

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：34416

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07008

研究課題名(和文) 中枢移行性ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の探索研究

研究課題名(英文) Drug discovery of CNS-penetrant histone deacetylase inhibitors

研究代表者

住吉 孝明 (Sumiyoshi, Takaaki)

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号：50738911

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)：中枢性ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤は、アルツハイマー病、パーキンソン病などの神経変性疾患やうつ病などの精神疾患の新規作用機序に基づく治療薬として期待されている。しかしながら、既知のHDAC阻害剤の多くは中枢移行性が低く、精神神経疾患治療薬として承認されたHDAC阻害剤は現状存在しない。HDAC阻害剤の低い中枢移行性を向上させるため、一般的に中枢移行性が高いヒスタミン受容体拮抗薬の構造を導入した化合物の設計・合成・評価を行った。その結果、高い阻害活性と中枢移行性を併せもつHDAC阻害剤を見出した。特にKH-259はマウス尾懸垂試験で高い抗うつ活性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病などの精神疾患は現在の治療薬を用いて完全寛解させることは困難であり、新規作用機序を有する治療薬の開発が望まれている。活性発現に極性基が必須であるため脳移行性が確保できていない創薬標的は複数存在しており、極性基を保持しつつ脳移行性を向上させる手法が確立されれば新規精神疾患治療薬の効率的創出につながる。本研究では、脳移行性が高い抗ヒスタミン薬の構造とのハイブリッドにより、高い脳移行性と抗うつ活性を示すHDAC6阻害剤KH-259を見出した。KH-259は新規作用機序に基づく抗うつ薬になることが期待される。また本手法は脳移行性に課題がある創薬標的の創薬への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Central nervous system (CNS) penetrant histone deacetylase (HDAC) inhibitors are the next-generation therapeutic agents based on a novel mechanism of action for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease and psychiatric diseases such as depression. However, many HDAC inhibitors showed low CNS penetration ability, and therefore we have no HDAC inhibitors approved for the treatment of neuropsychiatric disorders. To overcome the low CNS penetration of known HDAC inhibitors, we focused on the hybrid strategy of histamine H1 receptor antagonist and HDAC inhibitors. We designed, synthesized, and evaluated novel hybrid compounds including the moiety of histamine H1R receptor antagonists which showed high CNS penetration. As a result, we found highly potent, isozyme-selective and CNS-penetrant HDAC inhibitors. In particular, identified HDAC6 inhibitor KH-259 showed significant antidepressant activity in tail-suspension test in mice.

研究分野：創薬化学

キーワード：HDAC6阻害剤 構造活性相関 脳移行性 抗うつ薬

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)は、アセチル化されたヒストンのリシン残基を脱アセチル化し、遺伝子の転写活性化を抑制する。がんや神経変性疾患において、HDAC の高発現が報告され、HDAC 阻害剤はこれらの疾患の治療薬になることが期待されている。しかし、抗がん剤としてはすでに複数の HDAC 阻害剤が上市されたものの、精神神経疾患治療薬として承認された HDAC 阻害剤は存在していない。HDAC 阻害剤が中枢薬として応用されていない理由として、一般的に HDAC 阻害剤の中枢移行性が低いことがあげられる。HDAC は活性中心に亜鉛が存在し、HDAC 阻害剤はそのファルマコフォアとして亜鉛にキレートする亜鉛結合部位が必須である。主にヒドロキサム酸や 2-aminoanilide が亜鉛結合部位として用いられるが、これらはともに高極性の官能基を有しており、化合物の脳への移行を低下させる。そこで、化合物の脂溶性を高めて中枢へと移行する HDAC 阻害剤の探索研究が複数報告されたが、高脂溶性に由来するオフターゲットへの結合や代謝安定性の低下が懸念されている。これらの課題を解決すべく、脂溶性を高めることなく中枢移行性を向上させた新規 HDAC 阻害剤の開発が求められている。

2. 研究の目的

(1) 血液脳関門透過性を有する HDAC1 阻害剤の構造最適化

化合物が中枢に移行するためには、血液脳関門を透過する必要がある。血液脳関門は細胞が密着結合しており、高極性化合物は透過しにくい。高極性基を含むにも関わらず中枢移行性を高めた化合物の実例としてヒスタミン H₁ 受容体(H₁R)拮抗薬の構造に着目し、中枢作用が強い第 1 世代 H₁R 拮抗薬 pyrilamine と HDAC 阻害剤とのハイブリッドにより、高い血液脳関門透過性を示す HDAC1 阻害剤 **1** を見出している(Figure 1)。しかし、化合物 **1** の HDAC 阻害活性は十分高いとはいえ、実用化の目安となる薬物動態や安全性は不明であった。そこで、活性向上・代謝安定性向上・毒性低減を目指し、化合物 **1** の構造最適化を行った。

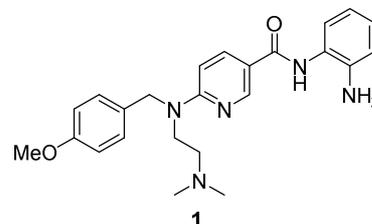


Figure 1. Chemical structure of compound 1.

(2) 中枢性 HDAC6 阻害剤探索の意義

亜鉛依存性 HDAC は HDAC1 ~ HDAC11 のアイソザイムがあり、それらの機能や発現部位は異なる。アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病などの精神神経疾患において、HDAC6 の阻害がその病態改善に効果を示す報告に着目した。上述の戦略を H₁R 拮抗薬と HDAC6 阻害剤とのハイブリッドに適用し、高い中枢移行性を示す HDAC6 阻害剤を探索する。一般に高い HDAC6 阻害活性を示す化合物は非常に高い極性を有するヒドロキサム酸構造を必須とするため、HDAC1 阻害剤に比べて脳移行性を高める難易度が高い。本研究の特徴である H₁R 拮抗薬とのハイブリッドの汎用性を示すことを目的とし、探索合成を行った。

3. 研究の方法

(1) 代謝安定性向上を志向した HDAC1 阻害剤の構造変換

当初のリード化合物 **1** は、pyrilamine の構造をそのまま組み込んでいるため、pyrilamine と同様の代謝を受ける可能性があった。また、H₁R 拮抗薬のような芳香環と塩基性窒素からなる化合物は一般的に、心毒性の指標となる human Ether-A-go-go Related Gene (hERG) 阻害活性が高い傾向にある。実際に評価を行った結果、化合物 **1** はヒト肝ミクロソームにより速やかに代謝されるとともに、HDAC 阻害活性よりも高い hERG 阻害活性を示した。主に代謝を受ける部位として、化合物 **1** の 4-methoxybenzyl 基に着目し、高い電子供与性によりベンゼン環の代謝反応を促進すると考えられるメトキシ基を、除去あるいは電子吸引性基であるフッ素原子に置き換えた化合物 **2, 3** を合成し、評価を行った(Figure 2)。また、hERG 阻害活性を低減するために、化合物 **1** の塩基性窒素周辺の構造をジメチルアミンからピペリジンに変換して立体的にかさ高くし、hERG との相互作用低減をはかった化合物 **4-6** を設計した(Figure 2)。

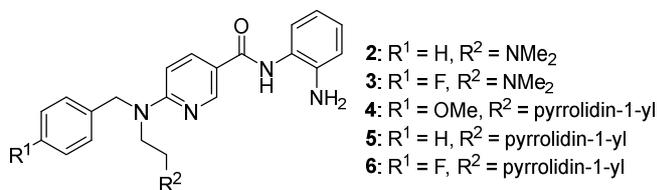


Figure 2. Chemical structure of compounds 2-6.

(2) ヒドロキサム酸構造を含む中枢性 HDAC6 阻害剤のドラッグデザイン

ヒドロキサム酸の pK_a は 8~9 程度であり、生体内環境では一部イオン型として存在する高極性基である。第 2 世代 H₁R 拮抗薬の研究開発において、カルボン酸などの高極性基を導入して中枢移行性低下をはかったが、cetirizine などの H₁R 拮抗薬はカルボン酸構造を有していてもあ

る程度脳に移行した。そこで、cetirizine のベンズヒドリルピペラジン構造はカルボン酸などの高極性基があっても化合物を脳に移行させる強力なシヤトルであると考え、ベンズヒドリルピペラジンをHDAC6 阻害剤とハイブリッドした化合物 7 を設計・合成し、評価を行った (Figure 3)。

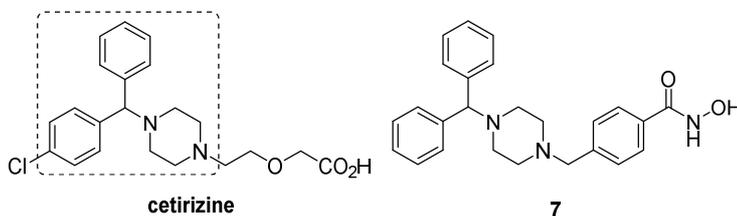


Figure 3. Drug design of compound 8 hybridizing cetirizine and HDAC6 inhibitors.

4. 研究成果

(1) HDAC1 阻害剤 1 の構造最適化³

合成した化合物 2-6 を評価した結果を Table 1 にまとめた。化合物 1 からメトキシ基を除去すると hERG 阻害活性は低減し、メトキシ基をフッ素に置換すると hERG 阻害活性が向上した(entries 1-3)。これらの結果は、化合物の脂溶性と hERG 阻害活性に相関があることを示している。また、ジメチルアミンをピロリジンに変換しても hERG 阻害活性はみられず、塩基性窒素周辺のかさ高さは hERG との親和性に大きな影響を及ぼしていないと考えられた(entries 4-6)。そこで、亜鉛結合部位である 2-aminoanilide のカルボニル基が電子吸引基としてはたらくことに着目し、メトキシ基と置換させることで分子量と脂溶性の提言をはかった化合物 8 を設計・合成した(Figure 4)。期待通り、化合物 8 は化合物 1 よりも高い HDAC1 阻害活性を示すとともに、hERG 阻害活性が大きく低下した(entry 7)。

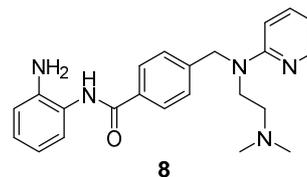


Figure 4. Chemical structure of compounds 8.

Table 1. Structure-relationship study of compounds 2-6.

Entry	Compound	HDAC1 IC ₅₀ (μM)	hERG inhibition (%) ^a	Mw (Da)
1	1	4.8 ± 0.4	94	419.5
2	2	5.3 ± 0.3	67	389.5
3	3	6.3 ± 1.0	100	407.5
4	4	13.7 ± 0.3	97	445.6
5	5	5.2 ± 0.4	82	415.5
6	6	4.8 ± 0.9	89	433.5
7	8	2.2 ± 0.3	49	389.5

^a The inhibitory activity of each compounds were evaluated at 10 μM.

化合物 1 と化合物 8 を比較した結果、HDAC1 阻害活性は約 2 倍に向上し、hERG 阻害活性は約 1/3 に低下した(Table 2)。また、肝ミクロソーム安定性の評価結果をみると、化合物 1 はヒトミクロソームと 60 分インキュベートすると化合物の残存率はわずか 1% と非常に低かったが、化合物 8 では 63% が残存しており、代謝安定性が大きく向上した(Table 2)。以上の結果より、化合物 8 は化合物 1 に比べて、活性・薬物動態・安全性のバランスに優れた化合物であることが期待できる。

Table 2. Evaluation of isozyme-selectivity, metabolic stability and hERG inhibitory activity.

compound	IC ₅₀ (μM)				human MS ^a
	HDAC1	HDAC4	HDAC6	hERG	% remaining ^b
1	4.8 ± 0.4	53.2 ± 7.2	> 100 μM	3.7 ± 0.8	1
2	2.2 ± 0.3	12.1 ± 0.5	> 100 μM	10.9 ± 0.8	63

^a MS: metabolic stability

^b % remaining after incubation with human liver microsome for 60 min.

(2) 中枢移行性 HDAC6 阻害剤の探索⁴

カルボン酸を導入してもある程度の中枢移行性を示した cetirizine のベンズヒドリルピペラジン構造を中枢移行のシャトルとして用いた化合物 **7** を合成し(Figure 5)、HDAC 阻害活性を評価したところ、HDAC6 選択的阻害活性を示した(Table 3)。しかしながら、化合物 **7** は HDAC6 阻害活性と同程度の hERG 阻害活性を示したことから、安全マージンが狭い化合物であることが示唆された(Table 3)。そこで、HDAC6 阻害活性を保持しつつ hERG 阻害活性を低下させる化合物設計を行った。上述のように、化合物の脂溶性と hERG 阻害活性には相関がある。そこで、化合物の脂溶性を低下させるべくベンズヒドリル基の一方のフェニル基を除去した化合物 **9**、フェニル基をメチル基に変換した化合物 **10** を設計・合成した(Figure 5)。化合物 **9**, **10** はともに化合物 **7** と同等の HDAC6 選択的阻害活性を示した一方で、hERG 阻害活性は大きく低下した。また、化合物 **7**, **9**, **10** のマウス脳移行性を評価した結果、すべての化合物の brain/plasma 存在比は 4 以上と高く(**7**: 7.91 ± 0.13 , **9**: 4.37 ± 0.43 , **10**: 6.73 ± 0.99)、いずれの化合物も高い脳移行性を示した(Table 3)。

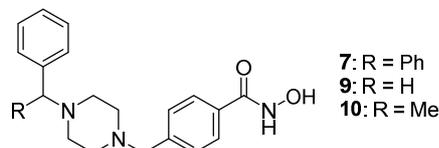


Figure 5. Chemical structure of compounds **7**, **9** and **10**.

Table 3. Evaluation of central nervous system-penetrant HDAC6 inhibitors **7**, **9**, **10**.

	IC ₅₀ (μM)					Immobility time (s) ^d
	HDAC6 ^a	HDAC1 ^a	HDAC4 ^a	hERG ^b	brain/plasma ^c	
7	0.11 ± 0.013	4.4 ± 0.21	4.4 ± 0.57	0.66 ± 0.08	7.91 ± 0.13	410.7 ± 35.8
9	0.26 ± 0.028	10.4 ± 1.3	9.2 ± 0.37	73.1 ± 12.1	4.37 ± 0.43	507.3 ± 21.6
10	0.26 ± 0.24	6.7 ± 0.14	12.3 ± 0.41	106 ± 16.3	6.73 ± 0.99	453.0 ± 32.8

^a Data are expressed as the mean ± SD (n = 3).

^b Data are expressed as the mean ± SD (n = 4).

^c The compounds were administered in mice (10 mg/kg, i.p.).

^d Immobility time of control (saline) is 569.6 ± 27.6 s.

以上の結果から、これらの化合物はいずれも高い HDAC6 阻害活性と中枢移行性を併せ持つ化合物と判断し、*in vivo* での薬効評価を行った。HDAC6 が基質とするアセチル化チューブリンは脳内でセロトニン神経の活性化に關与する。したがって、HDAC6 阻害剤は新規作用機序に基づく抗うつ剤として期待されている。そこで、化合物 **7**, **9**, **10** をマウス尾懸垂モデルで評価したところ、いずれも生理食塩水投与群に比べて無動時間を短縮させ、抗うつ効果がみられた(Table 3)。特に、化合物 **10** (**KH-259**)は高い HDAC6 阻害活性・アイソザイム選択性・代謝安定性・細胞膜透過性を示すとともに、hERG 阻害活性との安全マージンが広いことから、新規抗うつ薬として期待できる。

(3) まとめ

本研究では、一般に中枢移行性に優れる H₁R 拮抗薬の構造を HDAC 阻害剤に組み込み、高極性基が必須構造であるために中枢移行性が低い HDAC 阻害剤の中枢移行性を向上させる方法論の確立に挑戦した。特に、ヒドロキサム酸構造を有していても高い中枢移行性を示した化合物 **7** の創製は、今後極性基が必須であるために精神神経疾患治療薬としての応用が困難であった創薬標的の攻略につながる。また、活性を保持しつつ安全マージンを大きく拡大した化合物 **10** は現在使用されている抗うつ薬のいずれとも作用機序が大きく異なっており、既存薬への反応が低い病状の福音になることが期待できる。本戦略が種々の創薬研究に応用されることを期待する。

References

- (1) Hiranaka, S.; Tega, Y.; Higuchi, K.; Kurosawa, T.; Deguchi, Y.; Arata, M.; Ito, A.; Yoshida, M.; Nagaoka, Y.; Sumiyoshi, T. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 884–888.
- (2) Chung, B. C.; Kim, D. H.; Jung, B. H.; Eom, K.; Slikker, W.; Park, J. *Xenobiotica* **1994**, *24*, 451–459.
- (3) Hiranaka, S.; Arata, M.; Nakata, A.; Tanaka, A.; Hashizume, Y.; Kudo, N.; Ito, A.; Yoshida, M.; Uesato, S.; Nagaoka, Y.; Sumiyoshi, T. *Heterocycles* **2020**, *101*, 726–737.
- (4) Hashimoto, K.; Ide, S.; Arata, M.; Nakata, A.; Ito, A.; Ito, T. K.; Kudo, N.; Lin, B.; Nunomura, K.; Tsuganezawa, K.; Yoshida, M.; Nagaoka, Y.; Sumiyoshi, T. *ACS Med. Chem. Lett.* in press.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamamoto Taisei, Liu Yaxuan, Sumiyoshi Takaaki, Hasegawa Yoshie, Iwaki Hiroaki	4. 巻 66
2. 論文標題 A novel piperidine degradation mechanism in a newly isolated piperidine degrader <i>Pseudomonas</i> sp. strain KU43P	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of General and Applied Microbiology	6. 最初と最後の頁 265 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2323/jgam.2019.11.006	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 Sakai Mutsuko, Sumiyoshi Takaaki, Aoyama Takuma, Urayama Kenji, Yoshimura Ryoichi	4. 巻 530
2. 論文標題 GPR91 antagonist and TGF- inhibitor suppressed collagen production of high glucose and succinate induced HSC activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 362 ~ 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.141	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 Horibe Ippei, Kitayama Shintaro, Nagai Mizuki, Kokuwano Yuri, Nakai Ayaka, Sumiyoshi Takaaki, Nagaoka Yasuo	4. 巻 54
2. 論文標題 Identification and Quantification of Short-Chain Aldehydes Generated from Hair by Ultraviolet Ray Irradiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Society of Cosmetic Chemists of Japan	6. 最初と最後の頁 169 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5107/sccj.54.169	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 Hiranaka Seiya, Arata Mayumi, Nakata Akiko, Tanaka Akiko, Hashizume Yoshinobu, Kudo Norio, Ito Akihiro, Yoshida Minoru, Uesato Shinichi, Nagaoka Yasuo, Sumiyoshi Takaaki	4. 巻 101
2. 論文標題 Design, Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Ppyrilamine Derivatives as Histone Deacetylase Inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 726 ~ 726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)52	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 住吉 孝明、平中 誠弥、出口 芳春、伊藤 昭博、吉田 稔	4. 巻 30
2. 論文標題 血液脳関門透過性を有するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の探索	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 MEDCHEM NEWS	6. 最初と最後の頁 43～46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/medchem.30.1_43	査読の有無 無
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 Hashimoto Kosuke, Ide Soichiro, Arata Mayumi, Nakata Akiko, Ito Akihiro, Ito Takashi, Kudo Norio, Lin Bangzhong, Nunomura Kazuto, Tsuganezawa Keiko, Yoshida Minoru, Nagaoka Yasuo, Sumiyoshi Takaaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Discovery of Benzylpiperazine Derivatives as CNS-Penetrant and Selective Histone Deacetylase 6 Inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.2c00081	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19件(うち招待講演 0件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 橋本公佑、井手聡一郎、新真由美、中田明子、伊藤昭博、伊藤孝、工藤紀雄、吉田稔、長岡康夫、住吉孝明
2. 発表標題 中枢移行性を有するHDAC6選択的阻害剤の開発
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 懸樋涼、小林大貴、西村はる菜、吉田稔、長岡康夫、住吉孝明
2. 発表標題 ホルホフルクトキナーゼ-1阻害剤トリプトリナミドの立体異性体の合成と構造活性相関
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 相原敬太、宮坂大成、中田明子、伊藤孝、工藤紀雄、伊藤昭博、吉田稔、長岡康夫、住吉孝明
2. 発表標題 Sirtuin2選択的阻害活性を有する長鎖脂肪酸アミド誘導体の合成
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 榎屋圭吾、夏谷格、加藤隆児、井尻好雄、長岡康夫、住吉孝明
2. 発表標題 ボロン酸構造を有するアセトアミノフェンプロドラッグの合成と評価
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 柯俞如、堀部一平、叶妃美香、森田樹里、泉沙良、山崎鈴葉、住吉孝明、長岡康夫
2. 発表標題 ヒト外毛根鞘細胞のコラーゲン産生と毛髪形状との相関性
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 蘇杭、長岡康夫、住吉孝明、石川雄也、藤井美沙、白谷康太
2. 発表標題 -ポリ-L-リシンとそのPEG化体を基盤とする核酸導入剤
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 宮地貴雅、住友倫子、伊藤健、長岡康夫、住吉孝明
2. 発表標題 水晶振動子マイクロバランス法を用いたGP96のタンパク-タンパク相互作用評価系の構築
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 譚斌駿、藤井ちひろ、富士剛弘、河原秀久、住吉孝明、長岡康夫
2. 発表標題 グルコバニリンの水再結晶化抑制活性
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 Keigo MASUYA, Itaru NATSUTANI, Ryuji KATO, Yoshio IJIRI, Yasuo NAGAOKA, Takaaki SUMIYOSHI
2. 発表標題 Synthesis and evaluation of dioxazaborocane derivatives as acetaminophen prodrugs
3. 学会等名 The 15th International Symposium in Science and Technology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takamasa MIYAJI, Tomoko SUMITOMO, Takeshi ITO, Yasuo NAGAOKA, Takaaki SUMIYOSHI
2. 発表標題 Evaluation of protein-protein interaction between GP96 and oligopeptide permease using quartz crystal microbalance methodology
3. 学会等名 The 15th International Symposium in Science and Technology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryo KAKEHI, Hiroki KOBAYASHI, Haruna NISHIMURA, Minoru YOSHIDA, Yasuo NAGAOKA, Takaki SUMIYOSHI
2. 発表標題 Synthesis and biological evaluation of stereoisomers of tryptolinamide as phosphofructokinase-1 inhibitor
3. 学会等名 The 15th International Symposium in Science and Technology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keita AIHARA, Taisei MIYASAKA, Akiko NAKATA, Akihiro ITO, Minoru YOSHIDA, Yasuo NAGAOKA, Takaaki SUMIYOSHI
2. 発表標題 Synthesis and biological evaluation of long-chain fatty acids amides as selective sirtuin2 inhibitors
3. 学会等名 The 15th International Symposium in Science and Technology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊嶋友未香, 中村元紀, 吉田絵美, 大橋千冬, 廣瀬光之輔, 石崎悠斗, 中村義弘, 日垣愛生, 清水佐紀, 住吉孝明, 大野行弘
2. 発表標題 マウスにおけるムスカリンM4受容体作動薬の抗精神病作用の評価
3. 学会等名 第94回日本薬理学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 恒川晴子, 塚本佳也, 住吉孝明, 赤木隆美, 長岡康夫, 明石満
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心筋細胞からなる三次元心筋組織(LbL-3D Heart)を用いたCa ²⁺ イメージングによる薬理評価
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 恒川晴子, 塚本佳也, 住吉孝明, 赤木隆美, 長岡康夫, 明石満
2. 発表標題 ヒト iPS細胞由来心筋細胞からなる三次元心筋組織体を用いたハイスループット心毒性評価システムの構築
3. 学会等名 三大学医工薬連環科学教育研究機構研究発表会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Akifumi Shikida, Seiya Hiranaka, Norio Kudo, Minoru Yoshida, Yasuo Nagaoka, Takaaki Sumiyoshi
2. 発表標題 Design and Synthesis of Hybrid Compound of Ppyrilamine and Histone Deacetylase 2 Inhibitor
3. 学会等名 The 14th International Symposium in Science and Technology (ISST 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Daisuke Sasaki, Seiya Hiranaka, Yasuo Nagaoka, and Takaaki Sumiyoshi
2. 発表標題 Design and Synthesis of Propargyl Ester Containing Histone Deacetylase Inhibitors
3. 学会等名 The 14th International Symposium in Science and Technology (ISST 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Yumika Toyoshima, Hirokazu Oho, Yasuo Nagaoka, Takaaki Sumiyoshi
2. 発表標題 Concise synthesis of M4 muscarinic acetylcholine receptor agonist
3. 学会等名 The 14th International Symposium in Science and Technology (ISST 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Yuka Ouchi, Hirokazu Oho, Yasuo NAGAOKA, and Takaaki SUMIYOSHI
2. 発表標題 Design, synthesis and evaluation of novel indoline derivatives as selective M1/M4 muscarinic acetylcholine receptors agonist
3. 学会等名 The 14th International Symposium in Science and Technology (ISST 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	吉田 稔 (Yoshida Minoru)		
研究協力者	井手 聡一郎 (Ide Soichiro)		
研究協力者	伊藤 孝 (ito Takashi)		
研究協力者	伊藤 昭博 (Ito Akihiro)		
研究協力者	新 真由美 (Arata Mayumi)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	中田 明子 (Nakata Akiko)		
研究協力者	津金沢 恵子 (Tsuganezawa Keiko)		
研究協力者	布村 一人 (Nunomura Kazuto)		
研究協力者	林 邦忠 (Lin Bangzhong)		
研究協力者	工藤 紀雄 (Kudo Norio)		

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