

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K06965

研究課題名(和文) 三次元構造制御を鍵とした分子設計に基づく機能性ペプチドの開発

研究課題名(英文) Development of bioactive peptides based on molecular design with conformational restriction

研究代表者

渡邊 瑞貴 (Watanabe, Mizuki)

北海道大学・薬学研究院・准教授

研究者番号：20507173

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)：本研究では細胞内タンパク質間相互作用を標的可能な新たなペプチド創薬方法論の確立を目指し、分子全体の三次元構造を制御することによって機能化したペプチドの創製に取り組んだ。具体的には、キラルシクロプロパンの構造特性を利用して配座を高度に制御した光学活性シクロプロパン-α-アミノ酸を鍵ユニットとした分子設計による(Ⅰ)タンパク質間相互作用に重要なヘリックス上の側鎖官能基の空間配置を模倣したペプチドフォルダマー、および、(Ⅱ)配座制御によって高い細胞膜透過性を有した環状ペプチドの設計・合成・立体構造解析を実施した。溶液中および結晶中で同一の14-ヘリカル構造とるα-ペプチドフォルダマーを創出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ペプチドは新しい創薬モダリティとして注目されている。そのため、タンパク質間相互作用の制御を狙ったペプチドミメティクス開発研究は盛んになされている。一方で、細胞内の相互作用を標的とした普遍的な方法論といえるものは未だにない。本研究は、細胞内タンパク質間相互作用に適用可能な一般性の高い新規ペプチドミメティクス開発方法論を提示・実践するものである。本研究の成果は、タンパク質間相互作用を標的としたペプチドミメティクス創薬の新たな基盤となりうる。

研究成果の概要(英文)：In this study, I aimed to establish a new methodology for bioactive peptide drugs that can target intracellular protein-protein interactions, and I worked on developing functionalized peptides by controlling the three-dimensional structure of the entire molecule. Specifically, I designed peptide foldamers that mimic the spatial arrangement of side-chain functional groups on the α-helix, which is essential for protein-protein interactions. Also, I developed cyclic peptides with high cell membrane permeability by using chiral cyclopropanes with highly controlled conformation as the key unit. As a result, I developed α-peptide foldamers with an identical 14-helical structure in solution and crystals.

研究分野：創薬化学

キーワード：ペプチド フォルダマー 三次元構造制御 ヘリックス

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

タンパク質間相互作用は、生体の恒常性維持において重要かつ様々な役割を担う。この相互作用を制御できる分子は、生物医学研究のツールや新たな医薬シーズとなりうる。実際に、特定のタンパク質間相互作用を阻害するバイオ医薬(例:抗体)が臨床応用され、その治療効果は高い。しかし、高い生産コスト、高分子量(>10,000)による免疫毒性、また、標的が細胞膜表面に限定的といった課題もある。これらバイオ医薬を補完しうる、より低コストで細胞内のタンパク質間相互作用も標的可能な合成小~中分子が求められている。

タンパク質間相互作用面は、比較的扁平かつ広範(800-2,000 Å²)なため、小分子(M.W.<400)でその相互作用を制御するのは容易ではない。一方で、この相互作用は接着面全体での一様な結合ではなく、一定の間隔に配置された一部のアミノ酸残基群(hot-spot)が形成する結合に大きく依存する(Geppert, T. *Chem. Biol.* 2011)。すなわち、タンパク質間相互作用を制御する分子の開発には、相互作用面のhot-spotを形成するアミノ酸残基や配列を模倣し、多点間相互作用を可能とする機能性ペプチド(およびその等価体)が有効であろう。

事実、生体内には、L-α-アミノ酸から成る生理活性ペプチドが多数存在する。しかし、単純な短鎖天然型ペプチドは、化学的・生物学的安定性や細胞膜透過性が低く、また、標的との結合に必要な特定の二次構造をとれないことも多い。短鎖天然型ペプチドそのもののバイオツール・医薬応用は難しい。これらの課題を克服する方策として、ペプチド鎖の環状化による酵素耐性の獲得や、架橋形成による二次構造の安定化などがある。しかし、いずれの方法も、細胞内のタンパク質間相互作用を標的可能な機能性ペプチドの開発研究に適用可能な普遍的な方法論にはなりえていない。

2. 研究の目的

そこで本研究では、細胞内タンパク質間相互作用を標的可能な新たなペプチド創薬方法論の確立を目指し、分子全体の三次元構造を制御することによって機能化したオリゴペプチドを創製する。具体的には、アミノ酸配列に依存せずに適切な膜透過性と立体構造を有し、細胞内タンパク質を制御するペプチド(およびその等価体)を開発可能な一般性の高い方法論の構築を目指し、シクロプロパン-α-アミノ酸による配座制御を鍵とした分子設計を用いて、細胞内タンパク質間相互作用を標的可能な機能性ペプチドを創製し、新たな方法論として確立する。

3. 研究の方法

分子設計の鍵は、光学活性シクロプロパン-α-アミノ酸(図1)である。このアミノ酸誘導体の配座は、シクロプロパンの構造特性(例えば、シクロプロパン歪み;図3)によって、立体化学依存的に厳密に制御される。特定の立体化学を有したこのアミノ酸誘導体を導入したオリゴマーや環状ペプチドは、側鎖の空間配置も制御された安定な一定の三次元構造をとると予測された。すなわち本研究では、シクロプロパン-α-アミノ酸の強力な配座制御効果を利用し、分子全体の三次元構造が制御することで機能化したペプチドを創製する。具体的には、バイオ医薬品や天然型ペプチドでは難しい細胞内の創薬標的タンパク質間相互作用を標的とした、フォルダマー型ペプチド(シクロプロパン-α-アミノ酸をオリゴマー化することで、主骨格およびタンパク質間相互作用に重要なα-ヘリックス上の側鎖官能基の空間配置を模倣する)および、膜透過性環状ペプチド(シクロプロパン-α-アミノ酸による配座制御によって、配列非依存的に高い細胞膜透過性を獲得する)の設計・合成・構造解析・膜透過性評価を行い、化学構造・三次元構造・膜透過性の三者相関の詳細を明らかにする。その知見を活かし、標的タンパク質に対応した側鎖官能基や配列を有する構造を設計・合成する。

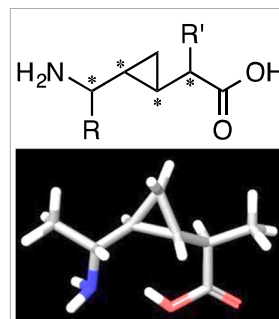


図1. シクロプロパン-α-アミノ酸の構造(上)と、ある立体異性体のモデル体(R = R' = Me)の最安定配座(下)

本分子設計法の有用性と一般性を示し、汎用性のある新たなペプチド開発方法論として確立する。

4. 研究成果

本研究は、(1)分子設計と計算による立体構造予測、(2)基本構成ユニットとなる光学活性シクロプロパン-α-アミノ酸モノマーの合成、(3)モノマーのオリゴマー化および環状ペプチド化、(4)合成した分子の三次元構造解析・膜透過性評価の順に行った。

詳細な説明を以下に述べる。

(1) 計算科学を併用した分子設計と構造予測を行った。分子動力学計算の専門家・亀田主任研究員(産業技術総合研究所)の研究協力を得て、光学活性シクロプロパン-α-アミノ酸の各種立体異性体のオリゴマーの三次元構造を推定した。その中で、特定の立体異性体をオリゴマー化し

た時に、右巻きの 14-ヘリックスになることを見出した。

(2) 光学活性 β -二置換シクロプロパン γ -アミノ酸モノマーの立体特異的な合成法を確立し、合成した(図2)。合成したのは(1)においてオリゴマー化すると予測された立体異性体、および、環状ペプチドに導入すると高い膜透過性を示す可能性のある立体異性体の2種で、

アルファ位とデルタ位はメチル基とした。合成上の鍵は、シクロプロパンを含む四連続不斉中心の構築である。申請者が以前開発した光学活性シクロプロパンユニット(*J. Med. Chem.* 2006)から、不斉補助基を活用した立体選択的 Grignard 反応および不斉アルキル化を経て合成した。この γ -アミノ酸の配座を NMR 実験から確認したところ、分子モデリング計算結果の通り、立体化学依存的に厳密に制御されていることがわかった。

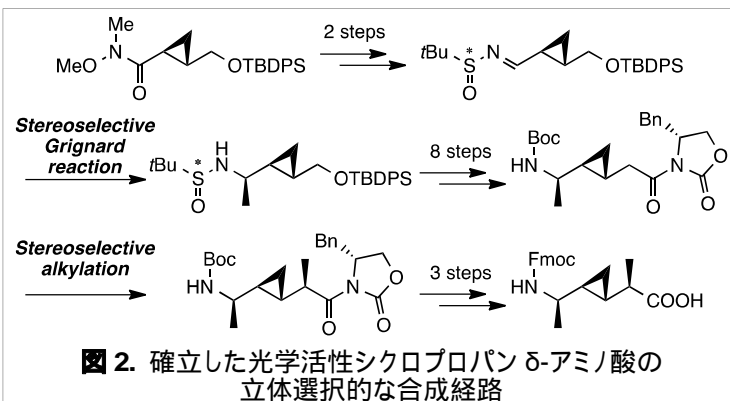


図2. 確立した光学活性シクロプロパン γ -アミノ酸の立体選択的な合成経路

(3) モノマーのオリゴマー化および環状ペプチド化を行った。

フォルダマー型ペプチド：合成した β -二置換シクロプロパン γ -アミノ酸モノマーを用いて、液相において順次縮合して、種々の長さのオリゴマーを合成した。

膜透過性環状ペプチド：合成した β -二置換シクロプロパン γ -アミノ酸モノマーの N-Fmoc 体、および、市販の γ -アミノ酸の N-Fmoc 体を用いて、固相合成で鎖状ペプチドとした。固相から切り出したのち、Head-to-tail 環化して、環状ペプチドとした。

(4) 合成した分子の三次元構造解析・膜透過性評価を行った。合成したオリゴマーおよび環状ペプチドの溶液中および結晶の立体構造を、NMR、CD、XRD などの各種測定を試みることで、実験的に明らかにした。フォルダマー型ペプチドについて、NMR の各種情報を基にした MD シミュレーションから立体構造予測を行った結果、期待通りのヘリカル構造を溶液中でとっていることが分かった。さらに結晶化にも成功して、結晶構造中においても、右巻きの 14-ヘリカル構造であることを確認した(図3)。特筆すべきは、分子設計時に計算予測したヘリカル構造と、実験から得た溶液中および結晶中でのヘリカル構造が、ほぼ同一の形をしていたことである。すなわち、 β -二置換シクロプロパン γ -アミノ酸を用いた本分子設計では、精密に分子全体の三次元構造を予測しながら分子設計できることが示された。

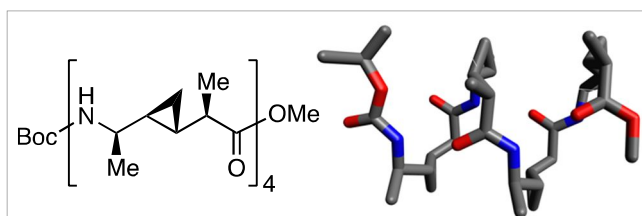


図3. 合成と結晶化に成功した4量体の構造式(左)とX線結晶構造. 期待通り、ヘリックス構造であった。

また、合成した環状ペプチドの膜透過性は、人工膜を用いたアッセイ(PAMPA)で評価した。その結果、非常に高い膜透過性を示す環状ペプチドを複数獲得することができた。さらに、NMR による解析から、シクロプロパンの配座制御効果によって環状ペプチド全体の三次元構造が一定の形にコントロールされていることが分かった。化学構造 三次元構造 膜透過性の三者相関を解析に取り組んでいる。膜非透過性の環状ペプチドに特定の立体化学をもつシクロプロパン γ -アミノ酸を組み込むことで、配列非依存的に環状ペプチドの膜透過性を格段に向上させることができることが示された(図4)。

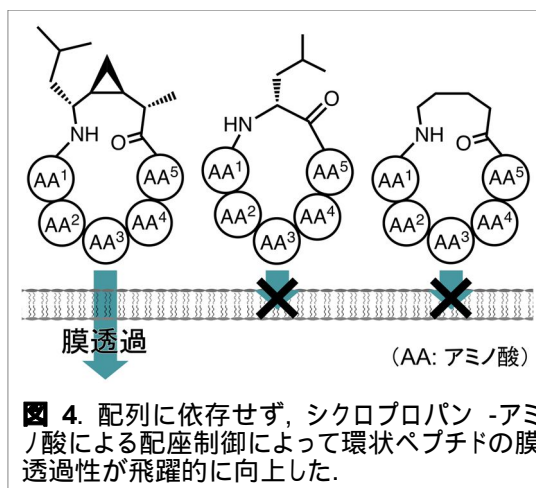


図4. 配列に依存せず、シクロプロパン γ -アミノ酸による配座制御によって環状ペプチドの膜透過性が飛躍的に向上した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Keisuke Mitsui, Maria E. K. Lie, Naoki Saito, Koichi Fujiwara, Mizuki Watanabe, Petrine Wellendorph, Satoshi Shuto	4. 巻 24
2. 論文標題 Synthesis of γ -Aminobutyric Acid (GABA) Analogues Conformationally Restricted by Bicyclo[3.1.0]hexane/hexene or [4.1.0]Heptane/heptene Backbones as Potent Betaine/GABA Transporter Inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4151-5154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c01346	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 H. Higashida, K. Furuwara, O. Lopatina, M. Gerasimenko, O. Hori, T. Hattori, Y. Hayashi, S. M. Cherepanov, A. A. Shabalova, A. B. Salmina, K. Minami, T. Yuhi, C. Tsuji, P. Y. Fu, Z. Liu, S. Luo, A. Zhang, S. Yokoyama, S. Shuto, M. Watanabe, K. Fujiwara, S. Munesue, A. Harashima, Y. Yamamoto	4. 巻 16
2. 論文標題 Oxytocin Dynamics in the Body and Brain Regulated by the Receptor for Advanced Glycation End-Products, CD38, CD157, and Nicotinamide Riboside	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 858070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2022.858070	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 Shota Arai, Koichi Fujiwara, Masahiro Kojima, Haruka Aoki-Saito, Masakiyo Yatomi, Tsugumichi Saito, Yasuhiko Koga, Hayato Fukuda, Mizuki Watanabe, Shigeki Matsunaga, Takeshi Hisada, Satoshi Shuto	4. 巻 87
2. 論文標題 Design and Synthesis of Cyclopropane Congeners of Resolvin E3, an Endogenous Pro-Resolving Lipid Mediator, as Its Stable Equivalents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 10501-10508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c01110	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 Masaki Gomi, Yu Sakurai, Minami Sato, Hiroki Tanaka, Yumi Miyatake, Koichi Fujiwara, Mizuki Watanabe, Satoshi Shuto, Yuta Nakai, Kota Tange, Hiroto Hatakeyama, Hidetaka Akita	4. 巻 12
2. 論文標題 Delivering mRNA to Secondary Lymphoid Tissues by Phosphatidylserine Loaded Lipid Nanoparticles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Healthcare Materials	6. 最初と最後の頁 2202528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adhm.202202528	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. Miyachi, K. Kanamitsu, M. Ishii, E. Watanabe, A. Katsuyama, S. Otsuguro, F. Yakushiji, M. Watanabe, K. Matsui, Y. Sato, S. Shuto, T. Tadokoro, S. Kita, T. Matsumaru, A. Matsuda, T. Hirose, M. Iwatsuki, Y. Shigeta, T. Nagano, H. Kojima, S. Ichikawa, T. Sunazuka, K. Maenaka	4. 巻 37
2. 論文標題 Structure, solubility, and permeability relationships in a diverse middle molecule library	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.127847	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 Petrine Wellendorph, Stefanie Kickinger, Maria EK Lie, Akihiro Suemasa, Anas Al-Khawaja, Koichi Fujiwara, Mizuki Watanabe, Kristine S Wilhelmsen, Christina B Falk-Petersen, Bente Frolund, Satoshi Shuto, Gerhard Franz Ecker	4. 巻 9
2. 論文標題 Molecular Determinants and Pharmacological Analysis for a Class of Competitive Non-transported Bicyclic Inhibitors of the Betaine/GABA Transporter BGT1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemistry	6. 最初と最後の頁 736457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2021.736457	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 Murakami Yuto, Fukuda Hayato, Muromoto Ryuta, Hirashima Koki, Ishimura Kohei, Fujiwara Koichi, Ishihara Jun, Matsuda Tadashi, Watanabe Mizuki, Shuto Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Design and Synthesis of Benzene Congeners of Resolvin E2, a Proresolving Lipid Mediator, as Its Stable Equivalents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 479 ~ 484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.9b00596	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 Okuma Rika, Kuwahara Tomoki, Yoshikane Takafumi, Watanabe Mizuki, Dranchak Patricia, Inglese James, Shuto Satoshi, Goto Yuki, Suga Hiroaki	4. 巻 15
2. 論文標題 A Macrocyclic Peptide Library with a Structurally Constrained Cyclopropane containing Building Block Leads to Thiol independent Inhibitors of Phosphoglycerate Mutase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 2631 ~ 2636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202000700	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 Watanabe Mizuki, Kobayashi Takaaki, Ito Yoshihiko, Yamada Shizuo, Shuto Satoshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Conformational Restriction of Histamine with a Rigid Bicyclo[3.1.0]hexane Scaffold Provided Selective H3 Receptor Ligands	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3562 ~ 3562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25163562	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 Fukuda Hayato, Ikeda Hiroyuki, Muromoto Ryuta, Hirashima Koki, Ishimura Kohei, Fujiwara Koichi, Aoki-Saito Haruka, Hisada Takeshi, Watanabe Mizuki, Ishihara Jun, Matsuda Tadashi, Shuto Satoshi	4. 巻 85
2. 論文標題 Synthesis of Resolvin E3, a Proresolving Lipid Mediator, and Its Deoxy Derivatives: Identification of 18-Deoxy-resolvin E3 as a Potent Anti-Inflammatory Agent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 14190 ~ 14200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01701	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 Ishimura Kohei, Fukuda Hayato, Fujiwara Koichi, Muromoto Ryuta, Hirashima Koki, Murakami Yuto, Watanabe Mizuki, Ishihara Jun, Matsuda Tadashi, Shuto Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Synthesis of Resolvin E1 and Its Conformationally Restricted Cyclopropane Congeners with Potent Anti-Inflammatory Effect	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 256 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.0c00639	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 Ichinose Wataru, Cherepanov Stanislav M., Shabalova Anna A., Yokoyama Shigeru, Yui Teruko, Yamaguchi Hiroaki, Watanabe Ayu, Yamamoto Yasuhiko, Okamoto Hiroshi, Horike Shinichi, Terakawa Junpei, Daikoku Takiko, Watanabe Mizuki, Mano Nariyasu, Higashida Haruhiro, Shuto Satoshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Development of a Highly Potent Analogue and a Long-Acting Analogue of Oxytocin for the Treatment of Social Impairment-Like Behaviors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 3297 ~ 3310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.8b01691	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 Cherepanov Stanislav M., Miura Risako, Shabalova Anna A., Ichinose Wataru, Yokoyama Shigeru, Fukuda Hayato, Watanabe Mizuki, Higashida Haruhiro, Shuto Satoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Synthesis of oxytocin derivatives lipidated via a carbonate or carbamate linkage as a long-acting therapeutic agent for social impairment-like behaviors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 3358 ~ 3363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.06.018	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 Furuta Tomoyuki, Mizukami Yuya, Asano Lisa, Kotake Kenjiro, Ziegler Slava, Yoshida Hiroki, Watanabe Mizuki, Sato Shin-ichi, Waldmann Herbert, Nishikawa Makiya, Uesugi Motonari	4. 巻 14
2. 論文標題 Nutrient-Based Chemical Library as a Source of Energy Metabolism Modulators	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1860 ~ 1865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.9b00444	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40件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 渡邊瑞貴、坂下遼太郎、桑原智希、吉田朗子、林真由、水野彰、藤原広一、竹内恒、周東智
2. 発表標題 スピロ[2,5]オクタンを基本骨格としたペプチドミメティクスによる Bcl-2 ファミリータンパク質阻害剤の創製研究
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第16回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大村紀子、田口晃弘、濱田圭佑、桑原智希、渡邊瑞貴、中久木正則、今野翔、高山健太郎、谷口敦彦、乃村俊史、周東智、林良雄
2. 発表標題 3-エピデオキシネガマイシンの分子空間固定が及ぼすリードスルー活性への影響
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第16回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島悠太、松井耕平、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 配座制御による膜透過性環状ペプチドの開発とその応用研究
3. 学会等名 生体機能関連化学部会 若手の会 第33回サマースクール
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮武結実、佐藤南、佐藤耀、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 がんワクチン療法への応用を見据えたホスファチジルセリン誘導体の創製研究
3. 学会等名 生体機能関連化学部会 若手の会 第33回サマースクール
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎祐季、久米田博之、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 配座制御を基盤とした膜透過性環状ペプチドの研究
3. 学会等名 第54回若手ペプチド夏の勉強会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 地崎巧真、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 イミンを用いたZ選択的Juliaオレフィン化反応の開発
3. 学会等名 第34回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎祐季、久米田博之、松井耕平、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 Study To Identify Cyclic Peptides With Membrane Permeability And Bioactivity By Cyclopropane-Based Conformational Restriction Strategy
3. 学会等名 第59回ペプチド討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 落合七彩、永田真、竹内恒、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 DEVELOPMENT OF HELIX-FORMING / -PEPTIDE FOLDAMERS BY CYCLOPROPANE-BASED CONFORMATIONAL RESTRICTION STRATEGY TARGETING PROTEIN_PROTEIN INTERACTIONS
3. 学会等名 第59回ペプチド討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中伸英、村上侑斗、平島洸基、福田隼、藤原広一、渡邊瑞貴、室本竜太、松田正、周東智
2. 発表標題 抗炎症脂質レゾルビンE2の1,4,7-トリエン-ベンゼン置換による安定等価体の創製研究
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻田海都、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 Michael-Wittig反応によるスキップジエン構築を鍵反応とするレゾルビンE4およびdeoxy体の合成研究
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林真由, 甘利穂乃花, 太田克美, 藤原広一, 渡邊瑞貴, 浅井章良, 周東智
2. 発表標題 1,2,3-三置換シクロプロパンを骨格とするSTAT3阻害剤の創製研究
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 市川 聡、勝山 彬、山本 一貴、薬師寺 文華、渡邊 瑞貴
2. 発表標題 生物活性を有する中分子天然物と環状ペプチドの合成と膜透過性
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山崎祐季、久米田博之、松井耕平、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 配座制御を基盤とした膜透過性環状ペプチドの創製と構造解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮地 弘幸、金光 佳世子、石井 真由美、渡邊 恵里、佐藤 優希菜、長田 貴行、山崎祐季、柏木 仁、菅原 満、周東 智、重田 育照、渡邊 瑞貴、前仲 勝実
2. 発表標題 中分子創薬の課題克服を指向した構造-物性相関解析：光学活性シクロプロパン含有環状ペプチド類の構造と溶解性、受動拡散性、細胞膜透過性、P-gp基質性相関
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊 瑞貴、林 真由、太田 克美、浅井 章良、周東 智
2. 発表標題 シクロプロパン骨格を有するSTAT3阻害剤の創出研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 落合七彩、永田真、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 シクロプロパン -アミノ酸を基盤としたヘリカルフォルダマーの創製研究
3. 学会等名 第53回若手ペプチド夏の勉強会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小坂篤生、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 強力な抗炎症活性を有するレゾルビンE1の安定誘導体の創出研究
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 今田圭祐、山田真輝、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 逆マルコフニコフ型アルキンヒドロアミノ化による3-デアザアデニン環の構築と応用
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 坂下遼太郎、桑原智希、藤原広一、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 スピロシクロプロパン型ペプチド模倣体に基づくBcl-2ファミリータンパク質阻害剤の創製研究
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 Yuki Yamazaki, Mai Uemura, Yukina Sato, Kouhei Matsui, Nanami Kato, Yoh Takekuma, Mitsuru Sugawara, Mizuki Watanabe, Satoshi Shuto
2. 発表標題 Development of Cyclic Peptides with Membrane Permeability by Cyclopropane-Based Conformational Restriction Strategy
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 Shinei Tanaka, Koichi Fujiwara, Yuto Murakami, Hayato Fukuda, Jun Ishihara, Mizuki Watanabe, Satoshi Shuto
2. 発表標題 Design and Synthesis of Benzene Congeners of specialized proresolving lipid mediator resolving E2 as its Stable Equivalents
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 Naoki Saito, Keisuke Mitsui, Koichi Fujiwara, Mizuki Watanabe, Satoshi Shuto
2. 発表標題 Synthesis of Conformationally Restricted GABA Analogues as Betaine/GABA Transporter BGT1 Inhibitors: Construction of the Bicyclo[3.1.0] hexene and [4.1.0]heptene backbones by RCMS with a Common Diene Substrate
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 渡邊瑞貴
2. 発表標題 シクロプロパンによる配座制御を基軸としたペプチドフォルダマーの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島 悠太、山崎 祐季、佐藤 優希菜、植村 麻衣、松井 耕平、藤原 広一、渡邊 瑞貴、周東 智
2. 発表標題 シクロプロパンによる配座制御に基づいた膜透過性環状ペプチドの開発
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 大村 紀子、田口 晃弘、瀧田 圭佑、桑原 智希、渡邊 瑞貴、中久木 正則、今野 翔、高山 健太郎、谷口 敦彦、乃村 俊史、周東 智、林 良雄
2. 発表標題 分子空間固定型ネガマイシンの合成とそのリードスルー活性評価
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 佐竹俊哉, 横井健斗, 藤原広一, 渡邊瑞貴, 周東智
2. 発表標題 サイクリック ADP-リボースの安定拮抗剤としての 6''-フルオロ-8-置換誘導体の合成
3. 学会等名 第49回 複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原広一, 村上侑斗, 池田紘之, 福田隼, 石原淳, 渡邊瑞貴, 周東智
2. 発表標題 炎症収束性脂質レゾルピン類をプロトタイプとする創薬化学研究
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 新井 将太、藤原 広一、福田 隼、渡邊 瑞貴、青木 遥、矢富 正清、古賀 康彦、齋藤 從道、久田 剛志、周東 智
2. 発表標題 炎症収束脂質レゾルピンE3の安定等価体の創製研究
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 渡邊瑞貴
2. 発表標題 配座制御を基盤とした分子設計による創薬化学研究
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第146回例会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuki Watanabe, Yukina Sato, Mai Uemura, Nanami Kato, Kouhei Matsui, Yoh Takekuma, Mitsuru Sugawara, Koh Takeuchi, Satoshi Shuto
2. 発表標題 Improvement of Membrane Permeability of Cyclic Peptides By Conformational Restriction Using Cyclopropane
3. 学会等名 23rd Korean Peptide Protein Society Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊瑞貴
2. 発表標題 配座制御による環状ペプチドの膜透過性の向上
3. 学会等名 第14回トランスポーター研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永田真，土井良平，竹内恒、亀田倫史、藤原広一，渡邊瑞貴，周東智
2. 発表標題 シクロプロパン -アミノ酸を基盤とした新規フォルダマーの開発
3. 学会等名 第52回若手ペプチド夏の勉強会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Osada, Kouhei Matsui, Katsumi Ota, Koichi Fujiwara, Akira Asai, Mizuki Watanabe, and Satoshi Shuto
2. 発表標題 配座制御を基盤とした細胞膜透過性・STAT3二量化阻害環状ペプチドの創製研究
3. 学会等名 第52回若手ペプチド夏の勉強会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuki Watanabe, Yukina Sato, Mai Uemura, Nanami Kato, Kouhei Matsui, Yoh Takekuma, Mitsuru Sugawara, Satoshi Shuto
2. 発表標題 Improvement of Membrane Permeability of Cyclic Peptides By Conformational Restriction Using Cyclopropane
3. 学会等名 12th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永田真, 竹内恒、土井良平、亀田倫史、藤原広一、佐藤美洋、渡邊瑞貴、周東智
2. 発表標題 DESIGN AND SYNTHESIS OF NOVEL HELICAL FOLDAMERS
3. 学会等名 第56回ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Osada, Kouhei Matsui, Koichi Fujiwara, Katsumi Ota, Akira Asai, Mizuki Watanabe, and Satoshi Shuto
2. 発表標題 DEVELOPMENT OF MEMBRANE PERMEABLE CYCLIC PEPTIDES AS STAT3 DIMERIZATION INHIBITORS: A CONFORMATIONAL RESTRICTION STRATEGY FOR REGULATING PROTEIN-PROTEIN INTERACTIONS
3. 学会等名 第56回ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊瑞貴
2. 発表標題 シクロプロパン -アミノ酸を基盤としたヘリカルフォルダマーの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤 七海、植村 真衣、松井 耕平、渡邊 瑞貴、武隈 洋、周東 智、菅原 満
2. 発表標題 シクロプロパン鎖導入環状ペプチド化合物の膜透過性および吸収性の評価
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 WATANABE, Mizuki; NAGATA, Makoto; TAKEUCHI, Kou; DOI, Ryohei; FUJIWARA, Koichi; SATO, Yoshihiro; SHUTO, Satoshi
2. 発表標題 Design and synthesis of novel helical foldamers based on cyclopropane -amino acids
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 大熊 里佳・桑原 智希・渡邊 瑞貴・周東 智・後藤 佑樹・菅 裕明
2. 発表標題 シクロプロパン骨格を有する大環状ペプチドライブラリーの構築及び応用
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 木曾良明（監修）、吉矢拓、高山健太郎、生長幸之助、金井求、西村仁孝、新原光貴、加藤敬行、菅裕明、出水庸介、小早川拓也、玉村啓和、金井和昭、秋山泰、大上雅史、吉川寧、和久井直樹、鳴海哲夫、後藤佑樹、長谷川慎、田中誠、渡邊瑞貴	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 265
3. 書名 ペプチド創薬の最前線	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

オーストリア	University of Vienna			
デンマーク	University of Copenhagen			