

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05837

研究課題名(和文) 高次細胞機能制御を可能とする非天然型アミノ酸含有環状ペプチド中分子の創製

研究課題名(英文) Middle-size cyclic peptides containing unnatural amino acids enable the control of higher cell function

研究代表者

土井 隆行(DOI, TAKAYUKI)

東北大学・薬学研究科・教授

研究者番号：90212076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,500,000円

研究成果の概要(和文)：生物活性を有する環状ペプチド天然物とその類縁体を効率よく合成する手法を開発した。それらの三次元構造をX線結晶構造解析、および核磁気共鳴スペクトルを活用して明らかにした。そして三次元構造と生物活性の相関を求め、環状ペプチドの膜透過性を考慮することが重要であることを示した。一般に環状ペプチドは極性表面積が大きく膜透過性が低いが、生物活性を示す環状ペプチドでは、アミド結合が分子内の水素結合をとることで極性表面積が減少し、生物活性を示すに十分な膜透過性を有することを実証した。また、フロー合成を活用する不斉合成法を開発し、原料を効率良く合成できる反応集積化を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん細胞の増殖を抑制する活性、骨を溶かす破骨細胞を抑制する活性を有するなど、天然から発見された創薬シーズである環状ペプチド化合物は、従来の低分子量の化合物とは異なり中分子量(500から2,000程度)であり、難解な構造をもつ。我々はこれら中分子環状ペプチド化合物とその周辺化合物を効率良く合成する手法を確立し、活性評価、三次元構造解析を行って、その有用性、および活性発現に必要な構造情報を明らかにした。この際、フロー合成法により、合成の出発物質を効率良く供給できる反応集積化を実現した。

研究成果の概要(英文)：We have developed a method for efficiently synthesizing cyclic peptide natural products and their analogues exhibiting biological activities. Their three-dimensional structures were clarified by X-ray crystal structure analysis and/or a distance geometry method based on NMR studies. We found that it is important to consider the membrane permeability of the cyclic peptides. Generally, cyclic peptides have a large polar surface area and low membrane permeability. In cyclic peptides that exhibit biological activity, however, the polar surface area decreases due to the intramolecular hydrogen bond between the amide bonds, resulting in sufficient membrane permeability. In addition, we have developed an asymmetric aldol reaction and Mannich reaction utilizing a flow system and have realized reaction integration that can efficiently supply starting materials required for the synthesis of middle-size molecules.

研究分野：有機合成化学

キーワード：中分子 環状ペプチド 非天然型アミノ酸 フロー合成 反応集積化 固相合成 環化反応

1. 研究開始当初の背景

これまで医薬品開発においては複素環を主骨格とする小分子（分子量 500 以下）を中心に進められてきた。特に欧米ではハイスループットスクリーニングの利用に伴い、容易に合成できる小分子を用いたコンビナトリアル合成等により膨大な数の小分子の合成・スクリーニングが行なわれ、研究開発費の膨大な増加を招いたが、医薬品の承認数は横ばいで有意な効果は示されていない。近年小分子が結合して機能を発揮できる標的分子が枯渇しているにもかかわらず、経口バイオアベイラビリティの指標とされる rule of five による除外を避けた分子設計を行なってきた結果と考えられる。一例として、タンパク質間相互作用の阻害剤開発が渴望されているが、薬物結合ポケットが浅く広いため、明確でコンパクトなファーマコフォアがないことから、従来よりも分子量の大きな薬物分子の必要性が指摘されている。この点、多点相互作用で高いアフィニティをもつ抗体などの巨大分子は魅力的であり、バイオ医薬品として盛んに研究開発されているが、膜透過性に乏しく経口バイオアベイラビリティの点で大きな課題がある。

一方、これまで医薬品として開発されている天然物およびその類縁体に注目すると、中分子環状化合物である抗線虫薬イベルメクチン、抗菌薬エリスロマイシン、バンコマイシン、免疫抑制剤シクロスポリン、FK506、抗がん剤プラジエノライドなど多様な構造とユニークな生物活性が挙げられる。また最近ではハラベン（天然物ハリコンドリノ由来）の開発に見られるように天然物のもつ特有のケミカルスペースが医薬品開発に魅力的なものであることは疑いの余地はない。これら天然有機化合物は 500 を超える分子量をもち rule of five で除外される中分子として位置づけられるが、優れた経口バイオアベイラビリティをもつ化合物も少なくないことから、これら中分子のもつ物性を積極的に紐解き、利用することで現在の常識的な規格を超えた創薬研究を展開することで、これまでにない標的分子に対して作用する医薬品開発が可能になると期待できる。

環状ペプチド化合物は、三次元構造の多様性と特異な活性を示すものが多数あることから、天然物を中心に注目している中分子創薬において、創薬シード化合物として高いポテンシャルをもっている。特に非天然型のアミノ酸、光学活性なヒドロキシカルボン酸を含む環状デブシペプチド化合物は、通常アミノ酸だけの組み合わせに比べさらに多様な構成要素の組み合わせが可能であることから、抗体が高分子で成し遂げている分子認識能を中分子で実現できると期待される。したがって、シクロスポリン A に見られるように、これまで難しいとされているタンパク質間相互作用の制御を担う医薬品のシーズとしても有望である。しかし、複雑な構造をもつ脂肪酸部位を立体選択的に光学純度良く合成すること、D 体や、N-メチル型の非天然型アミノ酸類の縮合反応および、大員環構築を効率良く行うことが難しく、これらの化合物を量的に供給する技術は十分でない。また、細胞において機能評価すると、ターゲットへの結合能だけでなく、膜透過性、および生体内安定性が加味された結果になるが、生物活性が劣ると他の物性評価はされず、その原因がターゲットへの結合能なのか、膜透過性なのか、安定性なのか明らかにされないままであることが、中分子創薬開発における重大な課題と考えられる。十分な物性情報を得ることにより、より正確な物性予測が行なえるので、これらの課題を克服することができ、複雑な構造をもつ環状ペプチドについて、探索研究、in vivo 試験、さらには前臨床試験が可能となり、中分子創薬研究を飛躍的に推進できる。

2. 研究の目的

本研究では、これまで開発してきた反応集積化（フロー合成）による素反応の最適条件を有機的に連携して多段階合成を実現し、高い再現性をもち容易な操作で行なうことのできる量的合成技術を開発し、中分子環状ペプチド類のさらなる高機能化を図る。特に合成の鍵となる非天然型アミノ酸、あるいは不斉中心をもつ長鎖脂肪酸についてフロー合成による不斉アルドール反応を実現し、迅速な量的供給法を確立する。そして、それらを効率よく連結することで、抗がん作用、骨吸収抑制作用など興味深い生物活性を示し、かつ複雑な構造をもつ環状ペプチド、および環状デブシペプチドについて、高度に細胞機能を制御する画期的な中分子創製を実現する。また、それらについて膜透過性などの物理化学的性質を評価する。さらに、三次元構造解析を行ない、環状ペプチドの構造・物性・活性相関を明らかにし、細胞機能を制御する中分子創製に必要な要件を系統的に理解する。

3. 研究の方法

本研究では、細胞機能を制御する環状ペプチド類を数百ミリグラム～グラムスケールで合成し、効率よい中分子創製を行なう技術を開発する。そして、in vitro の生物活性評価に留まらず、中分子の in vivo 活性評価に向けて課題となっている物理化学的性質についても評価を行なう。研究は次のテーマについて実施する。

- (1) 反応集積化（フロー法）による不斉アルドール反応および不斉 Mannich 反応の開発
- (2) アプラトキシン A 類縁体の効率良い合成法の確立と三次元構造-活性相関
- (3) デストラキシン E 類縁体の効率良い合成法の確立と三次元構造-活性相関
- (4) アスベルテレスチド A の全合成と構造訂正
- (5) PF1171F の類縁体合成と構造・活性・物性相関
- (6) ピペリダマイシン F の全合成研究
- (7) テイクソバクチンの合成研究

4. 研究成果

(1) 反応集積化(フロー法)による不斉アルドール反応および不斉 Mannich 反応の開発 :

フロー法による不斉アルドール反応を開発し、これまで開発したフロー合成と組み合わせてスピルコスタチン A の β -ヒドロキシカルボン酸ユニットの合成工程をフロー化することに成功した。この際、エノラートの生成は -40°C で、続くアルドール反応は -78°C で行うという低温の温度制御をフロー系で実行した(図 1)。また、フロー法による不斉 Mannich 反応を実現し、 β -アミノ酸の迅速な不斉合成を可能にした(図 2)。当時フロー法を用いてエノラートを発生して不斉 Mannich 反応を実現した例はなく、エノラートの生成が室温 10 秒で行えるという新たな知見を得た[BCSJ 2017]。

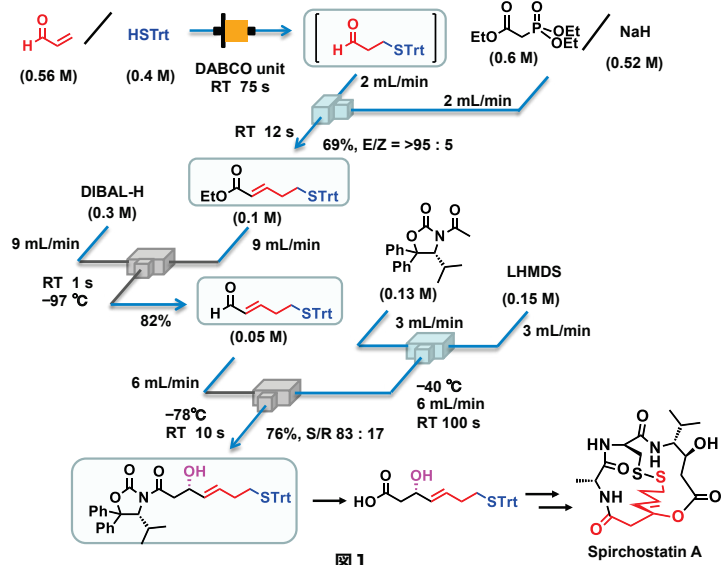


図 1

(2) アプラトキシシン A 類縁体の効率良い合成法の確立と三次元構造-活性相関 : アプラトキシシン A と同等に nM オーダーで強いがん細胞増殖抑制活性を有するアプラトキシシン C (t -Bu \rightarrow i -Pr) とそのオキサゾリン類

縁体(S \rightarrow O)の合成を達成した。これらは、いずれも強いがん細胞増殖抑制活性を示すこと、およびアプラトキシシン A と同じ三次元構造をもつことを NMR 情報を基にしたディスタンスジオメトリー法による解析で明らかにした(図 3)。これらに共通する三次元構造が、アプラトキシシン類の細胞膜透過性に有効に働き、かつ強力な生物活性の発現に寄与しているという知見を得た [Peptide Science 2016]。また、アプラトキシシン類の合成の鍵を握る 4 つの不斉中心をもつ脂肪酸部位について、対称な 3-メチルグルタミン酸無

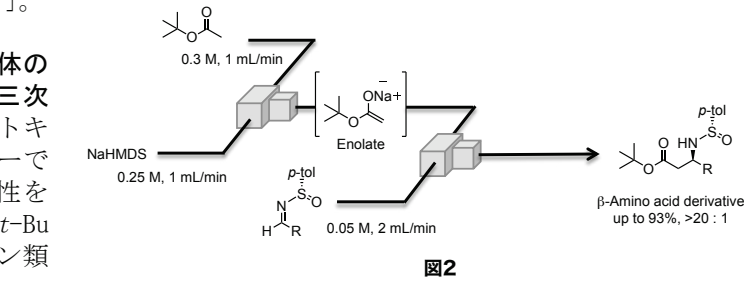


図 2

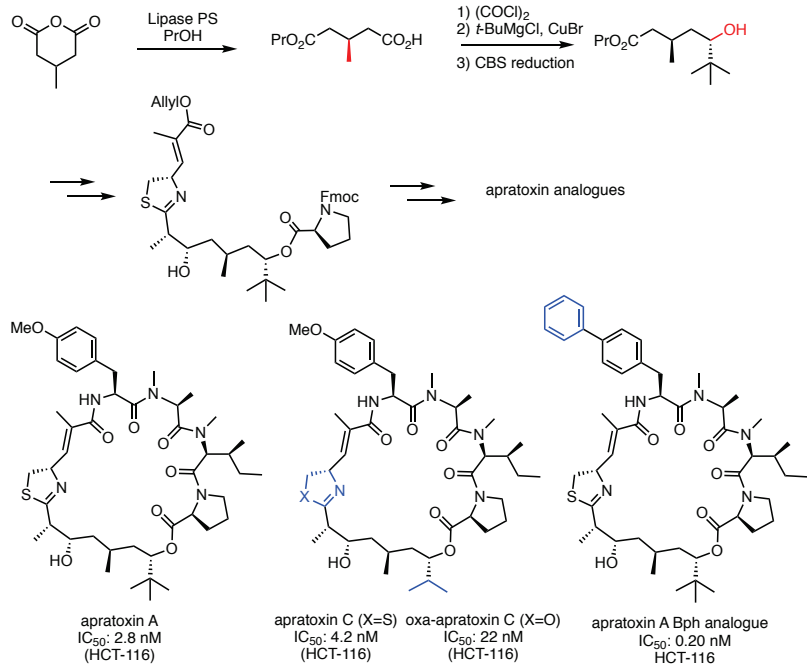


図 3

水物から、不斉非対称化を経て、効率良く合成するルートを確認し、これによりアプラトキシシン類を迅速かつ、類縁体合成ができるようになった(図 3)。その結果アプラトキシシン A よりも 10 倍強い細胞毒性を有する化合物を見出した[Heterocycles 2019; 有合成 2018]。さらに、脂肪酸部位の立体配座固定型ミメティクスを設計・合成し、その活性評価を行なったところ、1/10 程度の活性を示すことを明らかにした。

(3) デストラキシン E 類縁体の効率良い合成法の確立と三次元構造-活性相関：破骨細胞に対して nM オーダーで収縮作用を引き起こし、骨吸収を抑制するデストラキシン E およびその類縁体について、固相法を用いたコンビナトリアル合成を行い、類縁体 64 個の合成を達成した。破骨細胞に対して評価を行い、収縮作用に必要な構造活性相関を明らかにした。この際、プロリン上に置換基を導入しても活性に関与しないことを見出した(図 4) [ACS Comb Sci 2016]。つまり

ターゲット分子を探索するための分子プローブを合成するための重要な知見を得た。また、環員数を変えた類縁体の合成を達成し、天然物の 19 員環構造が活性発現には最も良いこと、およびそれが化合物の膜透過性と関連していることを明らかにした。さらに N-メチルアミノ酸をアミノ酸に変換した類縁体、および

アミノ酸を N-メチルアミノ酸に変換した類縁体を合成し、N-メチルアミノ酸がアミド結合をシス型に規制していること、アミノ酸部位は分子内水素結合で環状ペプチドの環構造を規制していることを見出した。さらに、エポキシド部位の改変体を 12 化合物合成し、構造活性相関を明らかにした(図 5) [Eur JOC 2019]。

(4) アスペルテレスチド A の全合成と構造訂正：酸素官能基化された N-メチルフェニルアラニンとピペコリン酸という特殊なアミノ酸を含有するアスペルテレスチド A 提唱構造の全合成を達成した。しかし、その NMR スペクトルデータは天然物のそれとは一致しなかった。そこで考えられる立体異性体について立体配座解析を行い、NMR データを基に真の天然物の立体配置は提唱構造とは二箇所が間違っていると推定し、全合成をやり直して真の立体配置を決定することに成功した(図 6) [JOC 2019]。

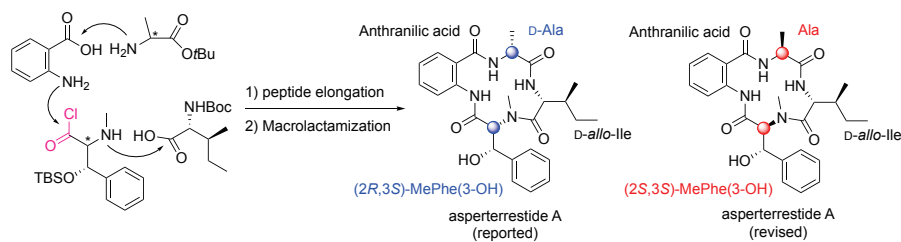


図 6

(5) PF1171F の類縁体合成と構造・活性・物性相関：固相合成と溶液中でのマクロラクタム化を組み合わせるとともに 23 種の類縁体の全合成を達成した。カイコの麻痺活性、X 線結晶構造解析および NMR で求めた三次元構造がよく一致することを見出した。アミド結合は分子内の水素結合によりすべての NH が内側を向き、極めて疎水性の高い分子になっていることを明らかにした。人工膜透過性試験 (PAMPA) を用いた膜透過性を評価し、構造と物性と生物活性の相関を明らかにした。通常の環状ペプチドは極性表面積が大きくなり、膜透過性が低くなる原因となっているのとは対象的であることを見出し、膜透過性を有する環状ペプチドの設計指針となる知見を得た。イーストアングリア大学(英)と国際共同研究による成果である(図 7) [JOC 2017]。

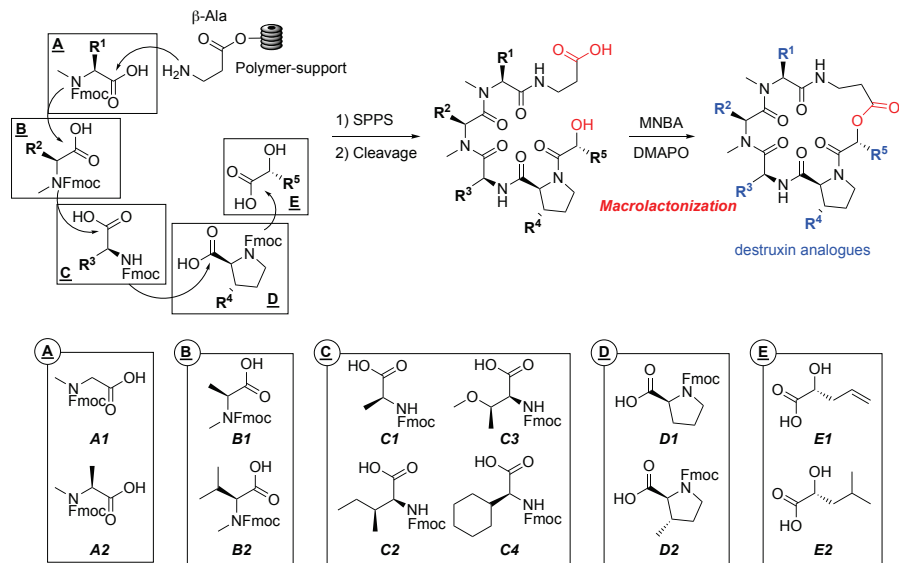


図 4

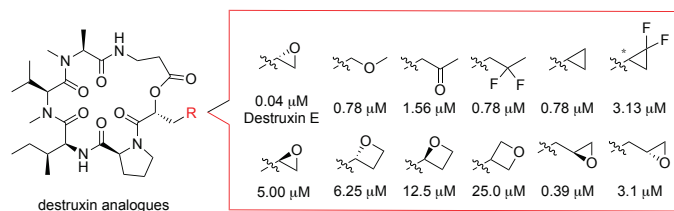
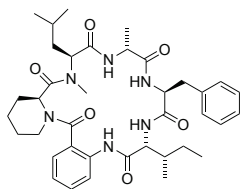
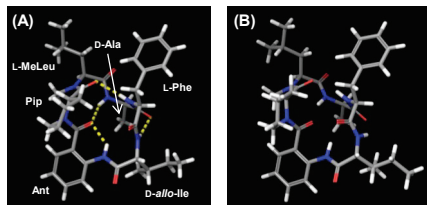


図 5

1) 固相合成; 2) マクロラクトン化



PF1171F and its analogues



(A) PF1171F単結晶のX線構造解析 (B) 重クロロホルム中の三次元構造

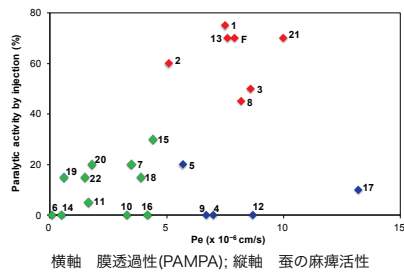


図 7

(6) ピペリダマイシン F の全合成研究: ヒドロキシピペラジン酸の不斉合成法を確立した。酸クロリドに変換後、当研究室で見出した $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ を用いる縮合法を用いて、エピメリ化を最小限に抑えてピペラジン酸が 4 つ連続するテトラペプチドの合成に成功し、マクロラクトン化を達成した (図 8)。

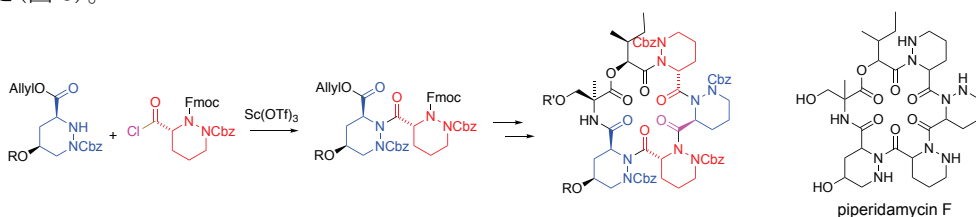


図 8

(7) テイクソバクチンの合成研究: 耐性菌にも効果があり、耐性菌ができていくと報告されているテイクソバクチンには非天然型のアミノ酸である *L*-allo-エンドラジジン (*allo*-End) が含まれている。*allo*-End を含有する類縁体を合成し、構造活性相関を明らかにするためには *allo*-End の効率良い合成が必要である。Co-salen 錯体を触媒とする不斉ニトロアルドール反応を用いて両ジアステレオマーを作り分ける条件を確立し、環状グアニジン構造を構築して *allo*-End および End の不斉合成法を確立した [Synthesis 2020]。また、End → Phe としてモデル化合物を用いてマクロラクトン部の合成を行なった (図 9)。

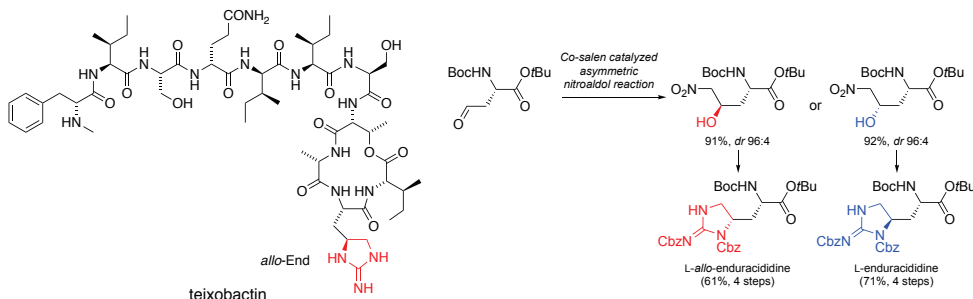


図 9

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tsukamoto Hirokazu, Nakamura Saki, Tomida Akito, Takayuki Doi	4. 巻 26
2. 論文標題 Scalable Total Syntheses and Structure-Activity Relationships of Haouamine A, B, and their Derivatives as Stable Formate Salts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202001756	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 Doi Takayuki, Onda Yuichi, Fukushi Kazuki, Ohsawa Kosuke, Yoshida Masahito, Masuda Yuichi	4. 巻 101
2. 論文標題 Synthesis of a Biphenylalanine Analogue of Apratoxin A Displaying Substantially Enhanced Cytotoxicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 679 ~ 691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)35	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 Yoshida Masahito, Saito Masazumi, Ito Shinya, Ogawa Koji, Goshima Naoki, Nagata Kazuhiro, Doi Takayuki	4. 巻 68
2. 論文標題 Structure-Activity Relationship Study on Col-003, a Protein-Protein Interaction Inhibitor between Collagen and Hsp47	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 220 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00634	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 Ohsawa Kosuke, Zhao Hongbin, Tokunaga Takuya, Thomas Carys, Ganesan A., Masuda Yuichi, Doi Takayuki	4. 巻 52
2. 論文標題 Stereoselective Synthesis of Protected L-allo-Enduracididine and L-Enduracididine via Asymmetric Nitroaldol Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 942 ~ 948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1691522	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 Doi Takayuki, Tsukamoto Hirokazu, Nomura Yumi	4. 巻 99
2. 論文標題 First Total Synthesis of Palmarumycin C6 based on Double Oxa-Michael Addition of 1,8-Dihydroxynaphthalene to 3-Bromo-1-indenone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 549 ~ 565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)52	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 Tsukamoto Hirokazu, Kawase Ayumu, Omura Hirotaka, Doi Takayuki	4. 巻 92
2. 論文標題 Key Factors for High Diastereo- and Enantioselectivity of Umpolung Cyclizations of Aldehyde-Containing Allylpalladium Intermediates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1743 ~ 1753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20190167	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 Ohsawa Kosuke, Sugai Masato, Zhang Linnan, Masuda Yuichi, Yoshida Masahito, Doi Takayuki	4. 巻 84
2. 論文標題 Total Synthesis and Structural Revision of Cyclotetrapeptide Asperterrestide A	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6765 ~ 6779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b00526	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 Tsukamoto Hirokazu, Konno Tatsuya, Ito Kazuya, Doi Takayuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Palladium(0)-Lithium Iodide Cocatalyzed Asymmetric Hydroalkylation of Conjugated Enynes with Pronucleophiles Leading to 1,3-Disubstituted Allenes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6811 ~ 6814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02439	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 Kawase Ayumu, Omura Hirofumi, Doi Takayuki, Tsukamoto Hirokazu	4. 巻 48
2. 論文標題 Palladium(0)-catalyzed [4+2] Annulation of Salicylaldehydes and Propargyl Carbonates to Produce 3,4-Dihydro-2-methylene-2H-1-benzopyran-4-ols	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1402 ~ 1405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190642	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 Tsukamoto Hirokazu, Kawase Ayumu, Doi Takayuki	4. 巻 361
2. 論文標題 Palladium Catalyzed Umpolung Type II Cyclization of Allylic Carbonate Aldehydes Leading to 3-Methylenecycloalkanol Derivatives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 3733 ~ 3738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201900450	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 T. Doi, Y. Masuda, M. Yoshida	4. 巻 76
2. 論文標題 Cyclodepsipeptide Natural Products Apratoxins A and C and Their Analogs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 1170-1175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.76.1170	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 H. Tsukamoto, S.Hanada, Y. Nomura, T. Doi	4. 巻 86
2. 論文標題 Total Synthesis of Spiromamakone A and Structure Revision of Spirorepressionone A	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 9430-9441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b01075	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 H. Tsukamoto, Y. Nomura, K. Fujiwara, S. Hanada, T. Doi	4. 巻 20
2. 論文標題 Conjugate Addition to Acylketene Acetals Derived from 1,8-Dihydroxynaphthalene and Its Application To Synthesize the Proposed Structure of Spiroreussione A	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3140-3143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b01259	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 M. Yoshida, K. Saito, H. Kato, S. Tsukamoto, T. Doi	4. 巻 57
2. 論文標題 Total Synthesis and Biological Evaluation of Siladenoserinol A and its Analogues	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 5147-5150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201801659	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 Y. Masuda, R. Tanaka, A. Ganesan, T. Doi	4. 巻 82
2. 論文標題 Systematic Analysis of the Relationship among 3D Structure, Bioactivity, and Membrane Permeability of PF1171F, a Cyclic Hexapeptide with Paralyzing Effects on Silkworms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 11447-11463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.7b01975	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 K. Saito, M. Yoshida, H. Uekusa, T. Doi	4. 巻 2
2. 論文標題 Facile Synthesis of Pyrrolyl 4-Quinolinone Alkaloids Quinolactacide by 9-AJ-Catalyzed Tandem Acyl Transfer-Cyclization of o-Alkynylaniline Derivatives	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 4370-4381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.7b01975	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 M. Yoshida, K. Umeda, T. Doi	4. 巻 90
2. 論文標題 Stereoselective Synthesis of beta-Amino Acid Derivatives by Asymmetric Mannich Reaction in Flow	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1157-1163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20170194	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 Y. Onda, Y. Masuda, M. Yoshida, T. Doi	4. 巻 60
2. 論文標題 Conformation-based Design and Synthesis of Apratoxin A Mimetics Modified at the , - Unsaturated Thiazoline Moiety	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 6751-6765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.7b00833	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 T. Ohshiro, K. Kobayashi, M. Ohba, D. Matsuda, L. L. Rudel, T. Takahashi, T. Doi, H. Tomoda	4. 巻 7
2. 論文標題 Selective inhibition of sterolO-acyltransferase 1 isozyme by beauveriolide III in intact cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-04177-8	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 該当する

1. 著者名 H. Sato, M. Yoshida, H. Murase, H. Nakagawa, T. Doi	4. 巻 18
2. 論文標題 Combinatorial Solid-Phase Synthesis and Biological Evaluation of Cyclodepsipeptide Destruxin B as a Negative Regulator for Osteoclast Morphology	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ACS Combinatorial Science	6. 最初と最後の頁 590-595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscobsc.6b00076	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29件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 土井隆行
2. 発表標題 中分子環状ペプチド天然物の全合成、ライブラリー合成、三次元構造解析、および生物活性評価
3. 学会等名 日本薬学会140年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大山皓介、吉田将人、新家一男、土井隆行
2. 発表標題 構造活性相関研究を指向した生物活性新奇鎖状ペプチドJBIR-126の全合成
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Doi, Kazuki Fukushi, Yuichi Onda, Masahito Yoshida
2. 発表標題 Synthesis and Biological Evaluation of 3D Structure-Mimicked Apratoxin A Analogues
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大澤宏祐、菅井証人、張林楠、増田裕一、吉田将人、土井隆行
2. 発表標題 環状テトラペプチドAsperterrestide A の全合成および構造訂正
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土井隆行
2. 発表標題 生物活性をもつ中分子環状ペプチドの合成と三次元構造解析
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 Kotaro Yasoshima, Masahito Yoshida, Teppei Kawahara, Kazuo Shin-ya, and Takayuki Doi
2. 発表標題 Synthetic study for novel Foxo3a inhibitor JBIR-141
3. 学会等名 The 56th Japanese Peptide Symposium
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤和也, 金野達也, 土井隆行, 塚本裕一
2. 発表標題 0価パラジウム触媒を用いた共役エンインのヒドロアルキル化反応による光学活性アレン合成法の開発
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本裕一, 富田昂仁, 中村早希, 土井隆行
2. 発表標題 光学活性なシクロヘキセノンの 脱離を利用したhaouamine類の全合成研究
3. 学会等名 第116回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土井隆行, 福士和希, 恩田勇一, 吉田将人
2. 発表標題 三次元構造を模倣したapratoxin A誘導体の合成と生物活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土井隆行
2. 発表標題 中分子環状ペプチドの合成、生物活性、三次元構造
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Doi
2. 発表標題 Synthesis, 3D Structure Analysis, and Biological Evaluation of Apratoxin A and Its Analogues
3. 学会等名 10th International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大澤宏祐, 窪田準也, 土井隆行
2. 発表標題 光学活性アグリジンに対する連続アルキル化反応を鍵としたカルノサジン類の効率的合成法の開発
3. 学会等名 第114回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大澤 宏祐, 徳永 拓野, Thomas Carys, A. Ganesan, 増田 裕一, 土井隆行
2. 発表標題 新規抗菌活性を有するTeixobactin の合成研究
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 大澤 宏祐, 菅井 証人, 張 林楠, 増田 裕一, 吉田将人, 土井 隆行
2. 発表標題 抗腫瘍活性を有するAsperterrestide A の合成研究
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 吉田 将人, 今野 源, 丹羽 悠菜, 中川 大, 土井隆行
2. 発表標題 デストラキシンB ラクタム誘導体の全合成と生物活性評価
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 K. Ohsawa, T. Tokunaga, C. Thomas, A. Ganesan, Y. Masuda, T. Doi
2. 発表標題 Synthetic study for teixobactin
3. 学会等名 The 54rd Japanese Peptide Symposium
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塚本裕一, 花田祥吾, 熊坂幸一, 土井隆行
2. 発表標題 スピロママコンAおよび類縁体の合成研究
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塚本裕一, 野村友美, 藤原広一, 土井隆行
2. 発表標題 Spirorepression A提唱構造の全合成
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大澤宏祐, 徳永拓野, Carys Thomas, A. Ganesan, 増田裕一, 土井隆行
2. 発表標題 Teixobactinの合成研究
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 吉田将人, 佐藤寛, 安達謙太, 今野源, 石田恵崇, 村瀬隼人, 丹羽悠菜, 中川大, 土井隆行
2. 発表標題 創薬展開を指向した中分子環状ペプチドdestruxin 類の合成を基盤とする機能評価と高活性分子プローブの創製
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 Y. Onda, Y. Masusa, M. Yoshida, T. Doi
2. 発表標題 3D structure-based design and synthesis of apratoxin A mimetics
3. 学会等名 12th Australian Peptide Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田将人, 高橋優輔, 関岡直樹, 新家一男, 土井隆行
2. 発表標題 Piperidamycin F誘導体の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大澤宏祐, 徳永拓野, 増田裕一, 土井隆行
2. 発表標題 Teixobactinの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takayuki Doi
2. 発表標題 Synthesis and Biological Evaluation of Cyclodepsipeptide Natural Products
3. 学会等名 The 10th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takayuki Doi
2. 発表標題 Total Synthesis of Biologically Active Cyclodepsipeptide Natural Product
3. 学会等名 The 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 T. Doi, M. Yoshida, K. Ohsawa, K. Shin-ya, M. Takagi, Y. Uekusa, T. Yamaguchi, K.i Kato, T. Hirokawa, T. Natsume
2. 発表標題 Protein-Protein Interaction Inhibitor Thielocin B1
3. 学会等名 Symposium on Foldamers 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 土井隆行
2. 発表標題 環状デプシペプチド天然物の全合成と生物活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第136年会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 T. Doi
2. 発表標題 Total synthesis of cyclodepsipeptide natural products and their biological evaluation
3. 学会等名 PACIFICHEM2015 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 増田裕一, 田中錬, 土井隆行
2. 発表標題 カイコ麻痺活性を示す環状ペプチドPF1171類の全合成と三次元構造－活性相関
3. 学会等名 第57回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 増田裕一, 土井隆行	4. 発行年 2020年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 8
3. 書名 生体分子反応を制御する	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 環状デブシペプチド化合物	発明者 土井隆行・吉田将人・増田裕一・恩田勇一	権利者 東北大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/005777	出願年 2016年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>東北大学薬学部, 大学院薬学研究科 反応制御化学分野 Doi Laboratory 論文発表 http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~hannou/publication.html 東北大学薬学部, 大学院薬学研究科 反応制御化学分野 Doi Laboratory 学会発表 http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~hannou/presentation.html Doi Laboratory, Publication List http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~hannou/publication-e.html Doi Laboratory, Presentations in Symposium http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~hannou/presentation-e.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
研究 分担者	塚本 裕一 (TSUKAMOTO HIROKAZU) (70323037)	横浜薬科大学・薬学部・教授 (32723)	
研究 協力者	吉田 将人 (YOSHIDA MASAHIITO)		
研究 協力者	増田 裕一 (MASUDA YUICHI)		
研究 協力者	大澤 宏祐 (OHSAWA KOSUKE)		