

令和 4 年 9 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06349

研究課題名(和文) 生体夾雑系におけるタンパク質不可逆阻害のための有機化学の開拓と創薬展開

研究課題名(英文) Exploration of Chemical Reactions for Irreversible Protein Inhibition and Their Application to Drug Discovery

研究代表者

王子田 彰夫(Ojida, Akio)

九州大学・薬学研究院・教授

研究者番号：10343328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 90,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生体夾雑下において標的タンパク質と特異的に反応し、その機能を阻害できる新しい反応基の開発する創薬有機化学を発展させ、ここから得られる知見を応用し、副作用の少ない安全かつ有効なコバレントドラッグの開発を目指す独創的な研究展開を目指した。具体的に本研究では、ガンならびに感染症を標的としたCFA基を有するコバレントドラッグの開発、コバレントドラッグに適した新しい反応基の探索と創薬応用の二つを研究プロジェクトの柱として据えた研究を展開した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から得られる成果は、標的選択性の高いコバレントドラッグの分子デザインについての新しい知見を与え、副作用のない安全なコバレントドラッグの創薬開発に貢献できる可能性を有する。

研究成果の概要(英文)：In this research, we have developed medicinal-organic chemistry that aimed to develop new covalent drugs, which can specifically react with a target protein and inhibit its biological function under the miscellaneous biological conditions. We have focused on (1) development of covalent drugs with a CFA group targeting cancer and infectious diseases (2) finding new reactive groups suitable for selective covalent inhibition of proteins.

研究分野：ケミカルバイオロジー、創薬化学

キーワード：コバレントドラッグ がん 感染症 ケミカルプロテオミクス

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

コバレントドラッグ(共有結合形成医薬品)は、標的タンパク質と反応して、その機能を不可逆的に阻害する薬剤である(図1)。古くから使われているアスピリンやペニシリンなどの薬剤は、その代表例として知られている。コバレントドラッグは、標的となるタンパク質と不可逆に結合することで、強力かつ持続的な薬効を発揮できる利点を有する。また、タンパク質中の特定アミノ酸残基と反応することで、通常の小分子リガンドでは識別困難なタンパク質ファミリーやサブタイプ選択的な阻害を達成することも可能となる。その一方でコバレントドラッグは、標的以外のオフターゲットタンパク質や他の生体成分と非特異的に反応することで副作用を引き起こす可能性を持つ。このような背景から、製薬企業でのコバレントドラッグ開発は長年にわたり避けられる傾向にあった。ところが、この十年程度の間、標的タンパク質と特異的に反応できる緻密に分子デザインされた新しいタイプのコバレントドラッグが次々と開発されてきた。それらは **targeted covalent inhibitor (TCI)** と呼ばれ、特にがん治療の領域においてさかんに開発が進められている。TCIの分子デザインには、生体内において標的タンパク質に対して高い反応選択性を発揮できる化学反応の開拓が重要である。コバレントドラッグが機能する場合は、多くの生体分子が共存する分子クラウディング状態にある生体夾雑系、複雑系であり、その反応場としての性質はフラスコ内で構築された人工的な精製系、シンプル系とは全く異なる。本研究では、生体内環境で機能する反応化学の開拓を目指して演者らが展開しているケミカルバイオロジーアプローチによるTCI開発のための創薬有機化学を展開した。

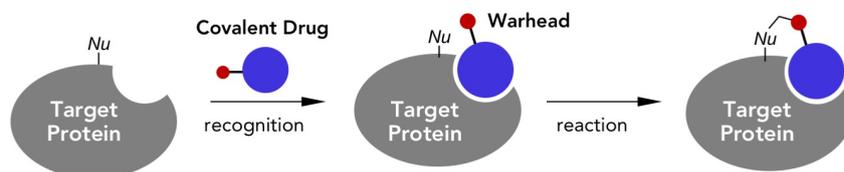


図1. コバレントドラッグとタンパク質の反応様式

2. 研究の目的

本研究の目的は、タンパク質と共有結合を形成するコバレントドラッグのための新しい有機化学の開拓と、それらを応用した創薬開発である。コバレントドラッグは、持続する強く薬効を示す優れた特性を持つ薬剤であり、近年では、抗がん剤を中心に開発研究がさかんに進められている。コバレントドラッグとして最も重要な特性は、非特異的なオフターゲットラベル化を起こさない制御された穏やかな反応性である。しかしながら、生体の夾雑環境で有効に機能するコバレントドラッグに適した有機化学を新たに開拓しようとする試みは、これまでにほとんど行われていない。本研究では、生体夾雑下において標的タンパク質と特異的に反応し、その機能を阻害できる新しい反応基の開発する創薬有機化学を発展させ、ここから得られる知見を基盤技術(プラットフォーム)として応用し、副作用の少ない安全かつ有効なコバレントドラッグの開発を目指す独自の研究展開を目指す。より具体的に本研究では、①ガンならびに感染症を標的としたCFA基を有するコバレントドラッグの開発、②コバレントドラッグに適した新しい反応基の探索と創薬応用の二つを研究プロジェクトの柱として据え、複数の研究テーマを総合的に推進する。

3. 研究の方法

コバレントドラッグは有機合成により得た。細胞系での増殖活性評価、タンパク質ラベル化選択性の評価は培養細胞を用いて行った。ケミカルプロテオミクスについては、サンプル調整を当研究室にて行った後に質量分析による解析を共同研究先に依頼してデータを得た。

4. 研究成果

(1) CFAの反応化学とコバレントドラッグ応用

これまでに開発されたTCIの多くは、がんを対象疾患としたマイケルアクセプター型のキナーゼ阻害であり、標的タンパク質キナーゼのATP結合ポケットにある比較的反応性の低い非触媒性のシステイン残基と共有結合するようにデザインされている。マイケルアクセプター自身は置換基の導入によりシステインとの反応性を自在にチューニングできることが知られているが、これらのコバレントドラッグは濃度依存的に細胞内のタンパク質と非特異反応を起こすことが報告されている。そこで我々は、マイケルアクセプターよりも高い標的的特異性を発揮できる新しい反応基を見出す研究に取り組んだ。カルボニル基の α 位にハロゲンを有する α -ハロアセトアミドは、システイン残基に対する反応基として古くから知られているが、マイケルアクセプターと異なりコバレントドラッグへの応用は、これまであまり行われていない。そこで我々は、システインを含有する人工ペプチドと反応性亜鉛錯体の組み合わせからなる独自の蛍光アッセイ法を開発して、様々な α -ハロアセトアミドの反応性を網羅的に評価して反応性の順位づけを行っ

た (図 3)。その結果、 α -クロロフルオロアセトアミド (CFA) 基がマイケルアクセプター(MA)よりも穏やかな反応性を示すことを見出した。一方、 α -クロロアセトアミド (CA) 基の反応性は MA に比較して過剰であり、 α -フルオロアセトアミド(FA)の反応性は非常に弱かった。

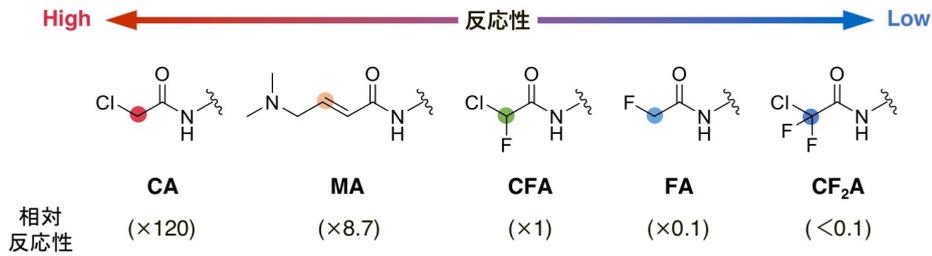


図 2. α -ハロアセタミド類のシステイン残基に対する反応性比較

次に我々は、EGFR を標的として CFA 基を有するコバレントドラッグを開発し、その反応特性を様々なケミカルバイオロジーの手法を用いて評価した。アファチニブ様のキナゾリン誘導体に CFA 基を導入した誘導体を合成し、EGFR を過剰発現する H1975 細胞の増殖抑制を指標として構造—活性相関を実施したところ、リンカー部位に D-プロリンを有する化合物 **8** が強い増殖阻害活性を持つことを見出した (図 3)。一方で CFA 基の代わりに反応性の無いアセチル基を有する化合物 **9** の活性は極めて弱いことから、化合物 **8** の CFA 基が EGFR の ATP 活性ポケット中の Cys797 と共有結合を形成している可能性が強く示唆する結果を得た。

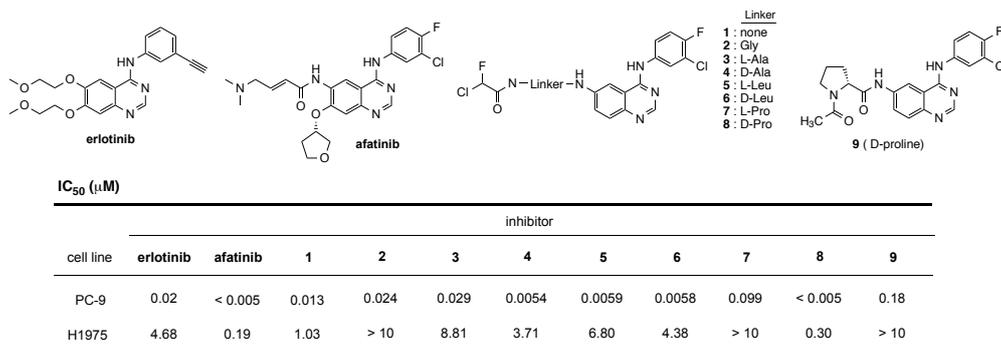


図 3. キナゾリン誘導体の細胞増殖阻害活性の評価

CFA 化合物 **9** にアルキン部位を導入したプローブ **10** を合成して、A431 細胞内における **10** の標的タンパク質選択性をタンパク質の蛍光ラベル化を利用した Gel-based ABPP 法により評価を行った。Gel-based ABPP 法のプロトコールは図 4 に示すとおりである。その結果、CFA プローブ **10** は極めて高い選択性で EGFR と共有結合を形成することが明らかとなった。その標的特異性はプローブ濃度を $0.1 \mu\text{M}$ から $10 \mu\text{M}$ まで変化させても大きく変化することはなかった。一方でマイケルアクセプター(MA)を有するアファチニブ型のプローブ **11** は、濃度に依存してオフターゲット反応が増加し、その割合は $1 \mu\text{M}$ 以上の濃度で特に顕著であった。

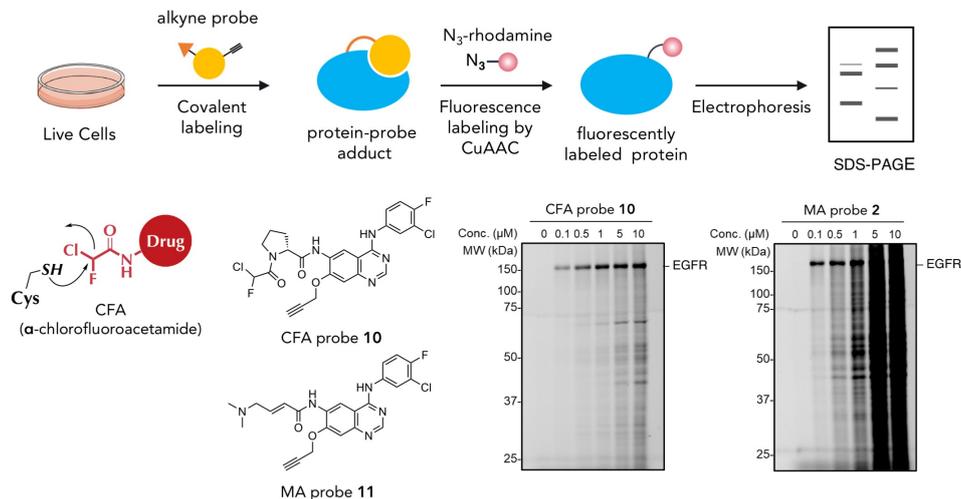


図 4. Gel-based ABPP 法による細胞内タンパク質選択性の評価

Gel-based ABPP 法で得られた細胞内でのプロテオームワイドな反応選択性を定量的に評価するためにはケミカルプロテオミクスの手法である SILAC (stable isotope labeling using amino acid in cell culture)-ABPP 法を用いた検討を行った。A431 細胞に対して CFA プローブ **10** ならびに 3 種類の MA プローブ **11-13** を添加して得られた結果を図 5 に示す。標的タンパク質である EGFR に対する SILAC 比 (縦軸) は、いずれのプローブにおいても近い値である事から、これらのプローブが同程度の効率で EGFR と反応していることが分かる。その一方でプローブと反応したタンパク質の種類 (横軸) は、3 種類の MA プローブ **11-13** に比べて CFA プローブ **10** が有意に少なかった。以上の結果より、CFA プローブ **10** はオフターゲット反応が少なく、標的選択性に優れたコバレントリガンドであることが定量的に評価できた。

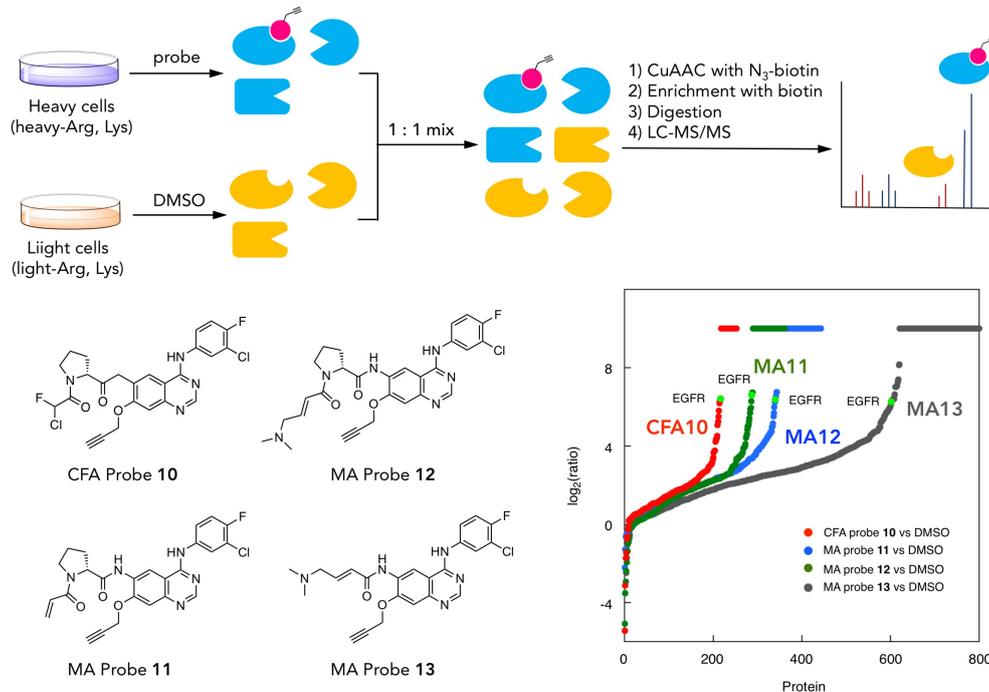


図 5. SILAC 法によるプロテームワイドな細胞内タンパク質選択性の評価

CFA 型のプローブ **10** については、さらに構造最適化を行うことで最終的に NS-062 を得た (図 6)。X 線結晶解析から、NS-062 は EGFR キナーゼドメイン(L858R, T790M)の Cys797 と共有結合を形成していることを明らかとした。また、H1975 がん細胞を担持させた腫瘍モデルマウスに NS-062 を経口投与すると腫瘍の増殖が有意に抑えられることがわかった。その程度は、肺がん治療薬であるアファチニブ投与群と同程度であった。さらにマウス腫瘍において発現する EGFR に NS-062 が共有結合していることも証明できた。以上の事から CFA 型のコバレントドラッグがマウス個体内においても有効に機能することを明らかとした。

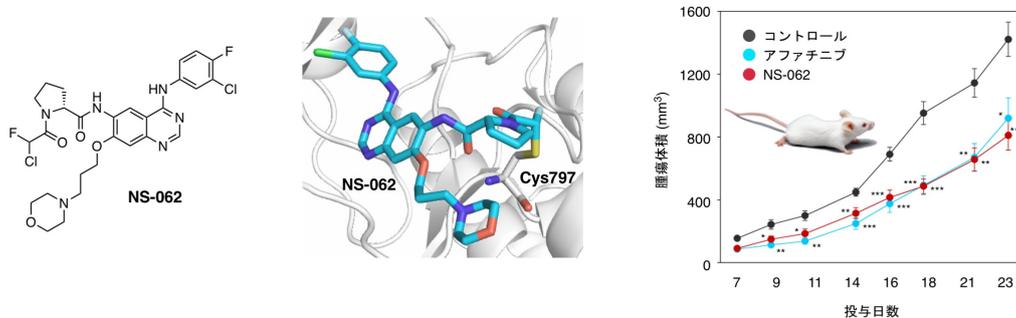


図 6. NS-062 と EGFR キナーゼドメインの X 線結晶解析 (中図)、H1975 担持マウスに対する NS-062 (25 mg/kg, po, bid)の腫瘍増殖抑制効果

(2) BCB の反応化学とコバレントドラッグ応用

ビスクロブタンアミドの反応化学とコバレントドラッグ応用ビスクロブタン(BCB)は高い歪みエネルギーを有する特異な環状構造を持つ化合物であり、橋頭位に電子吸引基を導入すること

で構造歪みの解消をドライビングフォースとする求核付加反応を受けることが知られている(図7)。近年、Baranらはビスクロブタンスルホンがシステインを有するペプチドと水溶液中において反応することを報告した。しかしながら、ビスクロブタンスルホンを含め、BCBの歪み解消型反応を、細胞内タンパク質を標的としたコバレントドラッグに応用した例はこれまでに報告されていない。マイケルアクセプターと異なる反応様式や三次元的な立体構造を持つBCBを用いることで特徴ある反応プロファイルを持つコバレントドラッグのデザインが可能になることが期待された。そこで我々は、カルボキシアミド基を有するBCBアミドの歪み解消型反応をタンパク質システインを標的とした反応基として開拓し、コバレントドラッグへと応用する検討を行った。

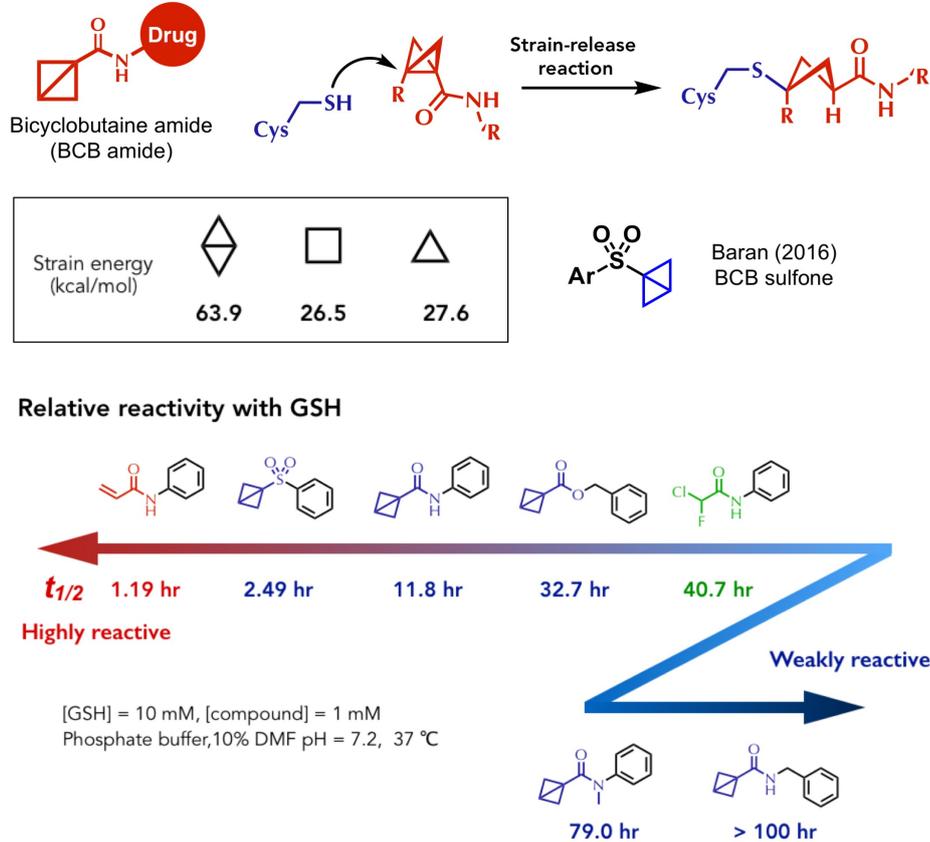


図7. 歪み解消型反応を起こすビスクロブタンの化学

異なる構造を有するBCB化合物群を合成し、それらの反応性をシステインを有するグルタチオン(GSH)を用いて評価したところ、BCBアミド類の反応性はマイケルアクセプターよりもはるかに弱く、CFAと同レベルの穏やかな反応性を示すことが分かった(図8)。興味あることに脂肪族のBCBアミドの反応性は、芳香環を持つBCBアミドよりもかなり低い反応性を示した。次にBCBアミドを有するBTK阻害剤を合成して、それらの共有結合能について評価を行った。構造活性相関研究によって得られたBCB型のプローブ20は、細胞内においてマイケルアクセプター型のプローブ14と同等のラベル化効率を示す事をGel-based ABPP法により明らかとした。一方でプローブ20のオフターゲット反応性は、プローブ14に比べて低いことをSILAC-ABPP法を用いたケミカルプロテオミクスにより明らかとした。

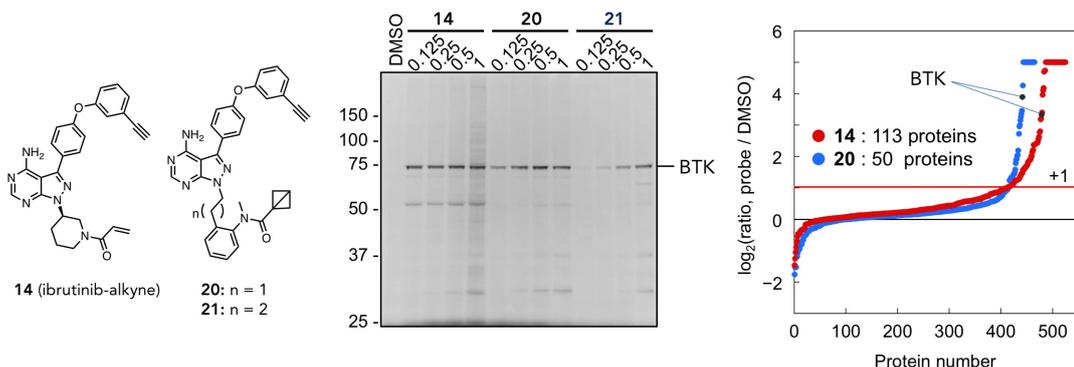


図8. BCBアミドを有するBTK阻害剤の細胞内タンパク質反応性の評価

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Naoya Shindo, Akio Ojida	4. 巻 47
2. 論文標題 Recent progress in covalent warheads for in vivo targeting of endogenous proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116386	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 Daiki Yamane, Satsuki Onitsuka, Suyong Re, Hikaru Isogai, Rui Hamada, Tadanari Hiramoto, Eiji Kawanishi, Kenji Mizuguchi, Naoya Shindo, Akio Ojida	4. 巻 13
2. 論文標題 Selective covalent targeting of SARS-CoV-2 main protease by enantiopure chlorofluoroacetamide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 3027-3034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1sc06596c	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 Mami Sato, Hirokazu Fuchida, Naoya Shindo, Keiko Kuwata, Keisuke Tokunaga, Guo Xiao-Lin, Ryo Inamori, Keitaro Hosokawa, Kosuke Watari, Tomohiro Shibata, Naoya Matsunaga, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo, Mayumi Ono, Akio Ojida	4. 巻 11
2. 論文標題 Selective Covalent Targeting of Mutated EGFR(T790M) with Chlorofluoroacetamide-Pyrimidines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1137-1144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.9b00574	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 Chizuru Miura, Naoya Shindo, Kei Okamoto, Tomoyo Osawa, Akio Ojida	4. 巻 32
2. 論文標題 Fragment-Based Discovery of Irreversible Covalent Inhibitors of Cysteine Proteases Using Chlorofluoroacetamide Library	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1074-1081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00547	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 Keisuke Tokunaga, Mami Sato, Keiko Kuwata, Chizuru Miura, Hirokazu Fuchida, Naoya Matsunaga, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo, Naoya Shindo, Akio Ojida	4. 巻 142
2. 論文標題 Bicyclobutane Carboxylic Amide as a Cysteine-Directed Strained Electrophile for Selective Targeting of Proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 18522-18531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c07490	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 進藤 直哉、王子田 彰夫	4. 巻 55
2. 論文標題 コバレントドラッグ創薬のための創薬有機化学	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 939-943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.55.10_939	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 王子田 彰夫	4. 巻 72
2. 論文標題 生体夾雑環境での創薬有機化学の新展開	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学と工業	6. 最初と最後の頁 407-409
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 内之宮 祥平、王子田 彰夫	4. 巻 70
2. 論文標題 蛍光小分子プローブによる代謝経路活性の生細胞イメージング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 248-254
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 佐藤 磨美、王子田 彰夫	4. 巻 577
2. 論文標題 タンパク質を標的とした創薬有機化学の新展開	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 現代化学	6. 最初と最後の頁 32-36
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 Shohei Uchinomiya, Naoya Matsunaga, Koichiro Kamoda, Ryosuke Kawagoe, Akito Tsuruta, Shigehiro Ohdo, Akio Ojida	4. 巻 56
2. 論文標題 Fluorescence detection of metabolic activity of the fatty acid beta oxidation pathway in living cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 3023-3026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc09993j	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 Naoya Shindo, Akio Ojida	4. 巻 -
2. 論文標題 In vivo targeting endogenous proteins with reactive small molecules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Handbook of In Vivo Chemistry in Mice. From Lab to Living System, Tanaka, K., Vong, K. Eds. Wiley-VCH	6. 最初と最後の頁 281-307
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 N. Shindo, H. Fuchida, M. Sato, K. Watari, T. Shibata, K. Kuwata, C. Miura ¹ , K. Okamoto, Y. Hatsuyama, K. Tokunagi, S. Sakamoto, S. Morimoto, Y. Abe, M. Shiroishi, J. M. M. Caaveiro, T. Ueda, T. Tamura, N. Matsunaga, T. Nakao, S. Koyanagi, S. Ohdo, Y. Yamaguchi, I. Hamachi, M. Ono, A. Ojida	4. 巻 15
2. 論文標題 Selective and Reversible Modification of Kinase Cysteines with Chlorofluoroacetamides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 250-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-018-0204-3	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 N. Zenmyo, H. Tokumaru, S. Uchinomiya, H. Fuchida, S. Tabata, I. Hamachi, R. Shigemoto, A. Ojida	4. 巻 92
2. 論文標題 Optimized Reaction Pair of the CysHis Tag and Ni(II)-NTA Probe for Highly Selective Chemical Labeling of Membrane Proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bull. Chem. Soc. Jpn.	6. 最初と最後の頁 995-1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20190034	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 進藤 直哉、王子田 彰夫	4. 巻 27
2. 論文標題 コバレント阻害剤の標的特異性向上を目指した新規反応基の探索とEGFR阻害剤への応用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 MEDCHEM NEWS	6. 最初と最後の頁 92-99
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 N. Delsuc, S. Uchinomiya, A. Ojida, I. Hamachi	4. 巻 53
2. 論文標題 A host guest system based on collagen-like triple-helix hybridization	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 6856-6859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c7cc03055j	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58件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Naoya Shindo
2. 発表標題 Selective and reversible modification of kinase cysteines with chlorofluoroacetamides
3. 学会等名 EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shohei Uchinomiya
2. 発表標題 Live-cell imaging of activity of fatty acid beta oxidation pathway with a fluorescent probe
3. 学会等名 10th Joint RSC-CSJ Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 進藤直哉, 淵田大和, 佐藤磨美, 渡公佑, 桑田啓子, 小野眞弓, 王子田彰夫
2. 発表標題 クロロフルオロアセタミドを利用した不可逆的キナーゼ阻害剤の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内之宮祥平, 松永直哉, 鴨田光一郎, 大戸茂弘, 王子田彰夫
2. 発表標題 小分子プローブを用いた脂肪酸 酸化経路活性の生細胞蛍光イメージング
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永啓佑, 進藤直哉, 佐藤磨美, 桑田啓子, 王子田彰夫
2. 発表標題 不可逆阻害剤への応用を目指したひずみ解消型反応基の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王子田彰夫
2. 発表標題 夾維系における蛋白質不可逆阻害の化学
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 進藤直哉, 淵田大和, 佐藤磨美, 渡公佑, 小野眞弓, 王子田彰夫
2. 発表標題 CFAケミストリーを用いたキナーゼの高選択的不可逆阻害
3. 学会等名 第35回創薬セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永啓佑, 進藤直哉, 佐藤磨美, 桑田啓子, 王子田彰夫
2. 発表標題 コバレント阻害剤への利用を指向したひずみ解消型反応基の開発
3. 学会等名 生体機能関連化学部会若手の会 第31回サマースクール
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤磨美, 進藤直哉, 安田齊弘, 王子田彰夫
2. 発表標題 タンパク質ラベル化のためのホルミル基導入法の開発
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永啓佑, 進藤直哉, 佐藤磨美, 桑田啓子, 王子田彰夫
2. 発表標題 ひずみ解消型反応のタンパク質不可逆阻害への応用
3. 学会等名 第7回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永啓佑, 進藤直哉, 佐藤磨美, 桑田啓子, 王子田彰夫
2. 発表標題 ひずみ解消型反応のタンパク質不可逆阻害への応用
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内之宮祥平, Weber mark, 永浦智樹, 王子田彰夫
2. 発表標題 イメージングとケミカルプロテオミクスによる脂肪酸 酸化解析用ケミカルツールの開発
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内之宮祥平
2. 発表標題 細胞代謝を解析するケミカルツール群の開発
3. 学会等名 新学術領域「分子夾雑の生命化学」第2回関東地区シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 進藤直哉
2. 発表標題 Selective and reversible modification of kinase cysteines with chlorofluoroacetamides
3. 学会等名 第2回有機合成化学講演会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王子田彰夫
2. 発表標題 コバレントドラッグ創薬のためのケミカルバイオロジープラットフォームの開拓
3. 学会等名 2019年度BINDS公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 進藤直哉, 徳永啓佑, 佐藤磨美, 桑田啓子, 淵田大和, 王子田彰夫
2. 発表標題 ピシクロプタンのひずみ解消反応を利用したタンパク質の標的選択的不可逆阻害
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 王子田彰夫
2. 発表標題 コバレントドラッグ創薬のためのケミカルバイオロジープラットフォーム
3. 学会等名 第28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 2019年

1. 発表者名 王子田彰夫
2. 発表標題 コバレントドラッグのケミカルバイオロジー～標的選択的キナーゼ阻害剤の創製～
3. 学会等名 11thGFRGプロジェクトシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内之宮祥平, Mark Weber, 松永直哉, 大戸茂弘, 王子田彰夫
2. 発表標題 細胞内代謝経路を解明するケミカルツールの開発
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 徳永啓佑, 進藤直哉, 佐藤磨美, 桑田啓子, 王子田彰夫
2. 発表標題 ひずみ解消型反応基の開拓と不可逆阻害剤開発への応用
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 Shindo Naoya, Tokunaga Keisuke, Sato Mami, Kuwata Keiko, Ojida Akio
2. 発表標題 Bicyclobutane Carboxylic Amide as a Strain-Release Type Electrophile for Selective Targeting of Proteins in Live Cells
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上和哉, ウェーバーマーク, 永浦智樹, 内之宮祥平, 王子田彰夫
2. 発表標題 ケミカルプローブによる代謝経路の解析(1) 生体組織での脂肪酸 酸化を目指したキノンメチド放出型プローブの開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永浦智樹, 井上和哉, ウェーバーマーク, 内之宮祥平, 王子田彰夫
2. 発表標題 ケミカルプローブによる代謝経路の解析(2): キノンメチド放出型 酸化検出プローブの構造検討と機能評価
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内之宮祥平, 川越亮介, Weber Mark, 坂本茉莉, 王子田彰夫
2. 発表標題 蛍光小分子プローブによる脂肪酸 酸化の生細胞イメージング
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 徳永啓佑, 進藤直哉, 王子田彰夫
2. 発表標題 コバレントドラッグへの応用を目指したひずみ解消型反応基の開発
3. 学会等名 創薬懇話会 in 志賀島
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤磨美, 進藤直哉, 淵田大和, 三浦千鶴, 岡本 恵, 初山勇次, 小野真弓, 渡 公佑, 王子田彰夫
2. 発表標題 CFA基の反応特性を利用したキナーゼ阻害剤の開発
3. 学会等名 創薬懇話会 in 志賀島
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 郭曉林, 進藤直哉, 淵田大和, 佐藤磨美, 稲森遼, 渡公佑, 小野真弓, 王子田彰夫
2. 発表標題 CFA基を有する第三世代EGFR阻害剤の開発
3. 学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富安美月, 下津曲華子, 進藤直哉, 淵田大和, 三浦千鶴, 大澤智代, 王子田彰夫
2. 発表標題 反応性フラグメントライブラリーを利用した抗マラリア薬の開発
3. 学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 進藤直哉
2. 発表標題 狙ったタンパク質と選択的に共有結合を作るコバレントドラッグの有機化学
3. 学会等名 第6回BRIGHT symposium (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 王子田彰夫
2. 発表標題 タンパク質システインを標的とするケミカルバイオロジー：イメージングとコバレントドラッグ開発への応用
3. 学会等名 第16回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤磨美, 進藤直哉, 淵田大和, 桑田啓子, 渡 公佑, 小野真弓, 王子田彰夫
2. 発表標題 CFAケミストリーの選択的かつ不可逆的コバレントドラッグ開発への応用 (1)
3. 学会等名 第12回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 進藤直哉, 淵田大和, 佐藤磨美, 桑田啓子, 渡 公佑, 小野真弓, 王子田彰夫
2. 発表標題 CFAケミストリーの選択的かつ不可逆的コバレントドラッグ開発への応用 (2)
3. 学会等名 第12回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳永啓佑, 進藤直哉, 王子田彰夫, タンパク質の不可逆阻害を指向したひずみ解消型反応基の開発
2. 発表標題 タンパク質の不可逆阻害を指向したひずみ解消型反応基の開発
3. 学会等名 第12回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内之宮祥平, 川越亮介, Weber Mark, 坂本茉莉, 鴨田光一郎, 王子田彰夫
2. 発表標題 蛍光小分子による脂肪酸 酸化の1細胞イメージング
3. 学会等名 第12回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akio Ojida
2. 発表標題 Selective and reversible covalent modification of non-catalytic cysteines with weakly reactive α -chlorofluoroacetamides
3. 学会等名 TSB2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akio Ojida
2. 発表標題 Reversible covalent modification of non-catalytic cysteines with α -chlorofluoroacetamide (CFA)
3. 学会等名 10th Singapore International Chemistry Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内之宮祥平・松永直哉・坂本茉莉・Weber Mark・鴨田光一郎・大戸茂弘・王子田彰夫
2. 発表標題 代謝検出蛍光プローブの開発 (1) 脂肪酸 酸化の生細胞蛍光イメージング
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤磨美、進藤直哉、王子田彰夫
2. 発表標題 -クロロフルオロエチルアミンの反応活性化機構の解析とタンパク質ラベル化への応用
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永啓佑、進藤直哉、王子田彰夫
2. 発表標題 不可逆阻害剤への応用を指向したひずみ解消型反応基の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 郭 暁林、進藤直哉、王子田彰夫
2. 発表標題 CFA基の反応特性を応用した第三世代型EGFR不可逆阻害剤の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内之宮祥平、松永直哉、川越亮介、鴨田光一郎、大戸茂弘、王子田彰夫
2. 発表標題 一細胞代謝イメージング:脂肪酸 酸化を可視化する蛍光プローブの開発
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 富安美月, 下津曲華子, 進藤直哉, 淵田大和, 三浦千鶴, 大澤智代, 王子田彰夫
2. 発表標題 反応性フラグメントライブラリーを利用した抗マalaria薬の開発
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 進藤直哉
2. 発表標題 コバレント阻害剤の標的選択性向上を指向した新規反応基の探索とキナーゼ阻害剤への応用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akio Ojida
2. 発表標題 Selective and reversible covalent modification of non-catalytic cysteines with weakly reactive α -chlorofluoroacetamides
3. 学会等名 The 3rd HU-TMU-KU Joint Symposium for Pharmaceutical Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akio Ojida
2. 発表標題 Selective and reversible covalent modification of non-catalytic cysteines with weakly reactive α -chlorofluoroacetamides
3. 学会等名 CMCB2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤磨美、進藤直哉、淵田大和、初山勇次、三浦千鶴、岡本 恵、渡 公佑、小野真弓、王子田彰夫
2. 発表標題 CFAケミストリーによる高選択的コバレントドラッグの開発
3. 学会等名 第27回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 進藤直哉、淵田大和、佐藤磨美、渡 公佑、小野真弓、王子田彰夫
2. 発表標題 CFAケミストリーによるタンパク質の不可逆阻害
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第12回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 徳永啓佑、進藤直哉、淵田大和、初山勇次、渡 公佑、小野真弓、王子田彰夫
2. 発表標題 新規反応性基を持つ不可逆的EGFR阻害剤の標的選択性評価
3. 学会等名 第54回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 徳永啓佑、進藤直哉、三浦千鶴、王子田彰夫
2. 発表標題 タンパク質の不可逆阻害を目指したひずみ解消型反応基の開発
3. 学会等名 第5回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 淵田大和、進藤直哉、佐藤磨美、初山勇次、三浦千鶴、岡本 恵、渡 公佑、小野真弓、王子田彰夫
2. 発表標題 CFAケミストリーを利用した標的タンパク質特異的な不可逆阻害
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 進藤直哉、淵田大和、初山勇次、三浦千鶴、岡本 恵、渡 公佑、小野真弓、王子田彰夫
2. 発表標題 CFA基の化学を利用した新規不可逆的EGFR阻害剤の開発
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 徳永啓佑、進藤直哉、三浦千鶴、王子田彰夫
2. 発表標題 タンパク質の不可逆阻害を目指したひずみ解消型反応基の開発
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 王子田彰夫
2. 発表標題 生体分子と革命分子を融合して人工生命を目指す
3. 学会等名 第7回CSJ化学フェスタ2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 進藤直哉、淵田大和、初山勇次、渡 公佑、小野真弓、王子田彰夫
2. 発表標題 コバレント阻害剤の標的特異性向上を目指した新規反応基の探索とEGFR阻害剤への応用
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 徳永啓佑、進藤直哉、三浦千鶴、王子田彰夫
2. 発表標題 コバレントドラッグに利用可能なひずみ解消型反応基の開発
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤磨美、進藤直哉、淵田大和、初山勇次、三浦千鶴、岡本 恵、渡 公佑、小野真弓、王子田彰夫
2. 発表標題 コバレントドラッグの化学 (1) : CFA基の反応特性を利用したキナーゼ阻害剤の開発
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳永啓佑、進藤直哉、王子田彰夫
2. 発表標題 コバレントドラッグの化学 (2) : ひずみ解消型反応基の開拓と阻害剤開発への応用
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 進藤直哉, 湊田大和, 佐藤磨美, 大澤智代, 徳永啓佑, 小野真弓, 渡 公佑, 王子田彰夫
2. 発表標題 CFA基を利用したコバレントドラッグ創薬
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 EGFR阻害剤及び腫瘍治療に有用な新規化合物	発明者 王子田 彰夫、小野 真弓、渡 公佑、進 藤 直哉、湊田 大	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/040340	取得年 2017年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

九州大学薬学研究院創薬ケミカルバイオロジー研究室ホームページ http://bunseki.phar.kyushu-u.ac.jp

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	小野 真弓 (Ono Mayumi) (80128347)	聖マリア学院大学・看護学研究科・教授 (37125)	

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