

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08034

研究課題名(和文) カテコール-0-メチル転移酵素の賦活化物質の研究：COMT不全解消を目指して

研究課題名(英文) Catechol-0-methyltransferase Enhancer

研究代表者

飯島 洋 (IIJIMA, Hiroshi)

日本大学・薬学部・教授

研究者番号：30465281

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：腎臓障害や妊娠高血圧腎症の患者では、カテコール0-メチル転移酵素(COMT)の活性の低下と病態の進行が相関することが知られている。我々はCOMTの活性が、S-アデノシルホモシステイン(SAH)によって阻害されていることに着目し、SAHによる阻害を解除する物質(賦活化物質)を見出した。本研究では、さらに活性の高い化合物の探索に並行して、賦活化物質がCOMT賦活化メカニズムを解明することを目的にした。その結果、従来よりも高活性な化合物A00607を見出した。また賦活化メカニズムとして迂回路モデルを構築した。

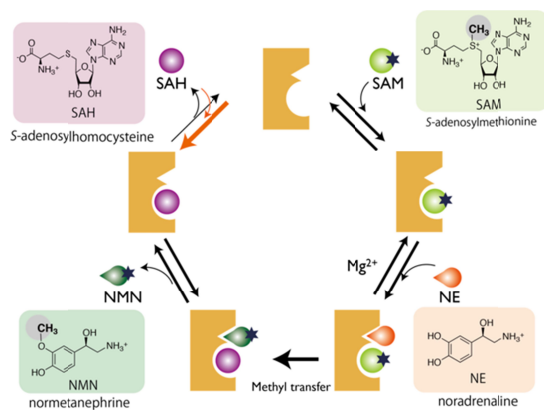
研究成果の概要(英文)：It is known that among end-stage renal disease and preeclampsia patients the progress of the disease accompany dysfunction of catechol O-methyl transferase activity. We hypothesized that inhibition by S-adenosylhomocystein (SAH) lowers COMT activity. We searched for compounds that release the enzyme from the inhibition, the enhancers. In this study we discovered an enhancer A00607 which is more potent ever. We intend to reveal the molecular mechanism how the enhancer removes the SAH inhibition by enzyme kinetic study, equilibrium dialysis and isothermal calorimetric titration method. We proposed a theoretical model (by-pass model) and built logical model to explain mechanism of enhancement.

研究分野：医歯薬学

キーワード：カテコール0-メチル転移酵素 生成物阻害 S-アデノシルチオニン

### 1. 研究開始当初の背景

カテコール-O-メチル転移酵素(COMT)の生体内における機能低下は、腎機能低下、血管障害、高血圧などに深く関与している。COMTは自身の反応生成物である S-アデノシルホモシステイン(SAH)によって強い生成物阻害を受ける。我々は、SAHによる生成物阻害を解除する物質(賦活化物質)を探索し、さらに賦活化物質のアナログ化合物には生成物阻害を強化するものもあることを見出した。このことは、化合物が結合する部位を通じて、COMTはSAHによる阻害感度を調節していることを示唆する。賦活化物質に関する構造活性相関並びに賦活化メカニズムの解明はCOMTが関与するといわれている様々な病態の研究ひいては治療薬の開発に役立つと期待される。



### 2. 研究の目的

本研究は賦活化物質結合部位の存在と性格を明らかにすること、及び、賦活化物質の構造的な基礎知見の集積を目的とした。我々は化合物によるCOMTの賦活化は、生成物阻害の解除というユニークなメカニズムを想定している。そのメカニズムを説明する論理モデルを構築する。

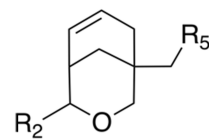
### 3. 研究の方法

当初見出していた賦活化化合物のアナログ化合物を合成し評価を行った。RatのCOMTの発現系を構築し、大腸菌で発現、精製した。Rat COMT取得により、(i)見出していた賦活化化合物がhuman COMTだけでなく作用するか、(ii)human COMTで難航していたタンパク質結晶化を試みた。新たな骨格を仮想スクリーニングにて探索した。賦活化のメカニズムについては新たなアイデアで論理的モデルを構築した。従来はオーソドックスな平衡理論で解析しようと試み、複雑な計算を完遂できなかった。本研究では定常理論に基づく発想で論理式の導出を試みた。

### 4. 研究成果

Oxabicyclononane系化合物A00013のアナログの合成を行なったが、従来の化合物を上回

る賦活化活性を持つ新規な化合物は見出せなかった。合成を試みた一部の化合物は不安定であった。A00013のどの部分が大切なのかという観点からA00013の2位置換基、5位置換基を削除するとどちらも活性を失った。



A00013はOxabicyclononane系化合物のなかでestradiol受容体に結合する化合物に構造的に似ている。そこで、estradiol並びにestrone系の合成化合物を日本大学薬学部宮入伸一教授から提供を受け、活性を評価したところ、A00013よりは低い活性を示す化合物が見出された。また、estrone誘導体の中にはCOMT活性の阻害作用を示すものも見出された。

EstradiolのA環の2位がさらに水酸化された2-hydroxyestradiol(2ME)はCOMTの基質である。2MEもCOMT活性を阻害した。このことは、賦活化化合物はCOMTの基質結合部位(カテコール基質結合部位)との相互作用を通じて、COMTの第一基質であるS-アデノシルメチオニン結合部位に結合して活性を阻害しているSAHとCOMTの親和性を低下させるものと考えられる。

そこでアドレナリン受容体阻害剤を購入して、賦活化活性を持つかを調べた。残念ながら活性は見られなかったが、一部の化合物は阻害活性を示し、COMTとの間に相互作用があることが示された。ただしその濃度は100 μMであり、薬物本来の治療濃度からは常に高い値で、これらが生体内でCOMT活性に与えるとは考えられない。

Rat COMTの発現系はhuman COMTの発現プラスミドの遺伝子の交換で実施できた。発現量もhumanの場合と大きく変わらず、精製に関しても全く同様に行うことができた。LB培地2 Lの培養で12 gr程度の質量の菌体、SDS-PAGEで均一なゲル濾過でmonomer画分を10 mg程度取得できる。

既知賦活化活性化合物による感受性もhuman COMTと一致した。このことは、賦活化化合物の作用はhumanとratに共通であることを意味する。

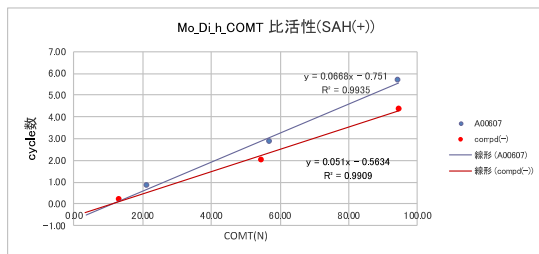
Rat COMTを用いて結晶化実験を行ったところ、結晶を得ることができた。賦活化化合物をソーキングしたが、複合体の構造解析はできなかった。これは化合物の溶解度とCOMTへの結合親和性がソーキングによる複合体形成は不可能であったためと考えられた。その後、COMTを化合物と混合し、それを濃縮することで複合体を得る試みを条件を変えながら実施したが、研究期間中には複合体結晶を取得できなかった(継続中)。

Human COMTでは、COMTにはdimerとmonomerがあることが判明していた。Rat COMTではCys残基は4残基であり、7残基あるhuman COMTよりも安定と期待されたが、rat COMTの場合でもdimerとmonomerが存在した。

Monomer 画分、dimer 画分のタンパク質について、SH のアルキル化と引き続く LC-MS 解析による分析を行った結果、dimer 画分には SS 結合の形成は検出できなかった。Dimer は非共有結合性であり、既に結晶構造が報告されている domain swap dimer であると推定した。本研究では分析ゲル濾過の HPLC クロマトカラム (superdex increase 75) を導入し、従来は native 電気泳動で分析していた dimer-monomer 比率を、10 分程度で決定できるようになった。その結果、実験直前と直後の dimer-monomer 比率を測定できるようになり、下記の事柄を明らかにすることができた。Dimer と monomer は遅い平衡にあり、monomer の方が安定である。Monomer 画分は保存しても dimer の発生は少ない。Dimer 画分 (0.8 mg/mL dimer 90%) からは 4 に保存すると、4 日で Dimer : Monomer 2:3 (モル比では 1:3) の平衡に達した。同じ条件下 (4 日) では Monomer 画分 (0.5 mg/mL) からは、少量であるが oligomer が生じていた。0.5 mg/mL 程度の濃度では monomer からは dimer よりも変性へ向かうようである。

Monomer と dimer の構成比率を変化させて、酵素活性を測定することで、monomer と dimer の非酵素活性を調べたところ、dimer の酵素活性はゼロであり monomer が活性体であることが判明した。

さらに化合物を共存させ SAH による阻害への影響を調べたところ、賦活化は monomer に対するものであることが判明した。

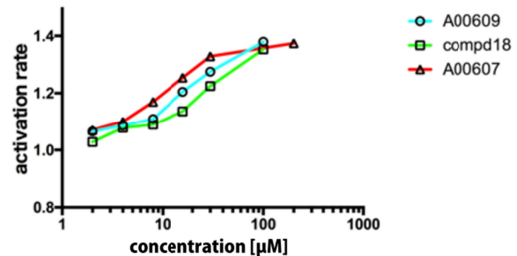


興味深いことに、賦活化化合物が共存する (100  $\mu$ M) 時、37 50 分の間に dimer からは monomer への変化が誘起されており、5%程度 monomer が増える。しかし、化合物による酵素活性上昇 (賦活化) をこの monomer の誘起では説明できず、賦活化の本質は化合物による SAH の阻害解除である。Monomer 比率の上昇は賦活化物質が COMT と結合した結果、dimer-monomer の平衡が monomer 側に偏ることであると考えている。この dimer monomer 変化は賦活化のメカニズムと関連すると期待できる。

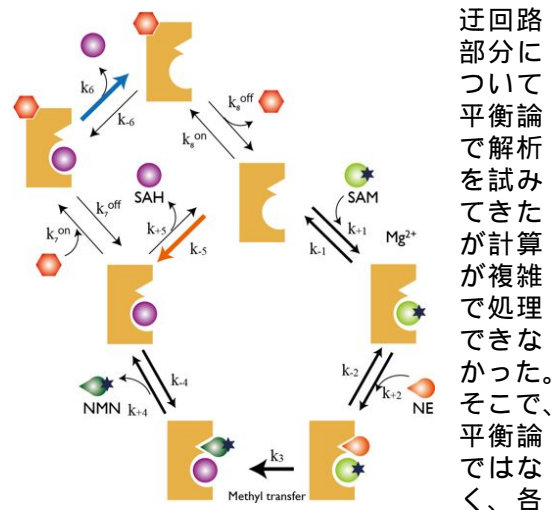
過去、我々は SAH と COMT の解離定数 ( $K_d$ ) の測定を、平衡透析法や等温熱滴定法で測定し、化合物が  $K_d$  を大きくすることは検出していたが、結合数  $n$  が 0.7 程度であったため、発表を控えていた。今回の結果から、 $n$  が低い原因は精製酵素画分における dimer の混入あるいは発生によるものと考えており、HPLC ゲル濾過により、実験直前と直後の

dimer-monomer 比率の検証しながら、再度実験を行う予定である。

仮想スクリーニングから、bicyclodecane 系化合物に由来化合物 A00013 や compd18 よりも強い活性を持つ化合物 A00607 を見出した。従来化合物と A00607 の用量作用曲線を比較すると、A00607 は 30  $\mu$ M で賦活化を示すことがわかった。A00607 についてはさらに誘導体を検討し、2018 年中に特許出願予定である。



Bicyclodecane 誘導体として、高脂血症治療薬 HMGCoA (hydroxymethyl-glutamate-CoA) 還元酵素阻害剤を入手し、賦活化活性があるかを調べたが、賦活化活性は見出せなかった。我々は化合物による賦活化は、化合物の存在が SAH と COMT の親和性を低下させるためであると考へ、「迂回路モデル」を提案している。迂回路モデルでは安定な COMT/SAH から直接的に COMT と SAH に乖離するのではなく、賦活化化合物 (enhancer) が COMT/SAH 複合体に結合して生じた e/COMT/SAH から SAH が脱離しやすいと考えている。このモデルの



迂回路部分について平衡論で解析を試みてきたが計算が複雑で処理できなかった。そこで、平衡論ではなく、各状態が定常であるとして計算を行ったところ、これは比較的容易に解くことができた。この式では化合物濃度  $[e]$  と SAH が結合していない COMT、free の COMT  $[COMT]$ 、の関係が示されている。

分母には単過程の平衡定数  $K$  と、その過程とは離れた過程の速度定数  $k$  の積からなる項があり、このモデルが全体の速度定数の大きさのバランスの上に成り立つことがわかる。また、この式は  $[COMT] = (a[SAH] + b) / (c[SAH]^2 + d[SAH] + e)$  という関数であり、SAH の濃度には最適値があることもわかり、このことは実験と定性的に一致している。

$$[\text{COMT}]^{\text{free}} = \frac{k_6 k_7 k_8^{\text{on}} k_8^{\text{off}} [e] + k_3 k_6 k_7^{\text{off}} [\text{SAH}] + k_3 k_8^{\text{off}} (k_6 + k_7^{\text{off}})}{k_7^{\text{on}} k_8^{\text{on}} (k_6 + k_6 [\text{SAH}]) [e]^2 + k_3 k_6 (k_7^{\text{off}} + k_7^{\text{on}}) [\text{SAH}]^2 + \{ k_3 k_7^{\text{on}} (k_6 + k_7^{\text{off}}) + k_6 k_8^{\text{on}} (k_6 + k_7^{\text{off}}) \} [e] [\text{SAH}] + \{ k_3 k_7^{\text{on}} k_8^{\text{off}} + k_3 k_8^{\text{on}} (k_6 + k_7^{\text{off}}) \} [e] + \{ k_3 k_6 k_7^{\text{off}} + k_3 k_8^{\text{off}} (k_6 + k_7^{\text{off}}) \} [\text{SAH}] + k_3 k_8^{\text{off}} (k_6 + k_7^{\text{off}})} \quad [\text{COMT}]_{\text{total}}$$

分母子を k-5k6k7onk8off (右回り積) で割る

$$\text{分子 } [\text{COMT}]^{\text{free}}: \frac{1}{k_5} [e] + \frac{1}{k_8^{\text{off}}} \frac{K_{d5}^{\text{COMT}/\text{SAH}} K_{d7}^{\text{eCOMT}/\text{SAH}}}{K_{d6}^{\text{eCOMT}/\text{SAH}}} [\text{SAH}] + \text{const}$$

$$\text{分母 第一項 } \frac{1}{k_5} \frac{1}{K_{d8}^{\text{eCOMT}}} \left( 1 + \frac{[\text{SAH}]}{K_{d6}^{\text{eCOMT}/\text{SAH}}} \right) [e]^2$$

$$\text{第二項 } \frac{1}{k_8^{\text{off}}} \frac{1}{K_{d6}^{\text{eCOMT}/\text{SAH}}} \left( K_{d7}^{\text{eCOMT}/\text{SAH}} + [e] \right) [\text{SAH}]^2$$

$$\text{第三項 } \left( \frac{1}{k_6} + \frac{1}{k_8^{\text{off}}} + \frac{1}{k_7^{\text{off}}} \frac{K_{d5}^{\text{COMT}/\text{SAH}}}{K_{d6}^{\text{eCOMT}/\text{SAH}} K_{d8}^{\text{eCOMT}}} + \frac{1}{k_5} \frac{K_{d7}^{\text{eCOMT}/\text{SAH}}}{K_{d6}^{\text{eCOMT}/\text{SAH}}} \right) [e][\text{P}]$$

## 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 26 件)

1. Identification of two phenanthrene derivatives from Australasian allied species in genus *Dendrobium*. Takamiya T, Kitamura S, Suzuki S, Shioda N, Matsuo Y, Murase K, Kaiho Y, Tsurumaki Y, Fujiwara Y, Sone M, Machida T, Matsumoto R, Miyamoto A, Hirose D, Furukawa M, Makino M, Matsuzaki K, Kitanaka S, Yukawa T, Iijima H. *Chem. Pharm. Bull.* **66**, 642-650, 2018. 査読有
2. Effects of bovine lactoferrin on L-DOPA absorption and metabolism in mice. Ikeda, M., Iijima, H., Shinoda, I., Iwamoto, H., Takeda, Y. *Food and Functions*, 2018. DOI:10.1039/C7F001518F 査読有
3. Positive charges on the surface of thaumatin are crucial for the multi-point interaction with the sweet receptor. Masuda T, Kigo S, Mitsumoto M, Ohta K, Suzuki M, Mikami B, Kitabatake N, Tani F. *Front. Mol. Biosci.* **13**, article 10, 2018. 査読有
4. Indirubin 3'-oxime inhibits anticancer agent-induced YB-1 nuclear translocation in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells. Tanaka T, Ohashi S, Saito H, Wada T, Aoyama T, Ichimaru Y, Miyairi S, Kobayashi S. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **496**, 7-11, 2018. 査読有
5. Inhibitory Effect of Bovine

Lactoferrin on Catechol-O-Methyltransferase. Ikeda, M., Iijima, H., Shinoda, I., Iwamoto, H., Takeda, Y. *Molecules* **22**, 1373-1285, 2017. 査読有

6. A sequence-tagged site marker for identifying the Japanese Mat Rush (*Juncus effusus*) Cultivar 'Hinomidori.' Noguchi T, Hosobuchi S, Takamiya T, Imure K, Saito A, Ohtake Y, Yamashita H, Murakami Y, Okuizumi H. *JARQ* **51**, 45-49, 2017. 査読有
7. Stereospecific inhibition of nitric oxide production in macrophage cells by flavanones: Synthesis and the structure-activity relationship. Part 2. Jiang, W-J., Kitanaka, S., Takamiya, T., Iijima, H. *Bioorg. Med. Chem.* **25**, 4277-4284, 2017. 査読有
8. Structure-activity relationship of the inhibitory effects of flavonoids on nitric oxide production in RAW264.7 cells. Jiang, W-J., Daikonya, A., Ohkawara, M., Nemoto, T., Noritake, R., Takamiya, T., Kitanaka, S., Iijima, H. *Bioorg. Med. Chem.* **25**, 779-788, 2017. 査読有
9. Molecular structure of a prostaglandin D synthase requiring glutathione from the brown planthopper, *Nilaparvata lugens*. Yamamoto K, Higashiura A, Suzuki M, Aritake K, Urade Y, Nakagawa A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **492**, 166-171, 2017. 査読有
10. XFEL structures of the influenza M2 proton channel: Room temperature water networks and insights into proton conduction. Thomaston JL, Woldeyes RA, Nakane T, Yamashita A, Tanaka T, Koiwai K, Brewster AS, Barad BA, Chen Y, Lemmin T, Uervirojnangkoorn M, Arima T, Kobayashi J, Masuda T, Suzuki M, Sugahara M, Sauter NK, Tanaka R, Nureki O, Tono K, Joti Y, Nango E, Iwata S, Yumoto F, Fraser JS, DeGrado WF. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **114**, 13357-13362, 2017 査読有
11. Experimental phase determination with selenomethionine or mercury-derivatization in serial femtosecond crystallography.



- Yamashita K, Kuwabara N, Nakane T, Murai T, Mizohata E, Sugahara M, Pan D, Masuda T, Suzuki M, Sato T, Kodan A, Yamaguchi T, Nango E, Tanaka T, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Many H, Endo T, Kato R, Senda T, Kato H, Iwata S, Ago H, Yamamoto M, Yumoto F, Nakatsu T. *IUCrJ*. **4**, 639-647, 2017. 査読有
12. Hydroxyethyl cellulose matrix applied to serial crystallography. Sugahara M, Nakane T, Masuda T, Suzuki M, Inoue S, Song C, Tanaka R, Nakatsu T, Mizohata E, Yumoto F, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O, Numata K, Nango E, Iwata S. *Scientific Reports* **7**, 703, 2017. 査読有
  13. Atomic resolution structure of serine protease proteinase K at ambient temperature. Masuda T, Suzuki M, Inoue S, Song C, Nakane T, Nango E, Tanaka R, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Mikami B, Nureki O, Numata K, Iwata S, Sugahara M. *Scientific Reports* **7**, 45604, 2017. 査読有
  14. Light-induced structural changes and the site of O=O bond formation in PSII caught by XFEL. Suga M, Akita F, Sugahara M, Kubo M, Nakajima Y, Nakane T, Yamashita K, Umena Y, Nakabayashi M, Yamane T, Nakano T, Suzuki M, Masuda T, Inoue S, Kimura T, Nomura T, Yonekura S, Yu LJ, Sakamoto T, Motomura T, Chen JH, Kato Y, Noguchi T, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Nango E, Tanaka R, Naitow H, Matsuura Y, Yamashita A, Yamamoto M, Nureki O, Yabashi M, Ishikawa T, Iwata S, Shen JR. *Nature* **543**, 131-135, 2017. 査読有
  15. Indirubin derivatives protect against endoplasmic reticulum stress-induced cytotoxicity and down-regulate CHOP levels in HT22 cells. Kosuge Y, Saito H, Haraguchi K, Ichimaru Y, Ohashi S, Miyagishi H, Kobayashi S, Ishige K, Miyairi S, Ito Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **27**, 5122-5125, 2017. 査読有
  16. Bromindirubin-3'-(0-oxiran-2-ylmethyl)oxime: a long-acting anticancer agent and a suicide inhibitor for epoxide hydrolase. Ichimaru Y, Fujii T, Saito H, Sano M, Uchiyama T, Miyairi S. *Bioorg. Med. Chem.* **25**, 4665-4676, 2017. 査読有
  17. Induction of cell death in pancreatic ductal adenocarcinoma by indirubin 3-oxime and 5-methoxyindirubin 3-oxime in vitro and in vivo. Sano M, Ichimaru Y, Kurita M, Hayashi E, Homma T, Saito H, Masuda S, Nemoto N, Hemmi A, Suzuki T, Miyairi S, Hao H. *Cancer Letters*, **397**, 72-82, 2017. 査読有
  18. Saikokaryukotsuboreito during pregnancy protects rat neonates from maternal cannibalism and death in a neurolethyrism experimental model. Kusama-Eguchi, K., Kawaguchi, K., Yakubo, S., Kitanaka, S., Matsuzaki, K., Takamiya, T., Fukuda, N., Masuko, T., Hirose, D., Makino, M., Ueda, Y., Ikegami, F., Iijima, H. *Traditional & Kampo Medicine* **3**, 107-111, 2016. 査読有
  19. Amino acid sequence analysis and characterization of a ribonuclease from starfish *Asterias amurensis*. Motoyoshi N, Kobayashi H, Itagaki T, Inokuchi N. *J. Biochem.*, **160**, 131-139, 2016 査読有
  20. Membrane protein structure determination by SAD, SIR, or SIRAS phasing in serial femtosecond crystallography using an iododetergent. Nakane T, Hanashima S, Suzuki M, Saiki H, Hayashi T, Kakinouchi K, Sugiyama S, Kawatake S, Matsuoka S, Matsumori N, Nango E, Kobayashi J, Shimamura T, Kimura K, Mori C, Kunishima N, Sugahara M, Takakyu Y, Inoue S, Masuda T, Hosaka T, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Inoue T, Nureki O, Iwata S, Murata M, Mizohata E. *PNAS*. **113**, 13039-13044, 2016. 査読有
  21. Structural characterization of an aldo-keto reductase (AKR2E5) from the silkworm *Bombyx mori*. Yamamoto K, Higashiura A, Suzuki M, Shiotsuki T, Sugahara R, Fujii T, Nakagawa A. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **474**, 104-110, 2016. 査読有
  22. Oil-free hyaluronic acid matrix for serial femtosecond crystallography. Sugahara M, Song C, Suzuki M, Masuda T, Inoue S, Nakane T, Yumoto F, Nango E, Tanaka R, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O,

Numata K, Iwata S. Scientific reports. 6, 24484, 2016. 査読有

23. Redox-coupled proton transfer mechanism in nitrite reductase revealed by femtosecond crystallography. Fukuda Y, Tse KM, Nakane T, Nakatsu T, Suzuki M, Sugahara M, Inoue S, Masuda T, Yumoto F, Matsugaki N, Nango E, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Song C, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O, Murphy ME, Inoue T, Iwata S, Mizohata E. PNAS. 133, 2928-2933, 2016. 査読有
24. Redox-coupled structural changes in nitrite reductase revealed by serial femtosecond and microfocus crystallography. Fukuda Y, Tse KM, Suzuki M, Diederichs K, Hirata K, Nakane T, Sugahara M, Nango E, Tono K, Joti Y, Kameshima T, Song C, Hatsui T, Yabashi M, Nureki O, Matsumura H, Inoue T, Iwata S, Mizohata E. J. Biochem. 159, 527-538, 2016. 査読有
25. Indirubin 3'-Epoxide Induces Caspase-independent Cell Death in Human Neuroblastoma Kurita M, Hanada S, Ichimaru Y, Saito H, Tabata K, Asami S, Miyairi S, Suzuki T. *Bio. Pharm. Bull.* **39**, 993-999, 2016. 査読有
26. Neuroprotective effect of S-allyl-L-cysteine derivatives against endoplasmic reticulum stress-induced cytotoxicity is independent of calpain inhibition. Imai T, Kosuge Y, Saito H, Uchiyama T, Wada T, Shimba S, Ishige K, Miyairi S, Makishima M, Ito Y. *Journal of Pharmacological Sciences* **130**, 185-188, 2016. 査読有

〔学会発表〕(計5件)

1. 酵素生成物阻害解除 迂回路モデル. 飯島洋、井上雄太、齋藤栄、丹羽典朗、高宮知子 第 138 回日本薬学会, 2018/03/28 金沢
2. 化合物による「酵素反応生成物阻害」の解除. 見村 瑛里, 栗原 啓太, 丹羽典朗, 高宮知子, 飯島洋 日本薬学会第 137 年会, 2017/03/25 仙台東北薬科大学
3. 化合物による COMT 賦活化機構の検討ー平衡透析による検討ー 高橋慶伍、鈴木光一、渡邊凌、板倉利典、歌川将之、栗

城知葉、佐藤知幸、高宮知子、飯島洋 日本薬学会第 136 年会, 2016/03/28 横浜

4. 化合物による COMT 賦活化機構の検討-理論的検討-. 鈴木光一、高橋慶伍、渡邊凌、板倉利典、歌川将之、栗城知葉、佐藤知幸、丹羽典朗、高宮知子、飯島洋 日本薬学会第 136 年会, 2016/03/28 横浜
5. カテコール O-メチル転移酵素賦活化物質の構造活性相関. 渡邊凌、鈴木光一、高橋慶伍、岩田新平、佐藤彩、姫野魁人、林誠也、板倉利典、歌川将之、栗城知葉、佐藤知幸、高宮知子、齋藤弘明、宮入伸一、飯島洋 第 59 回日本薬学会関東支部大会, 2015/09/12 日本大学薬学部

〔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

<http://biofunctionalorgchem.pha.nihon-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

飯島洋 (IIJIMA, Hiroshi)  
日本大学・薬学部・教授  
研究者番号: 30465281

(2)研究分担者

高宮知子 (TAKAMIYA, Tomoko)  
日本大学・薬学部・講師  
研究者番号: 50513917

齋藤弘明 (SAITO, Hiroaki)  
日本大学・薬学部・講師  
研究者番号: 30385976

丹羽典朗 (NIWA, Norio)  
日本大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 20541973

小林弘子 (KOBAYASHI, Hiroko)  
日本大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 50216066

鈴木守 (SUZUKI, Mamoru)  
大阪大学・蛋白質研究所・准教授  
研究者番号: 40280507