出願状況(計 0件)

○取得状況(計 0件)

[その他]

ホームページ等

研究内容のホームページ

<https://sites.google.com/site/pynden/home>

神戸学院大学 新着情報

http://www.kobegakuin.ac.jp/topics/headline_detail.cgi?kanriid=201203028

ACS Med Chem Lett の表紙に掲載

<http://pubs.acs.org/action/showLargeCover?jcode=amclct&vol=3&issue=3>

ACS Med Chem Lett のハイライト記事

<http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/ml300036g>

6. 研究組織

(1)研究代表者

浜田 芳男 (Hamada Yoshio)

神戸薬科大学・薬学部・研究員

研究者番号: 70424968

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし