

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月18日現在

機関番号：34204

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2012

課題番号：21249007

研究課題名（和文）分子認識に基づく難病治療薬のデザインと医薬化学研究

研究課題名（英文）Design and Medicinal Chemistry Research on Therapeutics of Difficult Diseases based on Molecular Recognition

研究代表者

木曾 良明 (KISO YOSHIAKI)

長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・教授

研究者番号：40089107

研究成果の概要（和文）：分子認識を基盤とした難病治療薬の開発を目的とし、基質遷移状態概念に基づいたプロテアーゼ阻害剤の創製、クリックペプチドを用いたアルツハイマー病の発症メカニズムの解析および治療薬創製への応用、さらにタンパク質構造に隠された新しい生理活性ペプチド、「クリプタイド」の同定とその情報伝達機構の解明を行なった。

研究成果の概要（英文）：In order to develop therapeutics of difficult diseases based on molecular recognition, design of protease inhibitors based on the substrate transition state concept, elucidation of pathological mechanism of Alzheimer's disease, its application to development of the therapeutics, identification of new physiologically active peptide, cryptides hidden in the protein sequences, and analysis of their signal transduction mechanism were carried out.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	13,700,000	4,110,000	17,810,000
2010年度	12,400,000	3,720,000	16,120,000
2011年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2012年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
総計	35,700,000	10,710,000	46,410,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

 キーワード：プロテアーゼ、分子認識、プロテアーゼ阻害剤、ドラッグデザイン、
基質遷移状態、 β -セクレターゼ、クリプタイド、クリックペプチド

1. 研究開始当初の背景

アスパラギン酸プロテアーゼは HIV ウイルスの増殖やアルツハイマー病原因ペプチドの産生に関わっていることが知られており、その阻害剤はこれら難病治療薬として世界中で注目されている。

2. 研究の目的

そこで本研究では、プロテアーゼと阻害剤との相互作用解析に基づいて、遷移状態ミミ

ックを含むジペプチド型 HIV プロテアーゼ阻害剤をデザインすることにより、組織移行性の高い低用量抗 HIV 薬の開発をめざす。

このようなアスパラギン酸プロテアーゼにおける有用な阻害剤設計の方法論を、マラリア発症に重要な役割を果たすプラスメブシン類、アルツハイマー病に関与しているアミロイド β (A β) ペプチドを生成する β セクレターゼ(BACE1)に応用して、マラリア、アルツハイマー病のような難病克服を目指

した分子認識に基づく治療薬のデザイン・合成と構造最適化を行い、実用的なマラリア、アルツハイマー病治療薬を目指して低分子化もしくはプロドラッグ等の医薬化学研究を行い、創薬リードを得る。

また我々は pH や光の刺激でモノマーの A β ペプチドに変換されるアシルイソペプチドを開発し、これらをクリックペプチドと命名、アルツハイマー病発症メカニズム研究のツールとして確立した。本研究ではこのクリックペプチドを用いることで、今まで得ることが難しかった A β ペプチドモノマーを調製し、不明な点の多い A β ペプチド重合体形成過程の解析や毒性発現機構の解明を行う。

さらに我々は、最近タンパク質の配列に隠された多数の内因性生体調節ペプチド「クリプタイド」が存在することを発見した。本研究ではさらにこれらクリプタイドを網羅的に同定するとともに、密接に関与していると考えられる疾病の治療に寄与する研究を行う。

3. 研究の方法

分子認識を基盤とした難病治療薬の開発をめざし、基質遷移状態概念に基づいた HIV プロテアーゼ、プラスメプシン、BACE1、HTLV-1 プロテアーゼの阻害剤のデザイン、合成を分子間相互作用解析に基づいて行う。さらにこれら分子認識を基盤とした難病治療のための創薬研究に相乗的効果をもたらすアルツハイマー病の発症メカニズム研究のツールとしてのクリックペプチドやクリプタイド研究を展開する。

4. 研究成果

X線結晶回折による HIV プロテアーゼの構造解析により野生型及び変異酵素の特異性を解明し、次世代阻害剤デザインの足掛かりを得た。

マラリア治療薬研究においては、プラスメプシンおよび HAP と阻害剤の複合体の結晶構造を明らかにした。プラスメプシン阻害剤の赤血球中での抗マラリア作用を測定し、高活性な化合物を見出した。

アルツハイマー病に関与しているアミロイド β ペプチドを生成する β セクレターゼ (BACE1) 阻害剤の開発研究においては膜透過性を考慮した設計により、高活性な低分子型阻害剤を見出している。アルツハイマー病の発症メカニズムの解析研究に有用な A β ペプチドのクリックペプチドを用いた A β の凝集阻害剤のアッセイ系を開発した。

アミロイド研究のツールとしての O-アシルイソペプチド法を用いて、Islet Amyloid Polypeptide、 β アミロイドペプチドの E22 Δ 型変異体を合成し、クリックペプチドの有用性を立証した。

特に、A β 11-42, [Pyr-11]A β 11-42 は低溶解性で凝集性が高く、実験が困難なため、我々はイソペプチド法に基づくクリックペプチドを使用して、解析に成功した。

クリプタイドが関与する生体情報伝達機構を明らかにするため、好中球活性化ペプチド mitocryptide-2 の受容体分子の同定と細胞内情報伝達機構の解析を行ない、新しい知見が得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 102 件)

- 1) Youhei Sohma, Moe Yamasaki, Hiroyuki Kawashima, Atsuhiko Taniguchi, Masayuki Yamashita, Kenichi Akaji, Hidehito Mukai, Yoshiaki Kiso, Comparative Properties of A β 1-42, A β 11-42, and [Pyr11]A β 11-42 Generated from O-Acyl Isopeptides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23 (5), 1326-1329 (2013). 査読有 DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.12.082
- 2) Yoshio Hamada, Harichandra D. Tagad, Yoshinori Nishimura, Shoichi Ishiura, Yoshiaki Kiso: Tripeptidic BACE1 inhibitors devised by in-silico conformational structure-based design. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(2), 1130-1135 (2012). 査読有 DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.11.102
- 3) Yoshio Hamada, Shoichi Ishiura, Yoshiaki Kiso: BACE1 inhibitor peptides: Can an infinitely small kcat value turn the substrate of an enzyme into its inhibitor?, *ACS Med Chem Lett.*, 3(3), 193-197 (2012). 査読有 DOI: 10.1021/ml2002373
- 4) Yoshinori Hokari, Tetsuo Seki, Hiroko Nakano, Yuko Matsuo, Akiyoshi Fukamizu, Eisuke Munekata, Yoshiaki Kiso, Hidehito Mukai: Isolation and Identification of Novel Neutrophil-Activating Cryptides Hidden in Mitochondrial Cytochrome c. *Protein Peptide Letters*, 19, 680 - 687 (2012). 査読有 DOI: 10.2174/092986612800494048
- 5) Yoshio Hamada, Yoshiaki Kiso: The application of bioisosteres in drug design for novel drug discovery: focusing on acid protease inhibitors. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 7(10), 903-922 (2012). 査読有 DOI:10.1517/17460441.2012.712513
- 6) Youhei Sohma, Yuta Hirayama, Atsuhiko Taniguchi, Hidehito Mukai, Yoshiaki Kiso: 'Click peptide' using production of monomer Ab from the O-acyl isopeptide: Application to assay system of aggregation inhibitors and cellular cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 1729-1733 (2011). 査読有

- DOI: 10.1016/j.bmc.2011.01.021
- 7) Jeffrey-Tri Nguyen, Keiko Kato, Henri-Obadja Kumada, Koushi Hidaka, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso: Maintaining potent HTLV-I protease inhibition without the P3-cap moiety in small tetrapeptidic inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 1832–1837 (2011). 査読有 DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.01.048
- 8) Tesuo Seki, Akiyoshi Fukamizu, Yoshiaki Kiso, Hidehito Mukai: Mitocryptide-2, a neutrophil-activating cryptide, is a specific endogenous agonist for formyl-peptide receptor-like 1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 404(1), 482–487 (2011). 査読有 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.12.007
- 9) Taku Yoshiya, Ayano Higa, Naoko Abe, Fukue Fukao, Tomomi Kuruma, Youhei Sohma, Yoshiaki Kiso: “Click Peptide” Concept: O-Acyl Isopeptide of Islet Amyloid Polypeptide As a non-aggregative precursor molecule. *ChemBioChem.* 12 (8), 1216–1222 (2011). 査読有 DOI: 10.1002/cbic.201100025
- 10) Jeffrey-Tri Nguyen, Keiko Kato, Koushi Hidaka, Henri-Obadja Kumada, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso: Design and synthesis of several small-size HTLV-I protease inhibitors with different hydrophilicity profiles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 2425–2429 (2011). 査読有 DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.02.066
- 11) Youhei Sohma, Hui Wang, Atsuhiko Taniguchi, Yuta Hirayama, Taeko Kakizawa, Hidehito Mukai, Yoshiaki Kiso: The E22 β -type mutant of amyloid β peptide (A β) adopts distinct self-assembly mechanisms from wild-type A β . *Bioorg. Med. Chem.* 19, 3787–3792 (2011). 査読有 DOI: 10.1016/j.bmc.2011.04.056
- 12) Prasenjit Bhaumik, Yasumi Horimoto, Huogen Xiao, Alexander Wlodawer, Yoshiaki Kiso, Rickey Y. Yada, Alla Gustchina: Crystal structure of the free and inhibited plasmepsin I from *Plasmodium falciparum*. *J. Structural Biol.*, 175(1), 73–84 (2011). 査読有 DOI: 10.1016/j.jsb.2011.04.009
- 13) Henri-Obadja Kumada, Jeffrey-Tri Nguyen, Keiji Nishiyama, Taeko Kakizawa, Yasuhiro Arai, Koushi Hidaka, Tooru Kimura, Yoshio Hayashi, Yoshiaki Kiso: Development of L40I HTLV-I protease inhibition assay using novel fluorogenic and chromogenic substrate. *J. Peptide Science*, 17 (8), 569–575 (2011) 査読有 DOI: 10.1002/psc.1375
- 14) Harichandra D. Tagad, Yoshio Hamada, Jeffrey-Tri Nguyen, Koushi Hidaka, Takashi Hamada, Youhei Sohma, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso: Structure-guided design and synthesis of P1' position 1-phenylcycloalkyl-amine-derived pentapeptidic BACE1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 19, 5238–5246 (2011). 査読有 DOI: 10.1016/j.bmc.2011.07.002
- 15) Prasenjit Bhaumik, Huogen Xiao, Koushi Hidaka, Alla Gustchin, Yoshiaki Kiso, Rickey Y. Yada, Alexander Wlodawer: Structural insights into activation and inhibition of histo-aspartic protease (HAP) from *Plasmodium falciparum*. *Biochemistry.* 50 (41), 8862–8879 (2011). 査読有 DOI: 10.1021/bi201118z
- 16) Youhei Sohma, Hitomi Kitamura, Hiroyuki Kawashima, Hironobu Hojo, Masayuki Yamashita, Kenichi Akaji, Yoshiaki Kiso: Synthesis of an O-acyl isopeptide by using native chemical ligation to efficiently construct a hydrophobic polypeptide. *Tetrahedron Letters*, 52(52), 7146–7148 (2011). 査読有 DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.10.116
- 17) Yuko Kawasaki, Eduardo E. Chufan, Virginie Lafont, Koushi Hidaka, Yoshiaki Kiso, L. Mario Amzel, Ernesto Freire: How much binding affinity can be gained by filling a cavity? *Chem. Biol. Drug Design*, 75(2), 143–151 (2010). 査読有 DOI: 10.1111/j.1747-0285.2009.00921.x
- 18) Harichandra D. Tagad, Yoshio Hamada, Jeffrey-Tri Nguyen, Takashi Hamada, Hamdy Abdel-Rahman, Abdellah Yamani, Ayaka Nagamine, Hayato Ikari, Naoto Igawa, Koushi Hidaka, Youhei Sohma, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso: Design of pentapeptidic BACE1 inhibitors with carboxylic acid bioisosteres at P1' and P4 positions. *Bioorg. Med. Chem.*, 18 (9), 3175–3186 (2010). 査読有 DOI: 10.1016/j.bmc.2010.03.032
- 19) Taeko Kakizawa, Koushi Hidaka, Daisuke Hamada, Ryoji Yamaguchi, Tsuyoshi Uemura, Hitomi Kitamura, Harichandra D. Tagad, Takashi Hamada, Zyta Ziora, Yoshio Hamada, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso: Tetrapeptides, as small-sized peptidic inhibitors; synthesis and their inhibitory activity against BACE1. *J. Peptide Science*, 16, 257–262 (2010). 査読有 DOI: 10.1002/psc.1238
- 20) Michael Beißwenger, Taku Yoshiya, Yoshiaki Kiso, Chiara Cabrele: Reversible modification of peptides containing the O-acyl iso-prolyl-seryl motif. *J. Peptide Science*, 16, 303–308 (2010). 査読有 DOI: 10.1002/psc.1239
- 21) Noriko Shimizu, Shigeru Sugiyama, Mihoko Maruyama, Yoshinori Takahashi, Motoyasu Adachi, Taro Tamada, Koushi Hidaka, Yoshio Hayashi, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso, Hiroaki Adachi, Kazufumi Takano, Satoshi Murakami, Tsuyoshi Inoue, Ryota Kuroki, Yusuke Mori, Hiroyoshi Matsumura: Crystal growth procedure of HIV-1 protease-inhibitor KNI-272 com-

- plex for neutron structural analysis at 1.9Å resolution. *Crystal Growth Design*, 10, 2990-2994 (2010). 査読有 DOI: 10.1002/psc.1239
- 22) Taku Yoshiya, Hiroyuki Kawashima, Yuka Hasegawa, Kazuhiro Okamoto, Tooru Kimura, Youhei Sohma, Yoshiaki Kiso: Racemization-free synthesis of cyclic peptide by use of the O-acyl isopeptide method. *J. Peptide Science*. 16 (8), 437-442 (2010). 査読有 DOI: 10.1002/psc.1261
- 23) Takuya Miura, Koushi Hidaka, Tsuyoshi Uemura, Keisuke Kashimoto, Yuto Hori, Yuko Kawasaki, Adam J. Ruben, Ernesto Freire, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso: Improvement of both plasmepsin inhibitory activity and Antimalarial activity by 2-aminoethylamino substitution. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20 (16), 4836-4839 (2010). 査読有 DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.06.099
- 24) Tadashi Satoh, Mi Li, Jeffrey-Tri Nguyen, Yoshiaki Kiso, Alla Gustchina, Alexander Wlodawer: Crystal structures of the inhibitor complexes of human T cell leukemia virus (HTLV-1) protease. *J. Mol. Biol.*, 401, 626-641 (2010). 査読有 DOI: 10.1016/j.jmb.2010.06.052
- 25) Hidehito Mukai, Tetsuo Seki, Hiroko Nakano, Yoshinori Hokari, Toshifumi Takao, Masanori Kawanami, Hiroyuki Tsukagoshi, Hirokazu Kimura, Yoshiaki Kiso, Yasutsugu Shimonishi, Yoshisuke Nishi, Eisuke Munekata: Mitocryptide-2: purification, identification, and characterization of a novel cryptide that activates neutrophils. *J. Immunology*, 182(8) 5072-5080 (2009). 査読有 DOI: 10.4049/jimmunol.0802965
- 26) Yoshio Hamada, Yoshiaki Kiso: Recent progress in the drug discovery of non-peptidic BACE1 inhibitors. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 4 (4), 391-416 (2009). 査読有 DOI: 10.1517/17460440902806377
- 27) Yoshio Hamada, Hiroko Ohta, Naoko Miyamoto, Diganta Sarma, Takashi Hamada, Tomoya Nakanishi, Moe Yamasaki, Abdellah Yamani, Shoichi Ishiura, Yoshiaki Kiso: Significance of interactions of BACE1-Arg235 with its ligands and design of BACE1 inhibitors with P2 pyridine scaffold. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19 (9), 2435-2439 (2009). 査読有 DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.03.049
- 28) Prasenjit Bhaumik, Huogen Xiao, Charity L. Parr, Yoshiaki Kiso, Alla Gustchina, Rickey Y. Yada, Alexander Wlodawer: Crystal structure of the histo-aspartic protease from *Plasmodium falciparum*. *J. Mol. Biol.*, 388, 520-540 (2009). 査読有 DOI: 10.1016/j.jmb.2009.03.011
- 29) Taku Yoshiya, Hiroyuki Kawashima, Youhei Sohma, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso: O-Acyl isopeptide method: efficient synthesis of isopeptide segment and application to racemization-free segment condensation. *Org. Biomol. Chem.*, 7 (14), 2894-2904 (2009). 査読有 DOI: 10.1039/B903624E
- 30) Hui Wang, Taeko Kakizawa, Atsuhiko Taniguchi, Takaaki Mizuguchi, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso: Synthesis of amyloid β peptide 1-42 (E22 Δ) click peptide: pH-triggered in situ production of its native form. *Bioorg. Med. Chem.*, 17 (14), 4881-4887 (2009). 査読有 DOI: 10.1016/j.bmc.2009.06.017
- 31) Koushi Hidaka, Tooru Kimura, Hamdy M. Abdel-Rahman, Jeffrey-Tri Nguyen, Keith F. McDaniel, William E. Kohlbrenner, Akhteruzzaman Molla, Motoyasu Adachi, Taro Tamada, Ryota Kuroki, Noriko Katsuki, Yoshiaki Tanaka, Hikaru Matsumoto, Jun Wang, Yoshio Hayashi, Dale J. Kempf, Yoshiaki Kiso: Small-sized HIV-1 protease inhibitors containing allophenylnorstatine to explore S2' pocket. *J. Med. Chem.* 52 (23), 7604-7617 (2009). 査読有 DOI: 10.1021/jm9005115
- [学会発表] (計 106 件)
- 1) 濱田芳男, Harichandra D. Tagad, 木曾良明: Ritter 反応を用いた低分子 BACE1 阻害ペプチドの合成。日本薬学会第 133 年会 (横浜) 2013.3.27-30.
- 2) Yoshiaki Kiso: Defying difficult diseases: Protease inhibitors and the click peptide concept using O-acyl isopeptides. *AsiaTIDES Oligonucleotides and Peptides*: (Tokyo) 2013.2.26.
- 3) Tatsuya Hattori, Shunsuke Shirota, Takayuki Marutani, Yoshiaki Kiso, Yoshisuke Nishi, Hidehito Mukai: Functional analysis of mitocryptides with their monoclonal antibodies. 49th Japanese Peptide Symposium (Kagoshima), 2012.11.7-9.
- 4) Y. Hamada, H. T. Tagad, Y. Kiso: Design and synthesis of small BACE1 inhibitor peptides. 32nd European Peptide Symposium (Athens, Greece), 2012.9.2-7.
- 5) Yoshiaki Kiso: Defying difficult diseases: design and synthesis of aspartic protease inhibitors and click peptides based on the O-acyl isopeptide method. 32nd European Peptide Symposium (Athens, Greece), 2012.9.2-7.
- 6) Yoshiaki Kiso: Substrate Mimetic Inhibitors of Aspartic Proteases and Click Peptides via O-N Acyl Migration. 12th Chinese International Peptide Symposium (Shenyang, China), 2012.7.4.
- 7) 日高興土, 木曾良明, 渡海智子, 赤路健一, 津田裕子: アロフェニルノルスタチン含有プロテアーゼ阻害剤を用いたプローブ設計。日本ケミカルバイオロジー研究会第 7 回年

- 会 (京都) 2012.6.7-9
- 8) 木曾良明: 生物分子を基盤とした統合創薬科学。日本化学会第 92 春季年会「未来志向の挑戦型バイオケミカルズ」(横浜)2012.3.27.
 - 9) Yoshiaki Kiso: Defying Difficult Diseases: Design and Synthesis of Transition-State Mimetic Protease Inhibitors. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (Tokyo) 2011.12.2.
 - 10) Yoshiaki Kiso: Defying Difficult Diseases: Aspartic Protease Inhibitors, Prodrug Forms and Click Peptides. 7th General Meeting of International Proteolysis Society (San Diego, USA) 2011.10.19.
 - 11) Yoshio Hamada, Harichandra Tagad, Yoshiaki Kiso: Design and SAR study of tripeptide BACE1 inhibitors. 48th Japanese Peptide Symposium (Sapporo) 2011.9.27-29.
 - 12) 濱田芳男、濱田貴司、木曾良明: BACE1 阻害活性を有するペプチドの設計。第 16 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会 (豊中市) 2011.8.26-27.
 - 13) Hidehito Mukai, Yoshiaki Kiso: Cryptides and their accumulative signaling: a novel regulatory mechanism by functional peptides hidden in protein structure. 22nd American Peptide Symposium (San Diego) 2011.6.25-30.
 - 14) 向井秀仁、保菊義則、関哲郎、深水昭吉、木曾良明: タンパク質に隠された生理活性ペプチド「クリプタイド」が関わる新しい生体調節機構。日本ケミカルバイオロジー学会第 6 回年会 (東京) 2011.5.23-25.
 - 15) Hidehito Mukai, Tetsuo Seki, Yohinori Hokari, Akiyoshi Fukamizu, Yoshiaki Kiso: Cryptides: Non-classical bioactive peptides hidden in protein structures. 5th International Peptide Symposium/47th Japanese Peptide Symposium (Kyoto), 2010.12.
 - 16) Yoshio Hamada, Harichandra Tagad, Takashi Hamada, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso: Tripeptidic BACE1 inhibitors by conformational structure-based design. 5th International Peptide Symposium/ 47th Japanese Peptide Symposium (Kyoto), 2010.12.
 - 17) 日高興土、安達基泰、黒木良太、濱田貴司、Sankara Rajesh、木村徹、木曾良明: ロピナビル耐性株由来の変異を導入した HIV プロテアーゼ誘導体の解析。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会 (東京), 2010.11.
 - 18) 相馬洋平、平山雄太、谷口敦彦、向井秀仁、木曾良明: アミロイドベータペプチドの機能解明を目指した O-アシルイソペプチドの利用。第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム—ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成—(名古屋), 2010.11.
 - 19) 日高興土、安達基泰、黒木良太、濱田貴司、Rajesh Narayanan、木村徹、木曾良明: ロピナビル耐性株由来の HIV プロテアーゼ変異体とアロフェニルノルスタチン阻害剤の相互作用解析。第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム (京都), 2010.11.
 - 20) H. Mukai, T. Seki, Y. Hokari, A. Fukamizu, Y. Kiso: Cryptides: receptors and signaling mechanisms for novel neutrophil-activating peptides hidden in mitochondrial proteins. 31st European Peptides Symposium (Copenhagen, Denmark), 2010.9.
 - 21) Hui Wang, Taeko Kakizawa, Atsuhiko Taniguchi, Takaaki Mizuguchi, Youhei Sohma, Hidehito Mukai, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso: In situ production of Alzheimer's A β mutants from water-soluble click peptide precursors. 11th Chinese International Peptide Symposium (Lanzhou, China), 2010.7.
 - 22) Y. Kiso: Peptidomimetic chemistry: design of protease inhibitors, prodrug forms and click peptides. 12th Naples Workshop on Bioactive Peptides / 2nd Italy-Korea Symposium on Antimicrobial Peptides (Napoli, Italy), 2010.6.
 - 23) 相馬洋平、谷口敦彦、向井秀仁、Stephen Kent、木曾良明: アミロイド β ペプチドおよびインスリンの機能解明を目指したエステル含有ペプチドの利用。日本ケミカルバイオロジー学会第 5 回年会 (横浜), 2010.5.
 - 24) 王惠、柿澤多恵子、谷口敦彦、水口貴章、相馬洋平、向井秀仁、木村徹、木曾良明: “クリックペプチド”: 水溶性プレカーサーによるアルツハイマー病関連 A β 変異体の産生。日本薬学会第 130 年会 (岡山), 2010.3.
 - 25) 三浦拓也、日高興土、上村剛史、柏本啓介、Ernesto Freire、木村徹、木曾良明: 新規抗マラリア治療薬を目指したプラスメプシン阻害剤研究: 酵素ポケット外での新たな相互作用。日本薬学会第 130 年会 (岡山), 2010.3.
 - 26) Tetsuo Seki, Yoshinori Hokari, Akiyoshi Fukamizu, Yoshiaki Kiso, Hidehito Mukai: Characterization of signaling mechanisms for mitocryptides, novel neutrophil-activating cryptides isolated from porcine heart. The 32nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (Yokohama), 2009.12.
 - 27) 日高興土、Jeffrey-Tri Nguyen、濱田貴司、安達基泰、黒木良太、木村徹、木曾良明: 架橋水および水和を利用する HIV プロテアーゼ阻害剤研究。第 23 回日本エイズ学会学術集会 (名古屋), 2009. 11.
 - 28) 三浦拓也、日高興土、上村剛史、柏本啓介、木村徹、木曾良明、Ernesto Freire: プラスメプシンを標的とした新規抗マラリア治療薬の開発: 酵素ポケット外へのアミノ置換基の伸長。第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム (東京), 2009. 11.
 - 29) Yoshiaki Kiso: Defying difficult diseases:

Peptidomimetic protease inhibitors, prodrug forms and click peptides. 3rd Asia-Pacific International Peptide Symposium/ 13th Korean Peptide & Protein Symposium:(Jeju Island, Korea), 2009.11.

- 30) Yoshio Hamada, Daisuke Shuto, Ping Liu, Takashi Hamada, Koushi Hidaka, Tooru Kimura, Yoshiaki Kiso: Significance of wild-type APP sequence in developing the BACE1 inhibitors. 46th Japanese Peptide Symposium (Kitakyushu, Japan), 2009. 11.
- 31) K. Hidaka, T. Hamada, M. Adachi, R. Kuroki, T. Kimura, Y. Kiso: HIV protease inhibitor design to employ water molecules. Sixth General Meeting of the International Proteolysis Society (Gold Coast, Australia), 2009.10.
- 32) 濱田芳男、大田博子、Diganta Sarma、中西智哉、Abdellah Yamani、山口亮司、日高興士、木村徹、石浦章一、木曾良明：非ペプチド型BACE1阻害剤の設計と構造活性相関。第14回日本病態プロテアーゼ学会 (吹田), 2009.8.
- 33) Atsuhiko Taniguchi, Youhei Sohma, Mariusz Skwarczynski, Yuta Hirayama, Takuma Okada, Keisuke Ikeda, Halan Prakash, Hidehito Mukai, Tooru Kimura, Yoshio Hayashi, Shun Hirota, Katsumi Matsuzaki, Yoshiaki Kiso: Click peptide: In situ production of Alzheimer's disease-related amyloid β peptide from water-soluble precursor analogs. 238th American Chemical Society National Meeting (Washington DC, USA), 2009.8.
- 34) H. Mukai, T. Seki, E. Munekata, Y. Kiso: Cryptides: discovery of functional cryptic peptides hidden in protein structures and identification of their signaling mechanisms. 21st American Peptide Symposium: (Bloomington, USA), 2009.6.

[図書] (計9件)

- 1) Jeffrey-Tri Nguyen, Yoshiaki Kiso: Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) retropepsin. Handbook of Proteolytic Enzymes 3rd Edition. pp213-217 (2013)
- 2) 相馬洋平・木曾良明: O-アシルイソペプチドの合成. 遺伝子医学MOOK 21号最新ペプチド合成技術とその創薬研究への応用(木曾良明編集)メディカル・ドゥ、pp43-47 (2012).
- 3) 濱田芳男・木曾良明: アルツハイマー病治療薬をめざしたBACE1阻害剤の設計と合成. 遺伝子医学MOOK 21号最新ペプチド合成技術とその創薬研究への応用(木曾良明編集)メディカル・ドゥ、pp151-160(2012).
- 4) 向井秀仁・木曾良明: クリプタイド：タンパク質に隠された新しい生理活性ペプチド-その発見と存在意義および効率的スクリーニ

ング. 遺伝子医学MOOK 21号最新ペプチド合成技術とその創薬研究への応用(木曾良明編集)メディカル・ドゥ、pp298-304 (2012).

- 5) Zyta Ziora, Mariusz Skwarczynski, Yoshiaki Kiso: Medicinal chemistry of α -hydroxy- β -amino acids. Amino Acids, Peptides & Proteins in Organic Chemistry, Vol. 4 (ed. By Andrew Hughes) Wiley-VCH. pp189-245 (2011).
- 6) Adam J. Ruben, Yoshiaki Kiso, Ernesto Freire: The plasmepsin family as antimalarial drug targets. Methods and Principles in Medicinal Chemistry, Volume 45 (Aspartic Acid Proteases as Therapeutic Targets), pp.513-547, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. (2010).
- 7) Yoshiaki Kiso, Atsuhiko Taniguchi, Youhei Sohma: Click Peptides: Design and Applications. Wiley Encyclopedia of Chemical Biology, Volume 1 (Tadhg P. Begley, Chief Advisor), pp. 379-383, John Wiley & Sons, Inc. (2009).
- 8) Jeffrey-Tri Nguyen, Yoshiaki Kiso: Rational Drug Design of HTLV-1 Protease Inhibitors. Viral Proteases and Antiviral Protease Inhibitor Therapy: Proteases in Biology and Disease (Uwe Lendeckel & Nigel M. Hooper, eds.), pp.83-100, Springer (2009).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木曾 良明 (KISO YOSHIAKI)
長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・教授
研究者番号：40089107

(2) 研究分担者

木村 徹 (KIMURA TOORU)
京都薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号：70204980
(H22：連携研究者)

相馬 洋平 (SOHMA YOUHEI)
東京大学・薬学研究科 (研究院)・研究員
研究者番号：10565518
(H23：連携研究者)

向井 秀仁 (MUKAI HIDEHITO)
長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・准教授
研究者番号：20251027
(H24：連携研究者)

日高 興士 (HIDAKA KOUSHI)
神戸学院大学・薬学部・講師
研究者番号：30445960
(H24：連携研究者)