

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02552

研究課題名(和文) 柔軟な構造を持つ生体分子の構造化手法の確立と応用

研究課題名(英文) Structuring of flexible endogenous ligands and applications

研究代表者

大和田 智彦 (Ohwada, Tomohiko)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：20177025

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は分子に規則構造を作り出し機能を創製することにある。生体内リガンドをミミックする分子を構築するための「構造化の有機化学」という基礎サイエンスの確立とメディシナルケミストリーやケミカルバイオロジーへの応用を目的とする「機能創出のサイエンス」の連携である。構造有機化学の基礎研究に加えて実際の生物活性物質の取得によって本研究の仮説を評価した。特に生体内で見られる、構造柔軟性の高い回転しやすい3級アミド結合のシストランス平衡を動的に固定して堅牢な規則構造を構築し、タンパク質-タンパク質相互作用を制御することが可能であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自然界に存在しない構造特性(構造的なパラメーター)を有する規則構造を取る有機化学物を創製し、それがなぜ規則性を示すのかの要因を解明することは自然科学としての有機化学の根源的な問いであると同時に、そのような非天然な規則構造が、自然界に存在する(具体的には生体内に存在する)規則構造をもつ物質と相補的な相互作用をするかの問いに答えことは、メディシナルケミストリーやケミカルバイオロジー研究において、新たなタンパク質の機能を変更する化学物質の発見につながり、さらには医薬品の構造の多様性につながる。

研究成果の概要(英文)：This research project aimed to create functions by creating regular structures in molecules. It is a linkage between the establishment of the basic science of "structural organic chemistry" to construct molecules that mimic biological ligands and the "science of function creation" for application to medicinal chemistry and chemical biology. The hypothesis of this research was evaluated by obtaining actual bioactive substances in addition to basic research in structural organic chemistry. In particular, we demonstrated that it is possible to dynamically fix the cis-trans equilibrium of tertiary amide bonds with high structural flexibility and easy rotation, and we found in vivo to construct robust regular structures and regulate protein-protein interactions.

研究分野：薬化学

キーワード：ペプチド ヘリックス構造 スtrand構造 MDM2-p53 MDMX-p53 タンパク質-タンパク質相互作用
リゾリン脂質

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ペプチドなど回転可能な結合を多数もつ生体分子は様々な構造をとり得るが、その中から標的タンパク質に依存して特異的に選択された構造が生物活性構造である、という仮説が存在するが未解明である。本研究課題は、回転しやすい3級アミド結合に由来して多数のコンフォメーションを取るペプチドの特定のコンフォメーションを構造固定化した規則構造分子を構築し、生体内にある規則構造と相補的な相互作用が可能か検証するものである。

2. 研究の目的

本研究課題は生体内リガンドをミミックする分子を構築するための構造化の有機化学の確立とメディシナルケミストリーへの応用を目的とする。構造有機化学の基礎研究に加えて実際の生物活性物質の取得によって本研究の仮説を評価する。特に生体内で見られる、構造柔軟性の高い回転しやすい3級アミド結合のシス-トランス平衡を動的に固定して堅牢な規則構造を構築し隣接するペプチドの構造化を行い、タンパク質-タンパク質相互作用(PPI)を制御する相互作用に介入可能か検証する。また回転しやすい炭素-炭素一重結合に由来する不飽和長鎖脂肪酸のコンフォメーションを再現する代替構造(サロゲート)の分子設計法を確立し、脂質メディエーターと受容体の相互作用には疎水性部分が重要であるという我々の知見から、脂肪酸を含む脂質メディエーターであるリゾリン脂質に応用しノンリピッド化分子を創製する。本研究の予想される成果は、メディシナルケミストリーはもちろん、基礎的な有機化学、構造生物学、分子薬理学、計算化学、薬学に広く波及効果をもつ。

3. 研究の方法

(1) 生体が持たない構造特性を有するヘリックス構造の誘起。 -アミノ酸からなるペプチドに挿入することで、天然型とは異なる -アミノ酸の立体配座特性を誘起する。

3級アミドはシス-トランス平衡の混合物を与え -プロリンも1:1の混合物を与える。本研究者は -プロリン様二環性構造の橋頭位への置換基導入によるシス-およびトランス-アミド構造への動的平衡の固定に成功し、そのホモオリゴマーが、生体分子にない構造特性をもったヘリックス構造を作り出すことを示した(発表論文: *J. Am. Chem. Soc.* 2010, *J. Org. Chem.* 2014)。 -アミノ酸とのヘテロオリゴマーが特異的な規則構造(ストランド構造)を取ることが本研究成果で判明した。 -アミノ酸の側鎖、光学異性との組み合わせによるヘテロオリゴマー化で多彩なヘリックス様規則構造が構築できる。 -二環性構造が隣接する -アミノ酸の二面角に制限を与えていると考えられ -アミノ酸コンフォメーション固定を調査した。

(2) 回転しやすい炭素-炭素一重結合に由来する不飽和長鎖脂肪酸のコンフォメーションを再現する代替構造(サロゲート)の分子設計法を確立し、リゾリン脂質の脂肪酸部分に応用する結果的に論理的にサロゲートを見つける方法が見つからないが、不飽和長鎖脂肪酸のコンフォメーションを分類しサロゲート設計に活用する。

4. 研究成果

本研究課題の中心課題は分子に構造を作り出し機能を創製することにある。具体的には生体内リガンドをミミックする分子を構築するための「構造化の有機化学」という基礎サイエンスの確立とメディシナルケミストリーやケミカルバイオロジーへの応用を目的とする「機能創出のサイエンス」の連携である。構造有機化学の基礎研究に加えて実際の生物活性物質の取得によって本研究の仮説を評価する。特に生体内で見られる、構造柔軟性の高い回転しやすい3級アミド結合のシス-トランス平衡を動的に固定して堅牢な規則構造を構築し、タンパク質-タンパク質相互作用(PPI)を制御することに主眼を置いた。本研究課題の成果としてこの点において重要な進展を得た。すなわち、二環性 -プロリンからなる人工的なヘリックスがタンパク質-タンパク質相互作用として代表的な p53-MDM2, p53-MDMX の相互作用を阻害し、p53 の代わりに MDM2

や MDMX に結合し、p53 の分解を阻害することを明らかにした。すなわち天然に存在していない構造特性を有するヘリックス構造分子がタンパク質間の α -ヘリックス同士の相互作用に競合し α -ヘリックスに結合出来ることを明らかにした。本相互作用は N 末端側にベンゾイル基を導入すると強固になり、この芳香環と MDM2 および MDMX 側鎖の芳香環との相互作用が示唆された。活性は高活性ではないものの、アミノ酸 1 残基ユニットに相当する二環性 α -プロリン 3 分子で アミノ酸 16 残基長に相当する相互作用面をカバー出来ることは画期的であり、また構造化には水素結合を用いていないため溶媒や周辺環境の極性に左右されないで構造を維持することが出来る。

また α -アミノ酸とのヘテロオリゴマーが α -アミノ酸部位に特異的な規則構造 (β -ストランド構造) を取ることが本研究の成果として判明した。通常ペプチドの β -ストランド構造は二本鎖以上のペプチド鎖間の分子間水素結合で形成されるが、本 β -ストランド構造は一本鎖ペプチドにおいて、水素結合に依らず形成される。なお、アミロイド 重合抑制作用を期待して本 β -ストランド分子の作用を見たが鎖長が短いためか作用が見られなかった。 α -アミノ酸の側鎖、光学異性との組み合わせによるヘテロオリゴマー化で多彩なヘリックス様規則構造が構築できる。 β -二環性構造が隣接する α -アミノ酸の二面角に制限を与えていると考えられ α -アミノ酸コンフォメーション固定機構を調査した。

その他の柔軟な構造として単結合が介在する物質が多数生体にはあるが、この構造化の有機化学 は緒が着いたばかりであるが、不飽和長鎖脂肪酸のコンフォメーションのサロゲートを見いだしリゾリン脂質の脂肪酸部分への応用し受容体選択性や活性化の高度化に一部成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hiroaki Kurouchi and Tomohiko Ohwada	4. 巻 85,
2. 論文標題 Synthesis of Medium-Ring-Sized Benzolactams by Using Strong Electrophiles and Quantitative Evaluation of Ring-Size Dependency of the Cyclization Reaction Rate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 876-901.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02843	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 Luhan Zhai, Yuko Otani, Yukiko Hori, Taisuke Tomita and Tomohiko Ohwada	4. 巻 56,
2. 論文標題 Peptide-based Short Single -Strand Mimics without Hydrogen Bonding or Aggregation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1573-1576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201916269	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 Iori Morita, Takahiro Mori, Takaaki Mitsuhashi, Shotaro Hoshino, Yoshimasa Taniguchi, Takashi Kikuchi, Kei Nagae, Norihiro Nasu, Makoto Fujita, Tomohiko Ohwada, Ikuro Abe	4. 巻 10
2. 論文標題 Exploiting a C-N bond Forming Cytochrome P450 Monooxygenase for C-S Bond Formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 3988-3993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201916269	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 Yuko Otani, Seokhwi Park, Tomohiko Ohwada	4. 巻 32
2. 論文標題 Conformational preference of bicyclic -amino acid dipeptides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chirality	6. 最初と最後の頁 790-807.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chir.23220	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 Mahecha-Mahecha, Camilo; Leconu, Frederic, Akinari, Sumita; Charote, Thomas; Gamba-Sanchez, Diego; Ohwada, Tomohiko; Thibaudeau, Sebastien	4. 巻 22
2. 論文標題 Sequential Suzuki-Miyaura Coupling / Lewis Acid Catalyzed Cyclization: An Entry to Functionalized Cycloalkane-Fused Naphthalenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters, 22, 16, 6267-6271	6. 最初と最後の頁 6267-6271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c02020	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 Luhan Zhai, Yuko Otani, Yukiko Hori, Taisuke Tomita and Tomohiko Ohwada	4. 巻 56
2. 論文標題 Peptide-based Short Single -Strand Mimics without Hydrogen Bonding or Aggregation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications, 2020, 56,	6. 最初と最後の頁 1573-1576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC08378B	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 Yuko Otani, Seokhwi Park, Tomohiko Ohwada	4. 巻 32
2. 論文標題 Conformational preference of bicyclic amino acid dipeptides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chirality	6. 最初と最後の頁 790-807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chir.23220	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 Luhan Zhai et al	4. 巻 83
2. 論文標題 Application of C-terminal 7-azabicyclo[2.2.1]heptane to stabilize β -strand-like extended conformation of a neighboring α -amino acid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.,	6. 最初と最後の頁 13063 -13079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b01756	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 Diego Antonio Ocampo Gutierrez de Velasco et al	4. 巻 23
2. 論文標題 Unexpected Resistance to Base-catalyzed Hydrolysis of Nitrogen Pyramidal Amides Based on the 7-Azabicyclic[2.2.1]heptane Scaffold	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules23092363	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 Aoze Su, Yuko Tabata, Kiyono Aoki, Akane Sada, Rieko Ohki, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto, Siyuan Wang, Yuko Otani, and Tomohiko Ohwada	4. 巻 69
2. 論文標題 Elaboration of non-naturally occurring helical tripeptides as p53-MDM2/MDMX interaction inhibitor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletins of the Pharmaceutical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 681-692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00238	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 Misa Sayama, Akiharu Uwamizu, Masaya Ikubo, Luying Chen, Ge Yan, Yuko Otani, Asuka Inoue, Junken Aoki, Tomohiko Ohwada	4. 巻 64(14)
2. 論文標題 Switching Lysophosphatidylserine G Protein-coupled Receptor Agonists to Antagonists by Acylation of the Hydrophilic Serine Amine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 10059-10101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c00347	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 Luhan Zhai, Masayuki Nara, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada	4. 巻 57 (67)
2. 論文標題 Unexpectedly Rigid Short Peptide Foldamers in which NH-p and CH-p Interactions are Reserved in Solution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8344-8347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC02998C	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 Shin Ando, Akio Ohara, Tomohiko Ohwada, Tadao Ishizuka	4. 巻 40
2. 論文標題 Rhodium and Palladium Complexes of NHeterocyclic Olefin (NHO) Ligand Fused with the 9,10Dihydro-9,10-ethanoanthracene Framework	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 3668-3677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.organomet.1c00503	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 Luying Chen, Ge Yan, Tomohiko Ohwada	4. 巻 231
2. 論文標題 Building on endogenous lipid mediators to design synthetic receptor ligands	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 114154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2022.114154	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 Song S, Hyodo T, Ikeda H, Kim A, Tang Y, Chan E, Otani, Y, Inagaki S, Yamaguchi K, Ohwada T,	4. 巻 87
2. 論文標題 Contribution of solvents to geometrical preference in the Z/E equilibrium of Nphenylthioacetamide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Org Chem.	6. 最初と最後の頁 1641-1660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c00801	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32件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 呉昊、澄田明成、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 アミノカルボン酸を基質としたFriedel-Craftsアシル化反応
3. 学会等名 第64回日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yan Ge、Misa Sayama、Luying Chen、Akiharu Uwamizum、Yuko Otani、Asuka Inoue、Junken Aoki、Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Design and Synthesis of Inverse Agonists for Lipid Mediator Lysophosphatidylserine Receptors
3. 学会等名 第64回日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宋 舒イ、湯玉蘭、尾谷優子、池田博隆、兵頭直、山口健太郎、稲垣都士、大和田智彦
2. 発表標題 チオアセトアニリドのシス-トランス異性化に与える効果の解析
3. 学会等名 第64回日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 陳露瑩、佐山美紗、尾谷優子、上水明治、井上飛鳥、青木淳賢、大和田智彦
2. 発表標題 リゾホスファチジルセリン受容体P2Y10の活性化構造の解明と化合物による検証
3. 学会等名 第64回日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾谷優子、蘇 奥澤、王 思遠、ザイ ルーハン、佐田あかね、大木理恵子、長門石 暁、津本浩平、奈良雅之、川幡正俊、山口健太郎、大和田智彦
2. 発表標題 p53-MDM2/MDMX間相互作用を阻害する非天然ヘリックス分子の創製
3. 学会等名 反応と合成の進歩2020特別企画シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠原彰友、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 トリプトファン環化体による特定プロリンコンフォメーションの構築
3. 学会等名 第80回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 閻 格、佐山 美沙、陳 露瑩、上水 明治、尾谷 優子、井上 飛鳥、青木 淳賢、大和田 智彦
2. 発表標題 脂質メディエーターリゾリン脂質受容体の拮抗薬の設計と合成
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 陳 露瑩、佐山 美紗、尾谷 優子、上水 明治、井上 飛鳥、青木 淳賢、大和田 智彦
2. 発表標題 新たなリガンドデザインによるLysoPS受容体P2Y10の疎水性結合様式の解明
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 呉 昊、澄田 明成、兵頭 直、山口 健太郎、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 アミノカルボン酸を基質としたFriedel-Crafts アシル化反応
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤野 智大、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 置換基効果によるオキシムの立体選択性の解析とベックマン転位への応用
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ザイ ルーハン、尾谷 優子、堀 由紀子、富田 泰輔、大和田 智彦
2. 発表標題 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン構造をもつ α -プロリン誘導体による単鎖 ストランドの安定化
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宋 舒イ、湯 玉蘭、尾谷 優子、池田 博隆、兵頭 直、山口 健太郎、稲垣 都士、大和田 智彦
2. 発表標題 チオアセトアニリドのシス-トランス異性化における溶媒分子の関与
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 一瀬 朝海、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 ベンズアニリド誘導体における外部刺激誘起によるアミド異性体の選択的生成
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笠原 彰友、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 トリプトファン環化体による三級アミド平衡とペプチド局所構造の制御
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蘇奥澤、王思遠、佐田あかね、尾谷優子、大木理恵子、大和田智彦
2. 発表標題 p53-MDM2/MDMX 間相互作用を阻害する非天然ヘリックス分子の創製
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会 (北里大学薬学部・東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mian Wu、佐山美紗、佐藤薫、高橋華奈子、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題 内在性脂肪酸と脂肪酸アナログの立体配座の比較
3. 学会等名 第47回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾谷優子
2. 発表標題 フォルダマーの魅力-設計・構造・機能- S09-5 非天然型規則構造をもつペプチドミミックの構造特性と応用
3. 学会等名 日本薬学会第138年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 蘇奥澤、王思遠、ザイ ルーハン、大野久史、尾谷優子、清水未来、佐田あかね、大木理恵子、大和田智彦
2. 発表標題 p53-MDM2/MDMX間相互作用を阻害するヘリック分子の創製
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 Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Amide nitrogen pyramidalization changes lactam amide spinning
3. 学会等名 Foldamers Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 王 し泓、尾谷 優子、兵頭 直、山口 健太郎、大和田 智彦
2. 発表標題 二環性 -アミノ酸の水素結合性側鎖によるアミドのシス - トランス異性化制御
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ge Yan、Misa Sayama、Luying Chen、Akiharu Uwamizu、Yuko Otani、Asuka Inoue、Junken Aoki、Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Identification of Inverse Agonists Starting from Agonists for Lipid Mediator Lysophatidylserine Receptors
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Junjun Huang, Ge Yan, Luying Chen, Misa Sayama, Akiharu Uwamizu, Yuko Otani, Asuka Inoue, Junken Aoki, Tomohiko Ohwada
2. 発表標題	Access to Inactive States of Lysolipid G Protein Coupled Receptor through Generation of Inverse Agonists, Switching from Antagonists
3. 学会等名	第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	一瀬 朝海、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題	ベンズアニリド誘導体におけるアミドシス - トランス制御によるペプチドコンホメーション変化
3. 学会等名	第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	笠原彰友、尾谷優子、大和田智彦
2. 発表標題	トリプトファン環化体によるプロリン立体配座の構築
3. 学会等名	第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Asami Ichinose, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada
2. 発表標題	Effect of cis-trans transformation of benzanilide derivatives on peptide conformation
3. 学会等名	第58回ペプチド討論会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 Tomohiko Ohwada, Masaya Ikubo, Sejin Jung, Sho Nakamura, Misa Sayama, Luying Chen, Yuko Otani
2. 発表標題 Mix-and-Match Strategy to Generate Lyso Phospholipd Agonists toward Membrane Receptors
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium ((国際学会))
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Luying Chen, Misa Sayama, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Investigation of Hydrophobic Requirement for P2Y10/LPS2 Selective Agonist Development and In-silico Construction of P2Y10Agonist Binding Model
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Junjun Huang, Luying Chen, Yuko Otani, Misa Sayama, Tomohiko Ohwada
2. 発表標題 Access to Inactive States of Lysolipid Receptor GPR34 through Generation of Inverse Agonists, Switching from Antagonists
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 一瀬 朝海、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 ベンズアニリド含有非天然アミノ酸ペプチドの光誘起的なコンホメーション変化
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 笠原 彰友、尾谷 優子、澄本 慎平、岡田 正弘、大和田 智彦
2. 発表標題 トリプトファンの酵素的環化を利用したペプチド三次元構造制御の検討
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 程 雨荷、尾谷 優子、大和田 智彦
2. 発表標題 分子内ジスルフィド結合生成によるアミドのシストランス平衡の可逆的制御
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 大和田 智彦
2. 発表標題 窒素原子を含む結合活性化学種の発見
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

論文紹介 http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~yakka/article02.html 研究活動 http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~yakka/activity.html 東京大学大学院薬学系研究科 薬化学教室 http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~yakka/index.html
--

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

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