

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：13801

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15712

研究課題名（和文）薬剤耐性問題克服に向けて：タンパク質主鎖との水素結合を指標とする阻害剤評価系開拓

研究課題名（英文）Toward overcoming drug resistance problem: Development of a novel system to evaluate inhibitor that interacts with protein backbone through hydrogen bonding

研究代表者

佐藤 浩平（Sato, Kohei）

静岡大学・工学部・助教

研究者番号：30756705

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ウイルス感染症治療の現場では、いかに薬剤耐性を獲得させないかという視点からの創薬戦略が求められている。タンパク質主鎖との水素結合を駆動力とする酵素阻害剤の開発はこの課題に対するアプローチとして有効と考えられる。水素結合を指標とする評価系確立には複数の安定同位体を部位特異的に導入したタンパク質プローブが必須であり、化学合成法によるタンパク質プローブ調製が求められている。これら研究を進めるための基盤技術として、本研究ではAIDS治療薬の標的酵素のひとつであるHIV-1プロテアーゼの効率的合成法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特殊な修飾をもつタンパク質をつくる技術として、化学合成法が利用される。多くのタンパク質が化学的に合成されてきたが、原料や合成中間体が溶けない場合には合成を先に進めることが難しくなる。今回HIV-1プロテアーゼの化学合成を進める中で溶解性の問題に直面し、これを解決する新しい可溶化技術の開発に成功した。本技術は、HIV-1プロテアーゼに限らず溶解性が問題となる幅広いタンパク質合成に応用可能であり、これまで合成困難と考えられてきたタンパク質の化学合成を可能にする。

研究成果の概要（英文）：In the field of treatment of viral infections, strategies for drug discovery are required to prevent the acquisition of drug resistance. Developing enzyme inhibitors that use hydrogen bonding with the protein backbones as a driving force is a practical approach to this problem. To establish an evaluation system of such types of inhibitors, a protein probe incorporating multiple isotopes labelling in a site-specific manner is essential, and the preparation of protein probes by chemical synthesis is required. In this study, we developed an efficient synthetic method for HIV-1 protease, one of the target enzymes of anti-HIV drugs.

研究分野：ペプチド化学、タンパク質化学

キーワード：難溶性ペプチド タンパク質化学合成 水溶性タグ HIV-1プロテアーゼ ヒドラジド

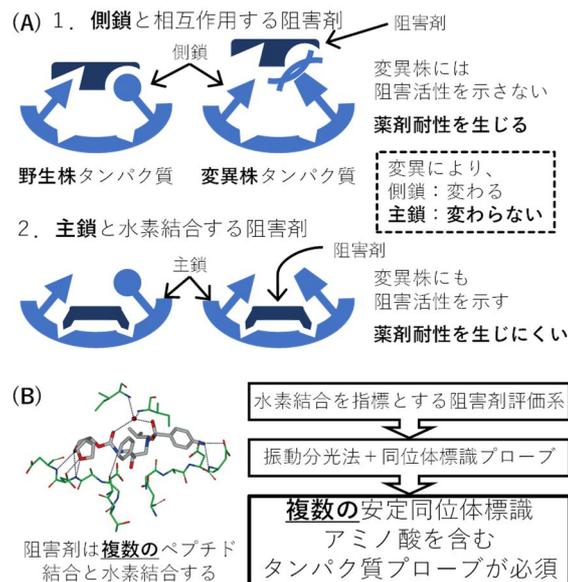
## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ウイルス感染症治療の現場では、抗ウイルス薬開発と耐性株出現が繰り返されてきた。このいちごっこ状態を打破するには、「いかに薬剤耐性を獲得させないか」という視点からの創薬戦略が求められている。

薬剤耐性は、ウイルス変異に伴い標的タンパク質の側鎖構造が変化し、阻害剤との親和性が低下することで生じる。一方、耐性獲得前後でタンパク質主鎖構造には大きな変化がない。このことに着目し開発された抗 HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 薬のダルナビルは、主鎖ペプチド結合との水素結合を駆動力とする薬剤で、耐性ウイルスにも高い薬効を示す。また、この阻害機構の特徴として複数箇所が同時に変異しない限り耐性を生じないことから、耐性株の出現頻度は極めて低いことが知られている (図 1A)。

タンパク質主鎖との水素結合を駆動力とする阻害剤の探索を加速するには、水素結合を特異的に検出可能な評価系が不可欠である。水素結合の評価系として赤外/ラマン分光法に代表される振動分光法が有用であるが、上記評価系を確立するには、タンパク質中に豊富に存在するペプチド結合のうち、阻害剤との結合に關与するペプチド結合を見分ける必要がある。ここで、阻害剤と結合し得る主鎖ペプチド結合を安定同位体標識したタンパク質プローブが有用と考えられる (図 1B)。従来、アンバーサプレッション法と無細胞翻訳系の組み合わせが部位特異的な同位体標識タンパク質の調製に利用されてきたが、複数の同位体標識アミノ酸を導入することは困難である。しかし、阻害剤と結合し得る主鎖ペプチド結合はひとつではない。このため、本構想を成功裏に導くうえで、「複数の安定同位体標識アミノ酸を部位特異的に導入したタンパク質プローブをいかに調製するか？」が鍵を握る。



### 2. 研究の目的

上記課題を解決するには、任意の部位に任意の構造を導入可能なタンパク質調製法が必須であり、化学合成法はこの要請を満たす。HIV-1 プロテアーゼに対する阻害剤探索を最終目的に、本研究ではその基盤技術となる HIV-1 プロテアーゼの効率的化学合成経路開拓を目指した。

### 3. 研究の方法

タンパク質の化学合成は、固相合成法によるペプチド鎖構築とこれらペプチド鎖の化学選択的縮合の 2 段階からなる。HIV-1 プロテアーゼの化学合成は Kent らによって達成されているが、C 末端側ペプチドフラグメントの低溶解性が問題となることが報告されている<sup>1)</sup>。ペプチドの低溶解性は、化合物の分析・同定・反応・精製などの各段階で問題を引き起こす。そこで、HIV-1 プロテアーゼ合成に先立ち、実用的な難溶性ペプチド可溶化法の開発に取り組んだ。具体的には、高水溶性タグ分子をペプチドに選択的に導入することでペプチド全体の溶解性向上を図ることとした。タグ分子導入法としてヒドラジドの化学選択的反応性を利用することを計画し、ペプチドの共通構造である C 末端カルボキシル基をヒドラジドとすることで基質適用範囲の広い汎用的手法として確立することを目指した (図 2)。

### 4. 研究成果

#### (1) ペプチドヒドラジドの還元的 N-アルキル化の検討

モデルペプチド (Ac-LYRANA-NHNH<sub>2</sub>) とベンズアルデヒド誘導体との還元的 N-アルキル化反応を実施した。1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP) は難溶性ペプチドに対して高い溶解力を示すことが知られている溶媒である。本検討では、難溶性ペプチドを基質として想定していることから HFIP を反応溶媒として選択した。ペプチドヒドラジドと 4-アニスアルデヒドを HFIP 中で 1 時間反応させた後、還元剤として 2-ピコリンボラン (pic-BH<sub>3</sub>) を作用させたところ、42% で所望の N-アルキルヒドラジドが得られた。反応時間を 24 時間まで延長しても収率は向上しなかったが、酢酸を添加した溶媒系 (50% 酢酸-HFIP) を利用すると収率は 87% まで向上した。また、酢酸-HFIP 溶媒系を使うことで反応時間を 10 分まで短縮しても同等の収率で生成物が得られた。一方、アルデヒドとして電子吸引性置換基を有する 4-ホルミルベンズアルデヒドを用いると反応性が低下した。これらを踏まえ、続く検討は 4-アニスアルデヒドを用いて実施した。

## (2) N-アルキルヒドラジド加水分解の検討

上記(1)で得られたアルキルヒドラジドに対して、含水アセトニトリル中硫酸銅(II)を作用させたところ、1時間以内に原料が消失し対応するペプチドカルボン酸が得られた。本加水分解は酸素雰囲気下で0.1当量の硫酸銅を作用させても同様に進行したことから、銅(II)は酸化剤として機能していると考えられる。すなわち、アルキルヒドラジドの酸化によりアシルジアゼン中間体が生じてこれが加水分解されると考えられる。

C末端アミノ酸の種類による影響を確認するため、モデルペプチドのC末端アミノ酸を置換した8種類のペプチド(Ala、Val、Phe、Ser、Thr、His、Lys、Arg)で反応性を比較した。いずれのペプチドにおいても中程度から高い収率で目的生成物が得られた(62-91%)。また、AlaおよびValをC末端に有するペプチドに対してエピメリ化率を求めたところ、いずれも1%未満であった。

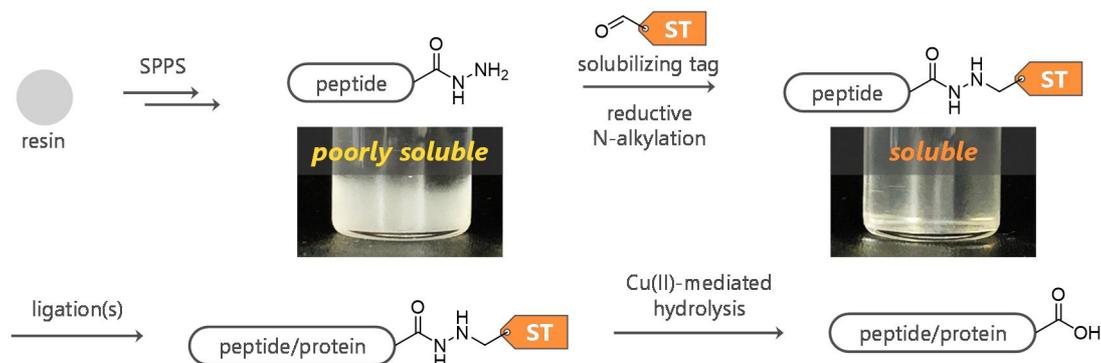


図2. ヒドラジドを利用した難溶性ペプチド可溶化法の概念図

## (3) HIV-1 プロテアーゼ合成への応用

上記(1)(2)で開発した素反応を、難溶性ペプチド可溶化と HIV-1 プロテアーゼ化学合成へと展開した。HIV-1 プロテアーゼのC端側フラグメント(71-99A<sub>71</sub>C)は水系溶媒に対して難溶性を示すことから、そのまま合成に利用することはできない。そこで、可溶化タグとして Lys10 量体にアルコキシベンズアルデヒド部位を導入した分子を設計・合成した。このタグ分子と、ヒドラジドとして合成したC端側フラグメント(71-99A<sub>71</sub>C)を50%酢酸-HFIP中反応させ、pic-BH<sub>3</sub>を添加することで還元N-アルキル化により可溶化タグを導入した。この結果、難溶性ペプチドフラグメントを水系溶液に可溶化することに成功し、高速液体クロマトグラフィーによる精製が可能となった。得られたペプチドフラグメントは、別途合成したペプチドフラグメント(28-70A<sub>28</sub>Thz)およびフラグメント(1-27)とのNCL反応に付した後に、縮合部位のシステイン側鎖を脱硫することでアラニンへと変換し HIV-1 プロテアーゼの一次配列をもつ全長ポリペプチドへと導いた。その後、水溶液中で硫酸銅(II)を作用させることで可溶化タグを選択的に除去し、リフォールディング工程を経て HIV-1 プロテアーゼの完全化学合成を達成した。合成したプロテアーゼを基質ペプチドに作用させるとペプチドの加水分解が進行し、本加水分解反応は阻害剤であるリトナビル存在下で阻害されたことから、合成品のプロテアーゼ活性が確認された。

## (4) HIV-1 プロテアーゼの IR 測定

酵素-阻害剤間の水素結合を評価するための予備検討として、同位体標識していない化学合成 HIV-1 プロテアーゼの IR 測定を実施した。酢酸ナトリウム緩衝液に溶解した HIV-1 プロテアーゼの IR を ATR 法で測定し、得られたアミド I バンドシグナルからタンパク質二次構造解析を行ったところ  $\alpha$ -helix: 9%、 $\beta$ -sheet: 45.5%、 $\beta$ -turn: 22%、other: 23.5% と見積もられた。X線結晶構造解析データ(PDB: 4LL3)に対して二次構造割り当てアルゴリズムである STRIDE<sup>2)</sup>を用いて見積もられる二次構造要素は helix: 7%、strand: 54%、turn 24%、other 14% であり、二次構造要素の傾向が一致することが明らかとなった。今後ダルナビル結合部位の主鎖アミド結合を同位体標識した HIV-1 プロテアーゼを合成し、阻害剤結合に伴う水素結合の検出を試みる。

### <引用文献>

- 1) Johnson, E. C. B.; Malito, E.; Shen, Y.; Rich, D.; Tang, W.-J.; Kent, S. B. H. Modular Total Chemical Synthesis of a Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11480–11490.
- 2) Heinig, M.; Frishman, D. STRIDE: a Web server for secondary structure assignment from known atomic coordinates of proteins. *Nucl. Acids Res.* **2004**, *32*, W500–W502.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8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 Kyan Ryuji, Sato Kohei, Mase Nobuyuki, Narumi Tetsuo	4. 巻 59
2. 論文標題 Pendant Alkoxy Groups on N Aryl Substitutions Drive the Efficiency of Imidazolylidene Catalysts for Homoenate Annulation from Enal and Aldehyde	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 19031 ~ 19036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202008631	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 Okita Hikari, Kato Yuna, Masuzawa Tatsuki, Arai Kosuke, Takeo Sayuri, Sato Kohei, Mase Nobuyuki, Oyoshi Takanori, Narumi Tetsuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Stereoselective synthesis of Gly-Gly-type (E)-methylalkene and (Z)-chloroalkene dipeptide isosteres and their application to 14-mer RGG peptidomimetics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 29373 ~ 29377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0RA06554D	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 Terutsuki Daigo, Mitsuno Hidefumi, Sato Kohei, Sakurai Takeshi, Mase Nobuyuki, Kanzaki Ryohei	4. 巻 1139
2. 論文標題 Highly effective volatile organic compound dissolving strategy based on mist atomization for odorant biosensors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Analytica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 178 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.aca.2020.09.043	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 Mase Nobuyuki, Iio Takuya, Nagai Kohei, Kozuka Tomoki, Sammi Akhtar Mst, Sato Kohei, Narumi Tetsuo	4. 巻 31
2. 論文標題 Fine-Bubble-Slug-Flow Hydrogenation of Multiple Bonds and Phenols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1919 ~ 1924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1705948	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 Kuritani Yuya, Sato Kohei, Dohra Hideo, Umemura Seiichiro, Kitaoka Motomitsu, Fushinobu Shinya, Yoshida Nobuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Conversion of levoglucosan into glucose by the coordination of four enzymes through oxidation, elimination, hydration, and reduction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77133-8	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 Sato Kohei, Tanaka Shoko, Wang Junzhen, Ishikawa Kenya, Tsuda Shugo, Narumi Tetsuo, Yoshiya Taku, Mase Nobuyuki	4. 巻 23
2. 論文標題 Late-Stage Solubilization of Poorly Soluble Peptides Using Hydrazide Chemistry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1653 ~ 1658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00074	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 Ide Ryuji, Kyan Ryuji, Phuc Le Thien, Kitagawa Yuya, Sato Kohei, Mase Nobuyuki, Narumi Tetsuo	4. 巻 21
2. 論文標題 Chemoselective Umpolung of Enals for Asymmetric Homoenoate Cross-Annulation of Enals and Aldehydes Catalyzed by N-Heterocyclic Carbene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 9119 ~ 9123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b03509	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 Mase Nobuyuki, Moniruzzaman, Yamamoto Shoji, Sato Kohei, Narumi Tetsuo, Yanai Hikaru	4. 巻 60
2. 論文標題 Epimerization-suppressed organocatalytic synthesis of poly-l-lactide in supercritical carbon dioxide under plasticizing conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 150987 ~ 150987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.150987	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 間瀬暢之、武田和宏、佐藤浩平	4. 巻 64
2. 論文標題 マイクロ波グリーン有機化学：デスクトッププラントを目指して	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ケミカルエンジニアリング	6. 最初と最後の頁 395 ~ 402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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26件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 武田大、喜屋武龍二、佐藤浩平、間瀬暢之、鳴海哲夫
2. 発表標題 共役ジエン構造を置換基修飾した凝集タウ標識分子PBB3化合物の光安定性評価および結合特性評価
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 竹尾沙優里、田畑舞子、加藤由奈、今井咲、佐藤浩平、間瀬暢之、大吉崇文、鳴海哲夫
2. 発表標題 アルケン型ペプチド結合等価体を基盤とする新規グアニン四重鎖結合ペプチド性化合物の探索
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 田口佳紀、西澤拓真、竹内伶音、田中晶子、間瀬暢之、大竹史明、佐伯泰、佐藤浩平、鳴海哲夫
2. 発表標題 化学的安定性の向上を指向したエステル連結型ユビキチン鎖アミド型アナログの化学合成
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 外山大地、新井康介、佐藤浩平、間瀬暢之、高山健太郎、鳴海哲夫
2. 発表標題 2型ニューロメジンU受容体選択的ペプチドアゴニストの分子内アシル転位反応の速度論的評価
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 藤本准子、齋藤祐介、水上友人、佐藤浩平、鳴海哲夫、間瀬暢之
2. 発表標題 グリーンものづくり：モノリス触媒を用いたフロー有機合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮下直己、佐藤浩平、鳴海哲夫、武田和宏、間瀬暢之
2. 発表標題 グリーンものづくり：グラジエント法によるフロー反応条件迅速最適化手法の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小坂優太、小山祐未、佐藤浩平、鳴海哲夫、間瀬暢之
2. 発表標題 ファインパブル有機化学：エレメント積層型ミキサーによる気相 - 液相反応性評価
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小塚智貴、佐藤浩平、鳴海哲夫、間瀬暢之
2. 発表標題 フィンバブル有機化学：化学反応性に対する気泡発生機構の効果
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯部海志、佐藤浩平、鳴海哲夫、武田和宏、間瀬暢之
2. 発表標題 マイクロ波フロー化学：機械学習による出口温度推算手法の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金拓哉、佐藤浩平、鳴海哲夫、武田和宏、間瀬暢之
2. 発表標題 マイクロ波フロー化学：機械学習による反応条件迅速最適化手法の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中晶子、佐藤浩平、津田修吾、鳴海哲夫、吉矢拓、間瀬暢之
2. 発表標題 難溶解性ペプチドへの新規水溶性タグ導入法の開発とHIV-1プロテアーゼ合成への展開
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土居瑞希、佐藤浩平、鳴海哲夫、河岸洋和、間瀬暢之
2. 発表標題 グリーンものづくり：植物成長調節剤フェアリー化合物のフロー合成による連続生産
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei Sato, Yoshinori Taguchi, Takuma Nishizawa, Sayuri Takeo, Shoko Tanaka, Nobuyuki Mase, Tetsuo Narumi
2. 発表標題 Chemical synthesis of ubiquitin derivatives containing non-canonical unit
3. 学会等名 第57回ペプチド討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中晶子、佐藤浩平、王俊真、石川賢哉、津田修吾、鳴海哲夫、吉矢拓、間瀬暢之
2. 発表標題 ペプチドヒドラジドを利用した新規水溶性タグ導入法の開発
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 間瀬暢之、松尾圭哉、金拓哉、藤本准子、佐藤浩平、鳴海哲夫、武田和宏
2. 発表標題 マイクロウェーブ・ファインバブル・フロー手法の融合によるグリーン有機合成
3. 学会等名 第63回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohei Sato
2. 発表標題 Chemical Synthesis of Protein for Protein-based Therapeutic
3. 学会等名 The 2nd International Postgraduate Symposium in Biotechnology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuo Narumi, Ryuji Ide, Kohei Sato, Nobuyuki Mase
2. 発表標題 ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF 4,5-DISUBSTITUTED GAMMA-BUTYROLACTONES BY N-HETEROCYCLE CARBENE-CATALYZED HOMOENOLATE ANNULATION DIRECTLY FROM ENALS AND ALDEHYDES
3. 学会等名 12th Asian Federation for Medicinal Chemistry (AFMC) International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryuji Kyan, Kohei Sato, Nobuyuki Mase, Tetsuo Narumi
2. 発表標題 N-Aryl Effect on the Enhanced Catalytic Activity of Imidazolium-Salt Derived NHCs
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saki Imai, Yuki Kodama, Kohei Sato, Nobuyuki Mase, Tetsuo Narumi
2. 発表標題 One-Pot Synthesis of Highly Functionalized 2-Chloroaziridines for Stereoselective Synthesis of (Z)-Chloroalkene Dipeptide Isosteres Containing $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Amino Acids
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuyuki Mase, Keiya Matsuo, Takuya Kon, Junko Fujimoto, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Kazuhiro Takeda
2. 発表標題 CSTR Synthesis of Fairy Chemicals Using Fine Bubble and Flow Optimization Method
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiya Matsuo, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase
2. 発表標題 Post-treatment Free Synthesis of Fairy Chemicals Using Fine Bubble and Flow Optimization Method
3. 学会等名 the 4th International Symposium on Process Chemistry (ISPC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuya Kon, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Kazuhiro Takeda, Nobuyuki Mase
2. 発表標題 Reaction Optimization Using Microwave-Assisted Continuous Flow Reactor with In-Line Analysis
3. 学会等名 the 4th International Symposium on Process Chemistry (ISPC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shoko Tanaka, Tetsuo Narumi, Kohji Itoh, Akira Otaka, Nobuyuki Mase, Kohei Sato
2. 発表標題 Synthesis of GM2 activator protein segment through direct synthesis of N-terminal thiazolidine-containing peptide thioester from peptide hydrazides
3. 学会等名 23rd Korean Peptide and Protein Society Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松尾 圭哉, 佐藤 浩平, 鳴海 哲夫, 間瀬 暢之
2. 発表標題 ファインパブル - テレスコーピング法によるフェアリー化合物の合成
3. 学会等名 第8回JACI/GSCシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤浩平、津田修吾、王俊真、鳴海哲夫、吉矢拓、間瀬暢之
2. 発表標題 効率的タンパク質化学合成を指向した固相ライゲーション法の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第14回年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 間瀬暢之, 武田和宏, 佐藤浩平	4. 発行年 2020年
2. 出版社 サイエンス&テクノロジー株式会社	5. 総ページ数 270
3. 書名 マイクロリアクター/フロー合成による反応条件を最適化した導入と目的に応じた実生産への適用 ~ 事例をふまえた現状と課題 / 不具合を避けるための設備設計 ~	

1. 著者名 Mase Nobuyuki, Sato Kohei	4. 発行年 2019年
2. 出版社 CRC Press	5. 総ページ数 344
3. 書名 In Green Science and Technology; Chapter 5, Catalytic Green Organic Synthesis in Unique Reaction Environments	

〔産業財産権〕

〔その他〕

静岡大学工学部佐藤研究グループホームページ  
<https://wpp.shizuoka.ac.jp/sato-kohei/>

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