

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：83802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07315

研究課題名(和文) In silicoによるPD-1/PD-L1阻害活性を持つ低分子化合物の同定

研究課題名(英文) Identification of small molecular compounds with PD-1 / PD-L1 inhibitory activity by in silico

研究代表者

芦澤 忠 (Ashizawa, Tadashi)

静岡県立静岡がんセンター(研究所)・その他部局等・研究員

研究者番号：10443441

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：免疫チェックポイント分子阻害抗体ニボルマブなどの抗体医薬は、メラノーマや非小細胞性肺がんでの延命効果に加えて腎がん、膀胱がんや悪性リンパ腫に対する治療効果が報告されている。一方で、抗体医薬は高価であり、免疫有害事象などの副作用が報告されており、免疫チェックポイント抗体と同様の効果を期待できる低分子化合物などの新しい標的分子薬の開発が急務である。我々は、静岡県環境衛生科学研究所の化合物ライブラリーより1つの低分子経口PD-1/PD-L1結合阻害剤を見出し、特許出願を行った。今後は、開発化合物の薬効評価、薬物動態試験や非臨床の安全性試験を実施する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント分子PD-1/PD-L1阻害抗体に代わる低分子化合物の開発は、1つの社会問題であり臨床現場で求められている研究課題でもある。さらに今後は高齢者のがん患者数が急増することを考慮すると免疫チェックポイント阻害抗体と同様の効果を期待できる経口低分子化合物などの新しい標的分子薬の開発が急務である。我々のように創薬プラットフォームを持ち、かつ免疫治療の研究施設(橋渡し研究)を持つアカデミアはほとんどなく、独自性において有意な立場にあるものと考えられる。また、企業とのマッチングの可能性を打診したい。

研究成果の概要(英文)：Antibody drugs such as the immune checkpoint molecule-inhibiting antibody nivolumab have been reported to have therapeutic effects on renal cancer, bladder cancer and malignant lymphoma in addition to the life-prolonging effect on melanoma and non-small cell lung cancer. On the other hand, antibody drugs are expensive, and side effects such as adverse immune events have been reported, and there is an urgent need to develop new target molecular drugs such as low molecular weight compounds that can be expected to have the same effects as immune checkpoint antibodies. We are from the compound library of Shizuoka Prefectural Institute of Environmental Health Sciences.

We found one small molecule oral PD-1 / PD-L1 binding inhibitor and filed a patent application. In the future, we plan to carry out drug efficacy evaluations, pharmacokinetic studies and nonclinical safety studies of the developed compounds.

研究分野：分子標的治療

キーワード：PD-L1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント分子 (PD-1, PD-L1, CTLA-4 etc) に対する抗体医薬の開発は、抗 PD-1 抗体である nivolumab の承認以後、多くの抗体について臨床試験が施行されている。先行している nivolumab については、進行性メラノーマや非小細胞性肺がんでの延命効果に加えて腎がん、膀胱がんや悪性リンパ腫に対する治療効果が報告されている。しかし、抗体医薬はかなり高価なこともあり、今後高齢者のがん患者数が急増することを考慮すると免疫チェックポイント抗体と同様の効果を期待できる低分子化合物などの新しい標的分子薬の開発が急務である。ここ数年で PD-1/PD-L1 分子の結合を阻害しうる分子 (ペプチドや低分子化合物) の研究開発が報告されているが、*in vivo* で抗体医薬と同様の抗腫瘍効果をもつ化合物はまだ報告されていない。我々は、*in vitro* (*in silico*を含む) と *in vivo* を組み合わせた効率的な化合物のスクリーニング系を構築し、PD-1/PD-L1 結合阻害活性を持つ低分子化合物のスクリーニングを実施するプラットフォームの構築を検討した。この貴重な研究資源を有効活用し、研究の効率化を図る手法として、*in silico*での化合物スクリーニング法、すなわち、化合物の吸収(Absorption)、分布(Distribution)、排泄(Excretion)および毒性(Toxicity) (ADMET) を考慮した化合物の物性に基づいた予測プログラムが創薬研究に応用されている。

2. 研究の目的

我々のグループでは、免疫チェックポイント抗体のヒト免疫系に対する効果をより直接的に評価しうるヒト化 NOG マウスの評価系を開発し、実際に PD-1 抗体や STAT3 阻害剤の治療モデルを開発している。非常に薬価の高い抗体医薬に代わる低分子化合物の開発は、1つの社会問題であり臨床現場で求められている研究課題でもある。今回 PD-1/PD-L1 特異的 ELISA 系の構築に成功し、PD-1 抗体を含む阻害剤のスクリーニングが可能と判断し、研究の遂行を決定した。現在免疫チェックポイント抗体に代わる標的分子薬を研究するアカデミアは数少なくインドのベンチャー (Aurigene Discovery Technologies, ペプチド製剤) やポーランドのグループのみである。我々のグループのように化合物ライブラリーの所有を含む創薬プラットフォームを持ち、かつ免疫治療の研究施設 (橋渡し研究) を持つアカデミアはほとんどなく、独自性において有意な立場にあるものと考えられる。ただし、製薬メーカーを含めて免疫チェックポイント抗体に代わる低分子化合物の国内における製剤化には、まだ成功していないため高いハードルがあることは予想される。しかしながら、特許化の可能性のあるものは特許出願を行う。また、研究早期における企業とのマッチングの可能性について日本がん分子標的治療学会や JST でのシーズ・ニーズセミナーや企業への説明会等の機会を積極的に活用し、共同研究の可能性も模索する。

3. 研究の方法

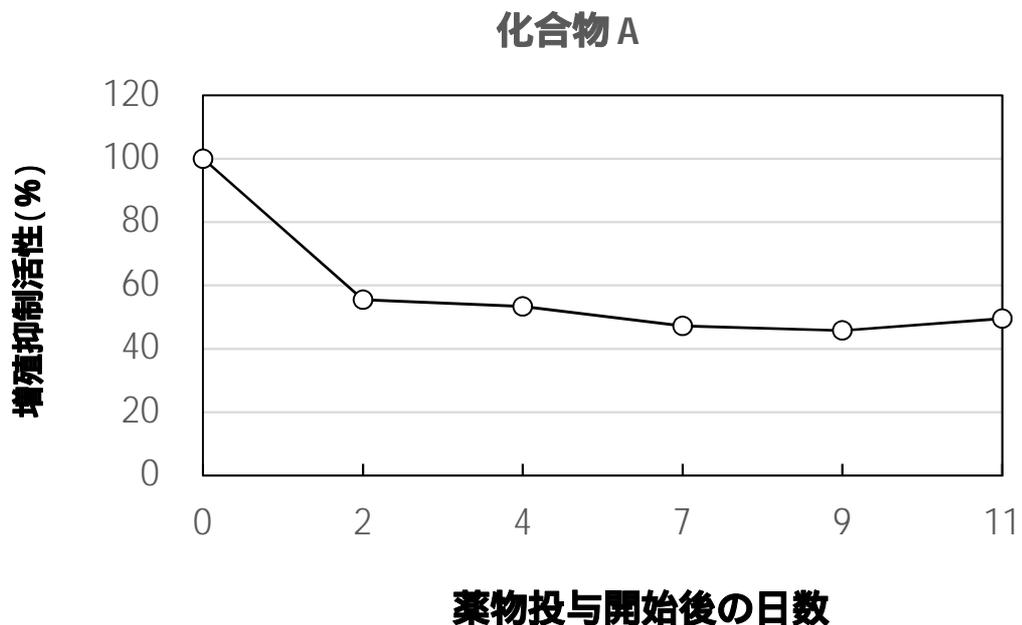
2015年に公表された PD-1/PD-L1 分子結合の結晶構造を基に Autodock vina を用いて PD-1/PD-L1 結合アルゴリズムを 3次元で構築した。静岡県産業財団ファルマバレーセンターが保有する化合物ライブラリーより、約7万個を *in silico*にて1次スクリーニングを行い、その後 PD-1/PD-L1 結合を測定する特異的な ELISA 測定系等を利用して2次スクリーニングを行った。最終的に2化合物を選択し、我々が開発したヒトの免疫系が評価可能であるヒト化マウス移植腫瘍系に対する抗腫瘍効果(Ashizawa T et al., Clin Cancer Res; 23(1) 149-158, 2017)及

び抗腫瘍免疫応答のメカニズム、さらに探索動態等について実施した。

4. 研究成果

強いPD-1/PD-L1 結合阻害活性を示すリード化合物 A について、*in vivo*での有効性を確認するために我々が開発したPD-L1 陽性ヒトリンパ腫 SCC-3 細胞を移植したヒト MHC ダブルノックアウト NOG マウス系による評価を行った。それに先立ち、化合物 A の経口投与における血漿中濃度について、正常マウスを用いて検討した結果、化合物 A は投与後 30 分を最高とする血漿中濃度が確認された。その結果を踏まえて化合物 A の 50mg/kg を 10 回経口投与して抗腫瘍効果を検討した。化合物 A は、50%以上の腫瘍の増殖抑制活性が認められ統計的にも有意な活性(図 1)を示すとともに全身毒性の目安である体重減少作用が軽微であった(図 2)。その、化合物 A の抗腫瘍効果について同一実験下ではないが、抗 PD-1 抗体の活性(Ashizawa T et al., Clin Cancer Res; 23(1) 149-158, 2017)と比較すると同等の抗腫瘍活性を示した(図 3)。なお、化合物 A は、腫瘍内浸潤免疫細胞(TIL)のヘルパーT 細胞 CD4 や細胞傷害性 T 細胞 CD8 の蓄積が確認された。そこで、化合物 A についてT細胞の *in vivo*ブロッキング試験を実施したところ、化合物 A と *in vivo*ブロッキング抗体併用は化合物 A 単独に比べて抗腫瘍活性が有意に低下した。従って、化合物 A はT細胞依存性の抗腫瘍免疫応答に基づくことが示唆された。以上のように大量合成が容易で高品質のPD-1/PD-L1 結合阻害剤化合物 A は、ヒトの免疫システムを介した評価系において、経口投与において腫瘍の縮小効果を認めるとともに全身毒性が弱いことが示唆された。これらの結果を踏まえて化合物 A の特許出願(特願 2021-045476)を行った。

図1 ヒト化マウス移植ヒトリンパ腫 SCC-3 に対する化合物 A 経口投与における抗腫瘍効果



p < 0.05

図2 ヒト化マウス移植ヒトリンパ腫 SCC-3 に対する化合物 A 経口投与における
体重減少作用

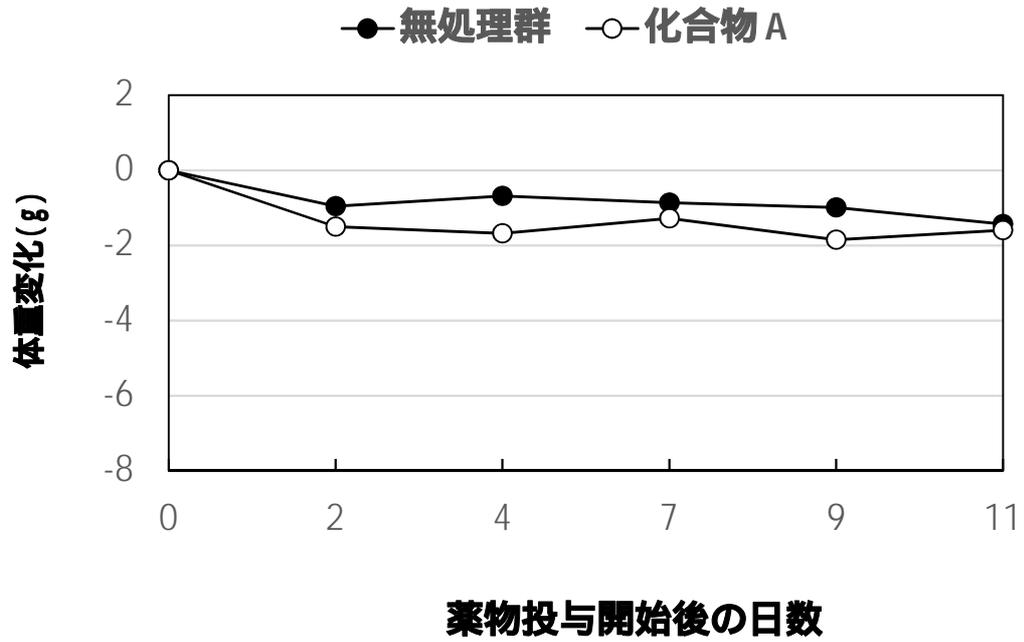
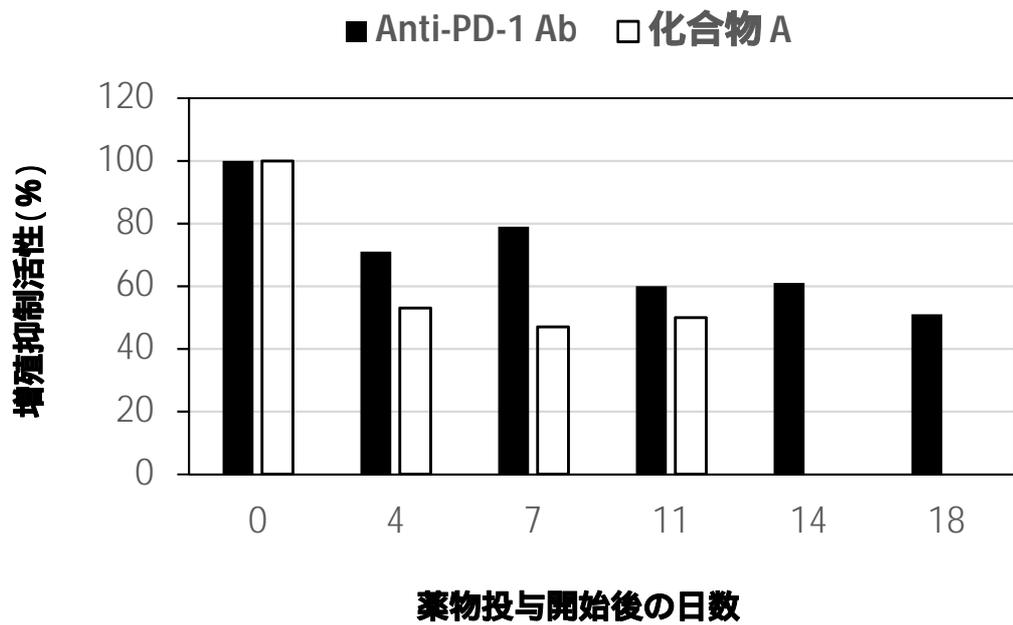


図3 ヒト化マウス移植ヒトリンパ腫 SCC-3 に対する抗 PD-1 抗体及び化合物 A
の抗腫瘍効果



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 10件）

1. 著者名 Ashizawa T, Iizuka A, Tanaka E, Kondou R, Miyata H, Maeda C, Sugino T, Yamaguchi K, Ando T, Ishikawa Y, Ito M, Akiyama Y.	4. 巻 40
2. 論文標題 Antitumor activity of the PD-1/PD-L1 binding inhibitor BMS-202 in the humanized MHC-double knockout NOG mouse.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 243-250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.40.243.	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 Ashizawa T, Iizuka A, Maeda C, Tanaka E, Kondou R, Miyata H, Sugino T, Kawata T, Deguchi S, Mitsuya K, Hayashi N, Asai A, Ito M, Yamaguchi K, Akiyama Y.	4. 巻 216
2. 論文標題 Impact of combination therapy with anti-PD-1 blockade and a STAT3 inhibitor on the tumor-infiltrating lymphocyte status.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunol Lett.	6. 最初と最後の頁 43-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.imlet.2019.10.003.	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 Yamane M, Sawada JI, Ogo N, Ohba M, Ando T, Asai A, Yamane M	4. 巻 519
2. 論文標題 Identification of benzo[d]pyrrolo[2,1-b]thiazole derivatives as CENP-E inhibitors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 505-511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.028.	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 Nagasaka Y, Asakawa T, Shintaku S, Masuda A, Matsumura K, Inai M, Ishikawa Y, Egi M, Hamashima Y, Kan T.	4. 巻 99
2. 論文標題 Concise Synthesis of TAN1251C	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1095-1116
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)78	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 Odonbayar B, Murata T, Suganuma K, Ishikawa Y, Buyankhishig B, Batkhuu J, Sasaki K.	4. 巻 82
2. 論文標題 Acylylated Lignans Isolated from <i>Brachanthemum gobicum</i> and Their Trypanocidal Activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod	6. 最初と最後の頁 774-784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.8b00670	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 Nasako H, Akizuki R, Takashina Y, Ishikawa Y, Shinoda T, Shirouzu M, Asai T, Matsunaga T, Endo S, Ikari A.	4. 巻 1867
2. 論文標題 Claudin-2 binding peptides, VPDSM and DSMKF, down-regulate claudin-2 expression and anticancer resistance in human lung adenocarcinoma A549 cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.	6. 最初と最後の頁 118642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamcr.2019.118642.	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 Hara K, Iida N, Tamafune R, Sakurai H, Ishikawa Y, Ohashi E, Hishiki A, Hashimoto H.	4. 巻 295
2. 論文標題 Structural of the RAD9-RAD1-HUS1 checkpoint clamp bound to RHINO sheds light on the other side of the DNA clamp	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 899-904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.AC119.011816	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 Murata T, Katagiri T, Ishikawa Y, Abe M, Takahashi E, Iwahana R, Sakamoto Y, Sasaki K.	4. 巻 82
2. 論文標題 Inhibitory Effects of Phenylpropanoid Derivatives from <i>Oenanthe javanica</i> on Antigen-stimulated Degranulation in RBL-2H3 Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 1518-1526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.8b01054	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 Akiyama Y, Kiyohara Y, Yoshikawa S, Otsuka M, Kondou R, Nonomura C, Miyata H, Iizuka A, Ashizawa T, Ohshima K, Urakami K, Nagashima T, Kusahara M, Sugino T, Yamaguchi K	4. 巻 39
2. 論文標題 Immune response-associated gene profiling in Japanese melanoma patients using multi-omics analysis..	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Onco Rep	6. 最初と最後の頁 1125-1131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2017.6173	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 Nonomura C, Otsuka M, Kondou R, Iizuka A, Miyata H, Ashizawa T, Sakura N, Yoshikawa S, Kiyohara Y, Ohshima K, Urakami K, Nagashima T, Ohnami S, Kusahara M, Mitsuya K, Hayashi N, Nakasu Y, Mochizuki T, Yamaguchi K, Akiyama Y	4. 巻 208
2. 論文標題 Identification of a neoantigen epitope in a melanoma patient with good response to anti-PD-1 antibody therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunol Lett	6. 最初と最後の頁 52-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.imlet.2019.02.004	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 Kondou R, Iizuka A, Nonomura C, Miyata H, Ashizawa T, Nagashima T, Ohshima K, Urakami K, Kusahara M, Yamaguchi K, Akiyama Y	4. 巻 54
2. 論文標題 Classification of tumor microenvironment immune types based on immune response-associated gene expression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Oncol	6. 最初と最後の頁 219-228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2018.4617	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 Iizuka A, Nonomura C, Ashizawa T, Kondou R, Ohshima K, Sugino T, Mitsuya K, Hayashi N, Nakasu Y, Maruyama K, Yamaguchi K, Akiyama Y.	4. 巻 25
2. 論文標題 A T-cell-engaging B7-H4/CD3-bispecific Fab-scFv Antibody Targets Human Breast Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Cancer Res	6. 最初と最後の頁 2925-2934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-17-3123	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 Yokoyama H, Sawada J, Sato K, Ogo N, Kamei N, Ishikawa Y, Hara K, Asai A, Hashimoto H	4. 巻 3
2. 論文標題 Structural and Thermodynamic Basis of the Enhanced Interaction between Kinesin Spindle Protein Eg5 and STLC-type Inhibitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 12284-12294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.8b00778	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 Derayea SM, Tsujino H, Oyama Y, Ishikawa Y, Yamashita T, Uno T.	4. 巻 209
2. 論文標題 Investigation on drug-binding in heme pocket of CYP2C19 with UV-visible and resonance Raman spectroscopies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Spectrochim. Acta A	6. 最初と最後の頁 209-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.saa.2018.10.045	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 Miyata R, Sahlan M, Ishikawa Y, Hashimoto H, Honda S, Kumazawa S	4. 巻 82
2. 論文標題 Propolis components from stingless bees collected on South Sulawesi, Indonesia, and their xanthine oxidase inhibitory activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Nat. Prod.	6. 最初と最後の頁 205-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.8b00541	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22件 (うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 芦澤 忠、飯塚 明、丸山 宏二、安藤 隆幸、山口 建、秋山 靖人
2. 発表標題 ヒト化MHCダブルノックアウトNOGマウスを用いたPD-1/PD-L1結合阻害剤BMS-202の抗腫瘍効果
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯塚 明、芦澤 忠、田中絵美子、大島 啓一、山口 建、秋山 靖人
2. 発表標題 抗B7-H4二重特異性抗体を用いたヒト乳癌治療モデル
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉舟亮太、飯田奈央、原幸大、櫻井ひとみ、石川吉伸、大橋英治、菱木麻美、橋本博
2. 発表標題 周期チェックポイントに関わる9-1-1とRHINOの相互作用解析を目的とした試料調製
3. 学会等名 第17回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 速水勇貴、橋本博、石川吉伸
2. 発表標題 ノビレチン類似体の簡便な合成と腫瘍細胞増殖阻害活性
3. 学会等名 第8回食品薬学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉舟亮太、飯田奈央、原幸大、櫻井ひとみ、石川吉伸、大橋英治、菱木麻美、橋本博
2. 発表標題 細胞周期チェックポイントに関わる9-1-1とRHINOの相互作用解析
3. 学会等名 第8回食品薬学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原幸大、飯田奈央、玉舟亮太、櫻井ひとみ、石川吉伸、大橋英治、菱木麻美、橋本博
2. 発表標題 ATR-Chk1経路を担うcheckpoint clamp複合体の構造解析
3. 学会等名 第25回DNA複製・組換え・修復ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Tamafune, Nao Iida, Kodai Hara, Hitomi Sakurai, Yoshinobu Ishikawa, Eiji Ohashi, Asami Hishiki, Hiroshi Hashimoto
2. 発表標題 Interaction analysis between RAD9-RAD1-HUS1 heterotrimer and RHINO in ATR-CHEK1 checkpoint pathway
3. 学会等名 第24回静岡健康・長寿学術フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉舟亮太、飯田奈央、原幸大、櫻井ひとみ、石川吉伸、大橋英治、菱木麻美、橋本博
2. 発表標題 細胞周期チェックポイントに関わる9-1-1とRHINOのゲルろ過カラムを用いた相互作用解析
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯田奈央、原幸大、櫻井ひとみ、菱木麻美、石川吉伸、橋本博
2. 発表標題 細胞周期チェックポイントに関わる9-1-1とRHINOの複合体のX線結晶構造解析
3. 学会等名 日本結晶学会2019年度年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原幸大、飯田奈央、玉舟亮太、櫻井ひとみ、石川吉伸、大橋英治、菱木麻美、橋本博
2. 発表標題 DNA損傷チェックポイントの活性化を担うチェックポイントクランプ複合体の構造解析
3. 学会等名 第37回染色体ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芦澤 忠、飯塚 明、丸山 宏二、浅井 章良、山口 建、秋山 靖人
2. 発表標題 ヒト化MHC-dKO NOGマウスを用いた抗PD-1抗体とSTAT3阻害剤STX-0119の併用抗腫瘍効果
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯塚 明、芦澤 忠、大島 啓一、楠原 正俊、山口 建、秋山 靖人
2. 発表標題 B7-H4抗原を標的としたT細胞関連付けFab-scFv二重特異性抗体
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 園田 祐大、小郷 尚久、安藤 隆幸、村岡 大輔、浅井 章良
2. 発表標題 Foxp3阻害化合物の探索及び作用機序解析
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本貴宏、原幸大、田原迫奨大、菱木麻美、石川吉伸、橋本博
2. 発表標題 相同組換えの抑制に関わるPARIの調製と結晶化条件の探索
3. 学会等名 第64回 日本薬学会東海支部 総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 櫻井ひとみ、原幸大、内藤麻里奈、菱木麻美、石川吉伸、横山英志、橋本博
2. 発表標題 細胞周期チェックポイントに関わる9-1-1複合体の調製と生化学的解析
3. 学会等名 第64回 日本薬学会東海支部 総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 櫻井ひとみ、原幸大、内藤麻里奈、菱木麻美、石川吉伸、横山英志、橋本博
2. 発表標題 細胞周期チェックポイントに関わる9-1-1複合体の調製と生化学的解析
3. 学会等名 PPF2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本貴宏、原幸大、田原迫奨大、菱木麻美、石川吉伸、橋本博
2. 発表標題 相同組換えの抑制に関わるPARIの調製と結晶化条件の探索
3. 学会等名 PPF2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木広樹、杉澤康弘、原幸大、菱木麻美、橋本博、石川吉伸
2. 発表標題 ハロゲン化クロモンのウレアーゼ阻害能
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和泉大輝、速水勇貴、吉田奈々子、橋本博、石川吉伸
2. 発表標題 1,4'-ビキノリン合成で見出された酸素結合
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松野研司、橋本知子、小林寛幸、大野修、イサム フィカル、大川原正、高村岳樹、佐々木由香、小野寺貴恵、藤森浩彰、小泉史朗、下山達、澤田武志、秋元茉莉、石川吉伸、入江徹美、井上謙吾、益谷美都子
2. 発表標題 ポリADPリボース集積活性を有する抗がん剤候補M02455の同定と構造活性相関
3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木広樹、杉澤康弘、原幸大、菱木麻美、橋本博、石川吉伸
2. 発表標題 ハロゲン化クロモンのウレアーゼ阻害能
3. 学会等名 日本薬学会 第139回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和泉大輝、速水勇貴、吉田菜々子、橋本博、石川吉伸
2. 発表標題 新規1,4'-ピキノリン誘導体の創製とその合成中間体の結晶中で観測される酸素結合
3. 学会等名 日本薬学会 第139回年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 PD-1及び/又はPD-L1阻害剤	発明者 秋山靖人、芦澤忠、 飯塚明、井上謙吾、 安藤隆幸、石川吉伸	権利者 静岡県、PVPSO、 静岡県公立大学 法人
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-045476	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

免疫治療研究部 https://www.scchr.jp/researchinstitute/dept_intro/immunotherapy_lab.html 石川吉伸 https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/~bukka/ishikawa/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
研究分担者	石川 吉伸 (ISHIKAWA YOSHINOBU) (00305004)	静岡県立大学・薬学部・准教授 (23803)	
研究分担者	安藤 隆幸 (ANDO TAKAYUKI) (40402226)	静岡県環境衛生科学研究所・医薬食品部・主査 (83805)	

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