

令和 6 年 4 月 18 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04795

研究課題名(和文) 標的誘導型合成による革新的医薬品候補化合物の創製

研究課題名(英文) Development of innovative drug candidates by target guided synthesis

研究代表者

鈴木 孝禎 (Suzuki, Takayoshi)

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：90372838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、標的タンパク質自身に阻害薬を合成させる手法である「標的誘導型合成」により、より簡便かつ迅速に、医薬品候補化合物を見出すことを目的とした。具体的には、標的酵素の触媒メカニズムに基づいた阻害薬の創製、*invitro in situ* クリックケミストリー、*in cell in situ* クリックケミストリー、を実行し、創薬における標的誘導型合成の有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、制限の多い銅触媒アジド-アルキン環化付加反応に拘らず、様々な反応の標的誘導型合成への適用と阻害薬が存在しない疾患関連酵素への標的誘導型合成の応用を試みた。本研究の成果は、創薬研究の加速化につながり、本手法は創薬化学の新パラダイムとなり得る。本研究により、がんや神経変性疾患のようなアンメットメディカルニーズの高い疾患に対する革新的治療薬が見い出されることも期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to find drug candidates more easily and rapidly by "target-guided synthesis", a method that allows target proteins themselves to synthesize their inhibitors. Specifically, we performed (1) identification of mechanism-based inhibitors, (2) *invitro in situ* click chemistry, and (3) *in cell in situ* click chemistry. These works showed the usefulness of "target-guided synthesis".

研究分野：創薬化学

キーワード：標的誘導型合成 医薬品 阻害薬 *in situ* クリックケミストリー 創薬

## 1. 研究開始当初の背景

標的タンパク質に対する阻害薬の創出は、創薬における根源的課題である。同定された阻害薬は、医薬品開発やそのタンパク質に関わる生命現象の解明へと導くことが期待されるため、その探索研究はライフサイエンスにおいても必須の命題と言える。

今日の医薬品開発では、数万～数百万個の化合物からなるライブラリーをスクリーニングすることによりリード化合物を得て、標的タンパク質の結晶構造を基にした分子設計 (Structure Based Drug Design, SBDD) により、そのアナログを設計、合成して構造最適化を行う方法が頻繁に用いられる。しかしながら、実際には、標的タンパク質が非常に柔軟でリガンドに依って構造を大きく変えてしまう場合、あるいは、標的タンパク質の結晶化が困難な場合が多く、その場合、リード化合物のアナログを広範に一つ一つ合成してそれらの活性を測定することにより構造の最適化を行う方法をとらざるを得ない。また、*in vitro* 系で高い活性の化合物が得られても、*in vivo* 系では十分な活性を発揮せず、細胞評価をベースとした構造最適化が必要なケースも数多くある。現在の創薬の成功確率は3万分の1程度と言われている。このように、標的タンパク質に対する親和性分子を最適化するには、多大な時間と労力、費用がかかってしまうという実態から、有用で高活性な生物活性物質を短時間で選択的に合成する新たな戦略が望まれている。

## 2. 研究の目的

一方、我々は、標的誘導型合成を利用した創薬化学研究を展開してきた (ACS Catal. 2020, 10, 5383.; J. Med. Chem. 2019, 62, 5844.; Chem. Sci. 2017, 8, 6400.; Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 16115.; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 8620.; Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 6817.; J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 17536.; J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 6989. etc.)。標的誘導型合成は標的タンパク質内 (*in situ*) で化学反応を起こさせ、その反応を利用して標的タンパク質に結合する新たな化合物を標的タンパク質自身に合成させる方法である (図 1)。標的誘導型合成に基づくタンパク質阻害薬の創製研究では、効率的に高活性かつ高選択的な阻害薬を創出することが期待でき、上述したこれまでの創薬手法の相補的な方法論になり得る。

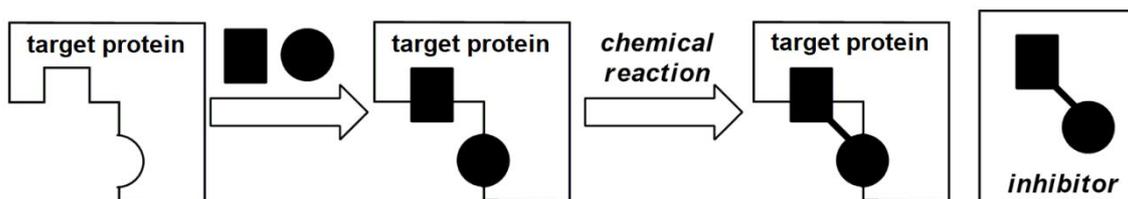


図 1. 標的誘導型合成のコンセプト

本研究では、我々がこれまでに得た知見と独自の有機化学的アイデアを基に、標的誘導型合成を更に発展させることで新たな創薬手法を確立し、創薬化学研究の大幅な効率化を達成することを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では、標的酵素の触媒メカニズムに基づいた阻害薬の創製、*in vitro in situ* クリックケミストリー、*in cell in situ* クリックケミストリー、を実行することにより、創薬化学研究分野における標的誘導型合成の有用性を示す。本研究の成果は、創薬化学研究の大幅な効率化につながるかと期待される。研究方法・結果を含む詳細を以下に述べる。

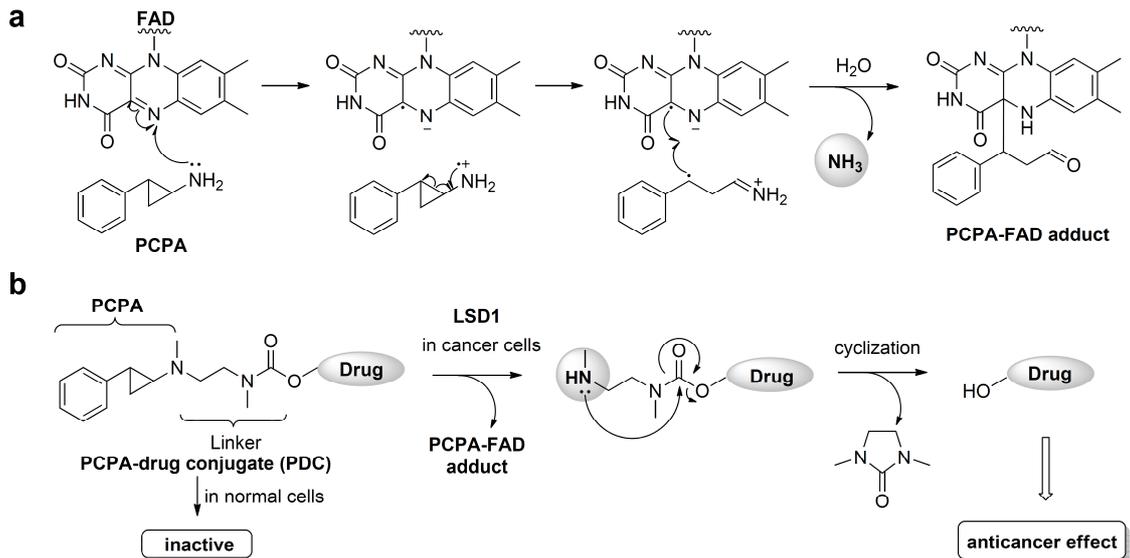
## 4. 研究成果

標的酵素の触媒メカニズムに基づいた阻害薬の創製

本研究では、リシン特異的脱メチル化酵素 1 (LSD1) を標的とし、がん細胞に過剰発現する LSD1 を触媒メカニズムに基づいて阻害しながら、抗がん剤をがん細胞で選択的に放出する化合物の創製を行った。

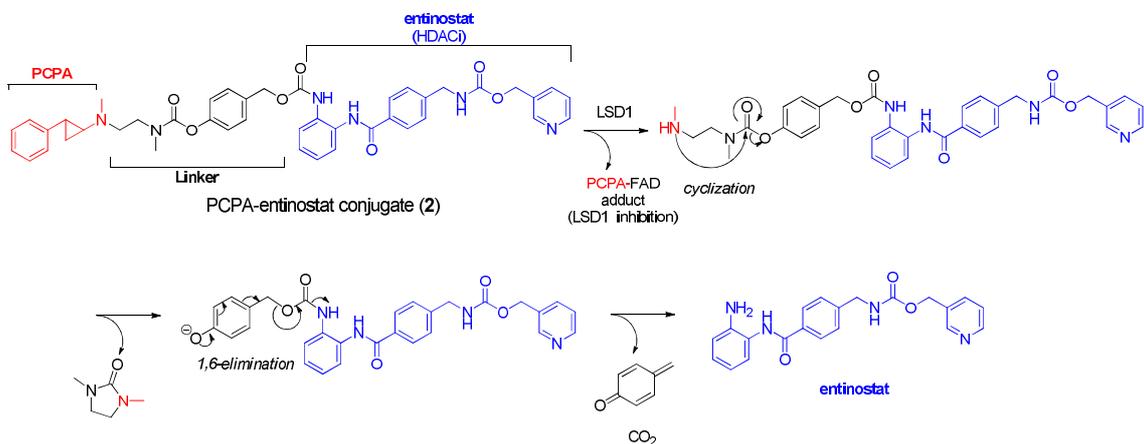
フラビン依存性の脱メチル化酵素 LSD1 は、正常細胞には発現せず、乳がん、大腸がん、肺がん、膀胱がん、白血病、脳腫瘍、膵臓がんなどのがん細胞において、大過剰に発現し、がんの増殖に關与するため、がんのバイオマーカーかつ抗がん剤の標的タンパク質として注目を集めて

いる。これまでに、我々は、標的がん細胞に高発現する LSD1 を触媒メカニズムに基づいて阻害しながら、抗がん剤を放出するがん細胞選択的プロドラッグを創出した (Ota, Y.; Suzuki, T. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 16115–16118.; Ota, Y.; Suzuki, T. *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2019**, 66, 192–195.)。図 2a に示すように、PCPA は LSD1 の補酵素である flavin adenine dinucleotide (FAD) と反応し、PCPA-FAD 付加体を形成することで、LSD1 の酵素活性を不可逆的に阻害する。この際、PCPA 由来の窒素原子はアンモニア分子として、酵素活性中心の外に放出される。(1) LSD1 が多くのがん細胞で高発現すること、(2) PCPA の特徴的な LSD1 阻害機構に基づき、我々が開発した新規標的指向型プロドラッグ PCPA-drug conjugate は、LSD1 を高発現するがん細胞内で LSD1 阻害に伴い薬物を選択的に放出する (図 2b)。



**図2 . PCPA-drug conjugate. a ) PCPAは、LSD1の活性中心で補酵素FADと反応し、アンモニアを放出する。 b ) PCPA-drug conjugateは、LSD1の活性中心で補酵素FADと反応し、抗がん剤を放出する。**

本研究では、本システムを副作用の高いヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 entinostat に応用することを試みた。Entinostat は、高い抗がん活性を示すが、血小板減少などの重篤な副作用が報告されている。Entinostat をがん細胞でだけ放出する分子は、副作用の少ない抗がん剤プロドラッグとして期待できる。これまでの知見を基に、PCPA-entinostat conjugate を設計した (図 3) PCPA-entinostat conjugate は、LSD1 を高発現するがん細胞内でのみ、LSD1 阻害に伴い薬物を選択的に放出すると期待された。



**図3 . PCPA-entinostat conjugate: PCPA-entinostat conjugate は、がん細胞に発現する LSD1 中の FAD と反応し、環化反応、1,6-脱離反応を経て、entinostat を放出する。**

合成した PCPA-entinostat conjugate は、LSD1 中の FAD と反応して、entinostat を放出することが示された。さらに、PCPA-entinostat conjugate のがん細胞、正常細胞に対する増殖阻害活性を調べた (表 1) 。 PCPA-entinostat conjugate は、白血病 HL-60 細胞に対しては、

entinostat と同等の増殖抑制活性を示した。一方、entinostat が正常細胞 (PrEC) に対して高い増殖阻害活性を示したのに対し、PCPA-entinostat conjugate は、正常細胞に対しては影響を与えなかった。このように、PCPA-entinostat conjugate は、entinostat に比べ、高いがん細胞選択性を示した。

以上のように、標的酵素の触媒メカニズムに基づいた LSD1 阻害薬抗を用いて、がん剤をがん細胞で選択的に放出する化合物の創製に成功した (Ota, Y.; Suzuki, T. *et al.* . *Bioorg. Med. Chem.* **2024**, *100*, 1117632. )

表 1 . PCPA、entinostat、PCPA- entinostat conjugate のがん細胞 (HL-60)、正常細胞 (PrEC) に対する増殖阻害活性

| Compd                  | IC <sub>50</sub> (μM)<br>LSD1 | GI <sub>50</sub> (μM) |                  | S. I.<br>PrEC GI <sub>50</sub><br>/HL60 GI <sub>50</sub> |
|------------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------|--|
|                        |                               | HL-60<br>(leukemia)   | PrEC<br>(normal) |  |
| PCPA                   | 24.7                          | 553                   | 1064             | 0.52   |
| entinostat             | -                             | 0.214                 | 2.23             | 10.4   |
| <b>PCPA-entinostat</b> | 0.626                         | 0.705                 | >100             | <b>&gt;142</b>   |

#### *in vitro in situ* クリックケミストリー

標的誘導型合成の一つである *in situ* クリックケミストリーは、酵素阻害薬を探索する優れた方法であり、これまでに本法を利用して、多数の酵素阻害薬が同定されてきた。本法は、標的酵素のポケットに同時に作用する二つのフラグメントが近接効果によって特異的に連結されるクリック反応を利用し、その連結化合物を阻害薬として同定する手法である (図 4A)。連結に利用される代表的な反応はアジド-アルキン環化付加反応 (AAC) で、この場合、トリアゾール体が阻害薬として同定される (図 4A)。一般に、本法で生成するトリアゾール体の収率は極めて低いため、活性評価によるスクリーニングが難しく、よりハイスループット性の低い LC-MS などの質量分析によるスクリーニングが行われている。そのため、LC-MS 法でヒットしたトリアゾール体が実際には高い標的酵素親和性・阻害活性を示さないというケースも見られ、大きな問題点として指摘されていた。我々は、これらの問題を解決する反応として、活性中心に在る金属イオンにより活性化される AAC を開発し、金属含有酵素を標的とした *in situ* クリックケミストリーに本反応が適用可能であることを示した (図 4B)。本法では、アルキンフラグメントとしてヘテロ環含有アルキンを用意するが、ここでは、ヘテロ環の窒素原子が酵素上の金属イオンに配位することでアルキンを活性化し、AAC を高収率で進行させる。また、生じたトリアゾールとヘテロ環の金属イオンに対する二座配位による高い阻害活性も期待でき、*in vitro* 活性評価によるスクリーニングが可能である。

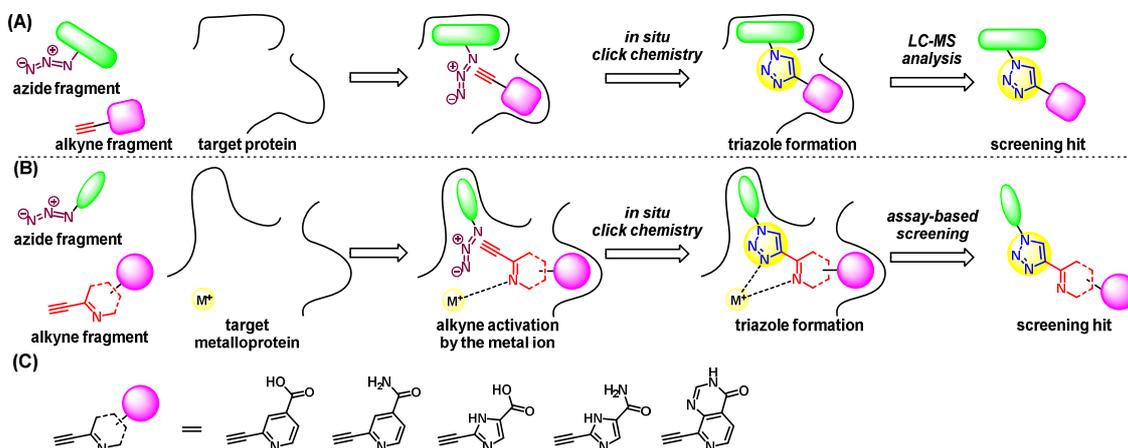


図 4. (A) 従来の *in situ* クリックケミストリー、(B) 本研究で用いる金属イオンにより活性化される改良型 *in situ* クリックケミストリー、(C) 本研究で用いるアルキン誘導体

この *in vitro in situ* クリックケミストリーを用いて、うつ病に関与するリシン脱メチル化酵素

KDM5C 阻害薬の探索を行った。その結果、高活性かつ高選択的な新規 KDM5C 阻害薬を見出した。

ストレス脆弱性マウス(DBA マウス)に KDM5C 阻害薬を投与し、慢性ストレス負荷の行動(社交性試験)を評価した。その結果、溶媒投与群はストレス負荷によりうつ状態を呈しているにも関わらず、KDM5C 阻害薬投与マウスは正常な行動であった(図 5B)。この結果から、KDM5C 阻害薬による抗ストレス作用が確認できた。

以上のように、*in vitro in situ* クリックケミストリーを用いて、うつ病モデルマウスにおいて、高い抗うつ活性を示す KDM5C 阻害薬を見出すことに成功した (Li, H.; Suzuki, T.; Uchida, S. *et al. Neuron* **2024**, *112*, 786–804.e8. )。

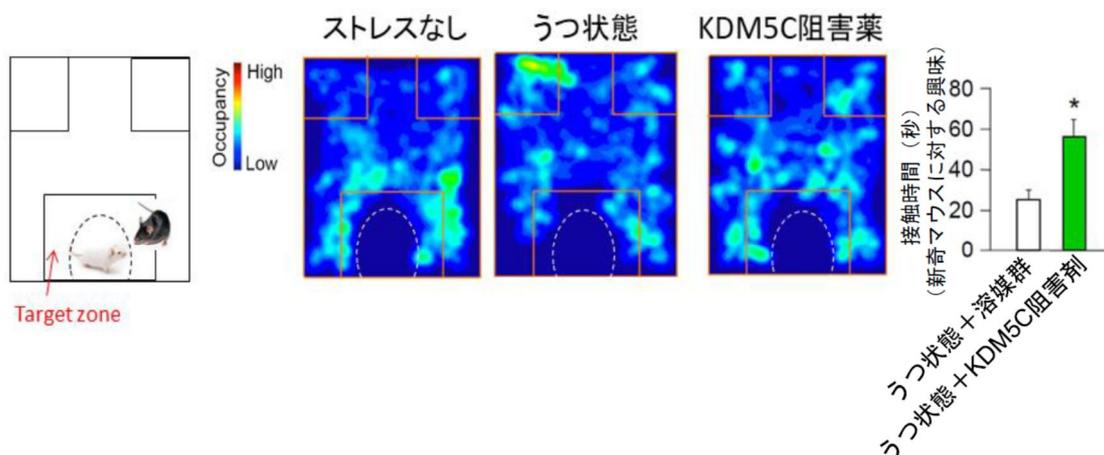


図 5. KDM5C 阻害薬の抗うつ活性

#### *in cell in situ* クリックケミストリー

近年、標的タンパク質の分解を誘導する PROteolysis TARgeting Chimeras (PROTACs)が注目を集めている。PROTACs は、標的タンパク質とユビキチンリガーゼ(E3)に同時に結合することで、標的タンパク質をユビキチン結合酵素(E2)に十分に接近させポリユビキチン化し、プロテアソーム分解へと誘導する。本研究では、*in cell in situ* クリックケミストリーを用いて、LSD1 PROTACs の創製を試みた。

本研究では、LSD1 PROTAC を効率的に探索するために、テトラジントグ LSD1 リガンドとトランスシクロオクテンタグ E3 リガンドとの *in cell in situ* クリックケミストリーを行った。E3 リガンドと POI リガンドは比較的低分子量であるため、細胞内で共役することが可能であり、両者の組み合わせを簡便に評価でき、PROTAC の膜透過性を向上させることができる(図 6)。この戦略に基づき、LSD1 を  $\mu\text{M}$  オーダーで分解する LSD1 PROTAC を同定した。

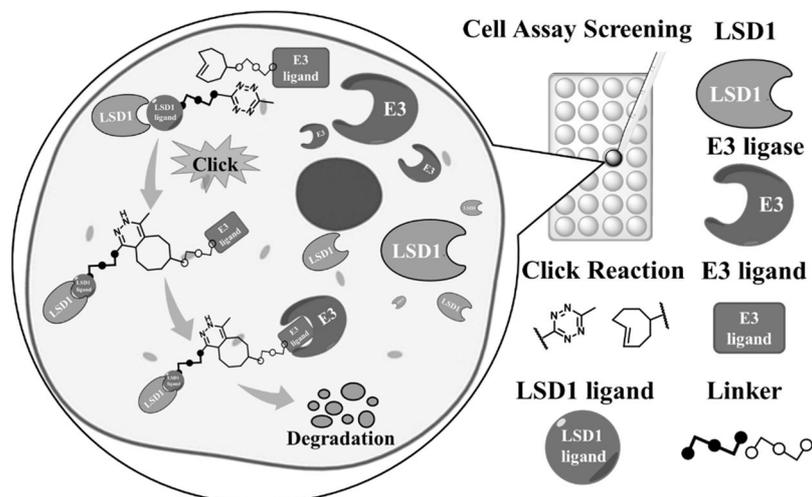


図 6. *in cell in situ* クリックケミストリーによる LSD1 PROTACs の探索

今後、上述の標的誘導型合成を基に、創薬化学研究の大幅な効率化が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 2件）

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Chotitumnavee Jiranan, Yamashita Yasunobu, Takahashi Yukari, Takada Yuri, Iida Tetsuya, Oba Makoto, Itoh Yukihiro, Suzuki Takayoshi  | 4. 巻<br>58                |
| 2. 論文標題<br>Selective degradation of histone deacetylase 8 mediated by a proteolysis targeting chimera (PROTAC)   | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Chemical Communications  | 6. 最初と最後の頁<br>4635 ~ 4638 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1039/d2cc00272h   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Takada Yuri, Yamashita Yasunobu, Itoh Yukihiro, Suzuki Takayoshi   | 4. 巻<br>80                |
| 2. 論文標題<br>Medicinal Chemistry Research on Targeting Epigenetic Complexes  | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan  | 6. 最初と最後の頁<br>664 ~ 675   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5059/yukigoseikyokaishi.80.664  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Zhe Wei, Hoshina Naomi, Itoh Yukihiro, Tojo Toshifumi, Suzuki Takayoshi, Hase Koji, Takahashi Daisuke  | 4. 巻<br>45                |
| 2. 論文標題<br>A Novel HDAC1-Selective Inhibitor Attenuates Autoimmune Arthritis by Inhibiting Inflammatory Cytokine Production  | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Biological and Pharmaceutical Bulletin   | 6. 最初と最後の頁<br>1364 ~ 1372 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/bpb.b22-00321  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Ota Yosuke, Itoh Yukihiro, Kurohara Takashi, Singh Ritesh, Elboray Elghareeb E., Hu Chenliang, Zamani Farzad, Mukherjee Anirban, Takada Yuri, Yamashita Yasunobu, Morita Mie, Horinaka Mano, Sowa Yoshihiro, Masuda Mitsuharu, Sakai Toshiyuki, Suzuki Takayoshi | 4. 巻<br>13                |
| 2. 論文標題<br>Cancer-Cell-Selective Targeting by Arylcyclopropylamine?Vorinostat Conjugates   | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>ACS Medicinal Chemistry Letters  | 6. 最初と最後の頁<br>1568 ~ 1573 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acsmchemlett.2c00126   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Kitao Yuki, Saito Tadataka, Watanabe Satoshi, Ohe Yasuhiro, Takahashi Koichi, Akaki Tatsuo, Adachi Tsuyoshi, Doi Satoki, Yamanaka Kenji, Murai Yasutaka, Oba Makoto, Suzuki Takayoshi | 4. 巻<br>80                    |
| 2. 論文標題<br>The discovery of 3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carboxamides as AMPD2 inhibitors with a novel mechanism of action  | 5. 発行年<br>2023年               |
| 3. 雑誌名<br>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters  | 6. 最初と最後の頁<br>129110 ~ 129110 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bmcl.2022.129110  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Alejo Salvador, 、 Suzuki Takayoshi, Vadlamudi Ratna, Sareddy Gangadhara R   | 4. 巻<br>25                |
| 2. 論文標題<br>Lysine-specific histone demethylase 1A (KDM1A/LSD1) inhibition attenuates DNA double-strand break repair and augments the efficacy of temozolomide in glioblastoma | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>Neuro-Oncology  | 6. 最初と最後の頁<br>1249 ~ 1261 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/neuonc/noad018  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Jiang Rui, Zhou Da-Yang, Asano Kaori, Suzuki Takayoshi, Suzuki Takeyuki     | 4. 巻<br>133                   |
| 2. 論文標題<br>Catalytic asymmetric synthesis of (?)-arctigenin using a chiral Ir complex | 5. 発行年<br>2023年               |
| 3. 雑誌名<br>Tetrahedron   | 6. 最初と最後の頁<br>133287 ~ 133287 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.tet.2023.133287                                 | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Prakash Muthuraj, Itoh Yukihiko, Fujiwara Yoshie, Takahashi Yukari, Takada Yuri, Mellini Paolo, Elboray Elghareeb E., Terao Mitsuhiro, Yamashita Yasunobu, Yamamoto Chika, Yamaguchi Takao, Kotoku Masayuki, Kitao Yuki, Singh Ritesh, Roy Rohini, Obika Satoshi, Oba Makoto, Wang Dan Ohtan, Suzuki Takayoshi | 4. 巻<br>64                  |
| 2. 論文標題<br>Identification of Potent and Selective Inhibitors of Fat Mass Obesity-Associated Protein Using a Fragment-Merging Approach  | 5. 発行年<br>2021年             |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Medicinal Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>15810 ~ 15824 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.jmedchem.1c01107   | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kurohara Takashi, Tanaka Keita, Takahashi Daisuke, Ueda Satoshi, Yamashita Yasunobu, Takada Yuri, Takeshima Hirokazu, Yu Shengwang, Itoh Yukihiro, Hase Koji, Suzuki Takayoshi | 4. 巻<br>22                |
| 2. 論文標題<br>Identification of Novel Histone Deacetylase 6 Selective Inhibitors Bearing 3,3,3 Trifluorolactic Amide (TFLAM) Motif as a Zinc Binding Group                                  | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>ChemBioChem  | 6. 最初と最後の頁<br>3158 ~ 3163 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/cbic.202100255   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| 1. 著者名<br>Zhang Ping, Guergues Jennifer, Alleyne Amy R., Cirino Thomas J., Nadeau Owen, Figueroa Ariana M., Stacy Heather M., Suzuki Takayoshi, McLaughlin Jay P., Stevens Stanley M., Liu Bin | 4. 巻<br>-                       |
| 2. 論文標題<br>Novel histone modifications in microglia derived from a mouse model of chronic pain   | 5. 発行年<br>2022年                 |
| 3. 雑誌名<br>PROTEOMICS   | 6. 最初と最後の頁<br>2100137 ~ 2100137 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/pmic.202100137   | 査読の有無<br>有                      |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                    |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Jiang Rui, Ismiyanto, Abe Tsukasa, Zhou Da-Yang, Asano Kaori, Suzuki Takayoshi, Sasai Hiroaki, Suzuki Takeyuki                           | 4. 巻<br>87                |
| 2. 論文標題<br>Using - and -Epimerizations of <i>cis</i>-2,3-Bis(hydroxymethyl)- -butyrolactone for the Synthesis of Both Enantiomers of Enterolactone | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Organic Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>5051 ~ 5056 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.joc.1c02801  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Itoh Yukihiro, Takada Yuri, Yamashita Yasunobu, Suzuki Takayoshi   | 4. 巻<br>67                    |
| 2. 論文標題<br>Recent progress on small molecules targeting epigenetic complexes | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Current Opinion in Chemical Biology                                | 6. 最初と最後の頁<br>102130 ~ 102130 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.cbpa.2022.102130                       | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Chotitumavee Jiranan, Yamashita Yasunobu, Takahashi Yukari, Takada Yuri, Iida Tetsuya, Oba Makoto, Itoh Yukihiro, Suzuki Takayoshi | 4. 巻<br>58              |
| 2. 論文標題<br>Selective degradation of histone deacetylase 8 mediated by a proteolysis targeting chimera (PROTAC)                               | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Chemical Communications  | 6. 最初と最後の頁<br>4635-4638 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1039/D2CC00272H   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Ohya Susumu, Kajikuri Junko, Endo Kyoko, Kito Hiroaki, Elboray Elghareeb E., Suzuki Takayoshi  | 4. 巻<br>112               |
| 2. 論文標題<br>Ca <sup>2+</sup> activated K <sup>+</sup> channel KCa1.1 as a therapeutic target to overcome chemoresistance in three dimensional sarcoma spheroid models | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Science   | 6. 最初と最後の頁<br>3769 ~ 3783 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cas.15046  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Zamani Farzad, Suzuki Takayoshi                | 4. 巻<br>64                |
| 2. 論文標題<br>Synthetic RNA Modulators in Drug Discovery    | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Medicinal Chemistry                 | 6. 最初と最後の頁<br>7110 ~ 7155 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.jmedchem.1c00154 | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Gediya Piyush, Vyas Vivek K., Carafa Vincenzo, Sitwala Nikum, Della Torre Laura, Poziello Angelita, Kurohara Takashi, Suzuki Takayoshi, Sanna Vinod, Raguraman Varalakshmi, Suthindhiran K., Ghosh Debarpan, Bhatia Dhiraj, Altucci Lucia, Ghatge Manjunath D. | 4. 巻<br>110                   |
| 2. 論文標題<br>Discovery of novel tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carbonitriles as histone deacetylase inhibitors  | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Bioorganic Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>104801 ~ 104801 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bioorg.2021.104801   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Mishima Hirokazu, Itoh Yukihiro, Kurohara Takashi, Suzuki Takayoshi, Asada Naoya, Kusakabe Kenichi, Okamoto Yuko | 4. 巻<br>44                |
| 2. 論文標題<br>Origin of the kinetic <sc>HDAC2</sc> selectivity of an <sc>HDAC</sc> inhibitor                                  | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Computational Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>1604 ~ 1609 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/jcc.27111  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Itoh Yukihiro, Zhan Peng, Tojo Toshifumi, Jaikhan Pattaporn, Ota Yosuke, Suzuki Miki, Li Ying, Hui Zi, Moriyama Yukiko, Takada Yuri, Yamashita Yasunobu, Oba Makoto, Uchida Shusaku, Masuda Mitsuharu, Ito Shinji, Sowa Yoshihiro, Sakai Toshiyuki, Suzuki Takayoshi | 4. 巻<br>66                  |
| 2. 論文標題<br>Discovery of Selective Histone Deacetylase 1 and 2 Inhibitors: Screening of a Focused Library Constructed by Click Chemistry, Kinetic Binding Analysis, and Biological Evaluation   | 5. 発行年<br>2023年             |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Medicinal Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>15171 ~ 15188 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.jmedchem.3c01095   | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Mukherjee Anirban, Zamani Farzad, Suzuki Takayoshi                           | 4. 巻<br>66                  |
| 2. 論文標題<br>Evolution of Slow-Binding Inhibitors Targeting Histone Deacetylase Isoforms | 5. 発行年<br>2023年             |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Medicinal Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>11672 ~ 11700 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.jmedchem.3c01160                               | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |

|   |                            |
|---|----------------------------|
| 1. 著者名<br>Li Haiyan, Kawatake-Kuno Ayako, Inaba Hiromichi, Miyake Yuka, Itoh Yukihiro, Ueki Takatoshi, Oishi Naoya, Murai Toshiya, Suzuki Takayoshi, Uchida Shusaku | 4. 巻<br>112                |
| 2. 論文標題<br>Discrete prefrontal neuronal circuits determine repeated stress-induced behavioral phenotypes in male mice   | 5. 発行年<br>2024年            |
| 3. 雑誌名<br>Neuron  | 6. 最初と最後の頁<br>786 ~ 804.e8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.neuron.2023.12.004  | 査読の有無<br>有                 |
| オープンアクセス<br>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<br>-                  |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Takada Yuri, Adachi Kyohei, Fujinaga Yuka, Yamashita Yasunobu, Itoh Yukihiro, Suzuki Takayoshi            | 4. 巻<br>72              |
| 2. 論文標題<br>A Structure?Activity Relationship Study of SNAI1 Peptides as Inhibitors of Lysine-Specific Demethylase 1 | 5. 発行年<br>2024年         |
| 3. 雑誌名<br>Chemical and Pharmaceutical Bulletin  | 6. 最初と最後の頁<br>155 ~ 160 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/cpb.c23-00671   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Nurani Atika, Yamashita Yasunobu, Taki Yuuki, Takada Yuri, Itoh Yukihiro, Suzuki Takayoshi             | 4. 巻<br>72              |
| 2. 論文標題<br>Identification of a Histone Deacetylase 8 Inhibitor through Drug Screenings Based on Machine Learning | 5. 発行年<br>2024年         |
| 3. 雑誌名<br>Chemical and Pharmaceutical Bulletin   | 6. 最初と最後の頁<br>173 ~ 178 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/cpb.c23-00577  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Terao Mitsuhiro, Yamashita Yasunobu, Takada Yuri, Itoh Yukihiro, Suzuki Takayoshi                     | 4. 巻<br>98                    |
| 2. 論文標題<br>Structural optimization of a lysine demethylase 5 inhibitor for improvement of its cellular activity | 5. 発行年<br>2024年               |
| 3. 雑誌名<br>Bioorganic & Medicinal Chemistry  | 6. 最初と最後の頁<br>117579 ~ 117579 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bmc.2023.117579   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Ota Yosuke, Itoh Yukihiro, Takada Yuri, Yamashita Yasunobu, Hu Chenliang, Horinaka Mano, Sowa Yoshihiro, Masuda Mitsuharu, Sakai Toshiyuki, Suzuki Takayoshi | 4. 巻<br>100                   |
| 2. 論文標題<br>Design, synthesis, and biological evaluation of phenylcyclopropylamine-entinostat conjugates that selectively target cancer cells                           | 5. 発行年<br>2024年               |
| 3. 雑誌名<br>Bioorganic & Medicinal Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>117632 ~ 117632 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bmc.2024.117632  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Doi Shusuke, Suzuki Takayoshi, Soeda Shuhei, Miyata Naoki, Inazu Tetsuya   | 4. 巻<br>38                    |
| 2. 論文標題<br>Role of plant homeodomain finger protein 8 in P19 embryonic carcinoma cells revealed by genome editing and specific inhibitor | 5. 発行年<br>2024年               |
| 3. 雑誌名<br>Biochemistry and Biophysics Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>101670 ~ 101670 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbrep.2024.101670  | 査読の有無<br>無                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 17件 / うち国際学会 2件)

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>鈴木 孝禎                 |
| 2. 発表標題<br>ヒストン修飾を制御する化合物の探索     |
| 3. 学会等名<br>第49回日本毒性学会学術年会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2022年                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takayoshi Suzuki  |
| 2. 発表標題<br>Chemical Control of Epigenetics-Discovery of Histone Lysine Demethylase Inhibitors- |
| 3. 学会等名<br>Lecture in Global Frontiers in Life Science A, Kyoto University (招待講演)              |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>鈴木 孝禎                                       |
| 2. 発表標題<br>創薬 NF 検討会における人材育成活動と産学連携研究 ~ 解離遅延型阻害薬の新展開 ~ |
| 3. 学会等名<br>第39回メディスナルケミストリーシンポジウム (招待講演)               |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>鈴木 孝禎                          |
| 2. 発表標題<br>エビジェネティクスを標的とする創薬・ケミカルバイオロジー研究 |
| 3. 学会等名<br>第96回日本薬理学会年会（招待講演）             |
| 4. 発表年<br>2022年                           |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>鈴木 孝禎  |
| 2. 発表標題<br>創薬研究の最前線と量子ビームによる創薬の可能性  |
| 3. 学会等名<br>JST 未来社会創造事業 大規模プロジェクト型「レーザー駆動による量子ビーム加速器の開発と実証」 - 電子加速システムの開発 - 2022年度第2回シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>鈴木 孝禎                |
| 2. 発表標題<br>エビジェネティック阻害剤開発の現状と展望 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第143年会（招待講演）    |
| 4. 発表年<br>2023年                 |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>鈴木 孝禎                                    |
| 2. 発表標題<br>エビジェネティクスを標的とした創薬化学研究                    |
| 3. 学会等名<br>千里ライフサイエンス振興財団 新適塾「未来創薬への誘い」第53回会合（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2021年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>鈴木 孝禎                           |
| 2. 発表標題<br>中枢神経性疾患治療を目指したエピジェネティクス制御化合物の創製 |
| 3. 学会等名<br>第64回日本神経化学会大会（招待講演）             |
| 4. 発表年<br>2021年                            |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>鈴木 孝禎                |
| 2. 発表標題<br>ヒストン修飾を制御する小分子化合物の探索 |
| 3. 学会等名<br>第94回 日本生化学会大会（招待講演）  |
| 4. 発表年<br>2021年                 |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takayoshi Suzuki  |
| 2. 発表標題<br>Identification of lysine demethylase inhibitors as candidate therapeutic agents |
| 3. 学会等名<br>Pacifichem 2021（招待講演）（国際学会）   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Takayoshi Suzuki   |
| 2. 発表標題<br>Discovery of epigenetic enzyme inhibitors by target-guided synthesis |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第142年会（招待講演）  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>花谷 優太郎、黒原 崇、山下 泰信、高田 悠里、伊藤 幸裕、鈴木 孝禎 |
| 2. 発表標題<br>RNA創薬を志向した金属錯体型RNA分解分子の開発           |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第142年会（招待講演）                   |
| 4. 発表年<br>2022年                                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>伊藤幸裕、展鵬、東條敏史、鈴木美紀、李穎、内田周作、鈴木孝禎             |
| 2. 発表標題<br>Induced-fit 型 HDAC 酵素阻害薬の同定とそのアロステリック作用の解析 |
| 3. 学会等名<br>日本ケミカルバイオロジー学会 第15回年会                      |
| 4. 発表年<br>2021年                                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>伊藤幸裕、飯田哲也、Chotitumavee Jiranan、高橋 ゆかり、山下泰信、黒原崇、三宅由花、大庭誠、鈴木孝禎 |
| 2. 発表標題<br>エピジェネティクス関連酵素に対する分解誘導薬の創製                                    |
| 3. 学会等名<br>第15回バイオ関連化学シンポジウム  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takayoshi Suzuki  |
| 2. 発表標題<br>Identification of Epigenetic Protein-Protein Interaction Inhibitors |
| 3. 学会等名<br>AIMECS2023（招待講演）（国際学会）  |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>鈴木 孝禎                    |
| 2. 発表標題<br>エビジェネティクス複合体を標的とした創薬化学研究 |
| 3. 学会等名<br>第23回日本蛋白質科学会年会（招待講演）     |
| 4. 発表年<br>2023年                     |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>鈴木 孝禎                  |
| 2. 発表標題<br>独自の有機化学に基づくエビジェネティクス創薬 |
| 3. 学会等名<br>第72回構造生物応用研究会（招待講演）    |
| 4. 発表年<br>2023年                   |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>鈴木 孝禎                    |
| 2. 発表標題<br>エビジェネティクス複合体を標的とする創薬化学研究 |
| 3. 学会等名<br>生体機能と創薬シンポジウム（招待講演）      |
| 4. 発表年<br>2023年                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>鈴木 孝禎                         |
| 2. 発表標題<br>エビジェネティックタンパク質複合体を標的とする創薬化学研究 |
| 3. 学会等名<br>星薬科大学学長主催セミナー（招待講演）           |
| 4. 発表年<br>2024年                          |

〔図書〕 計1件

|                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>日本遺伝学会  | 4. 発行年<br>2022年 |
| 2. 出版社<br>丸善出版    | 5. 総ページ数<br>690 |
| 3. 書名<br>遺伝学の百科事典 |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

|   |
|---|
| <p>大阪大学産業科学研究所複合分子化学研究分野ホームページ<br/> <a href="https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/cmc/">https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/cmc/</a></p> |
|---|

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                           | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)               | 備考 |
|-------|---|-------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 山下 泰信<br><br>(Yamashita Yasunobu)<br><br>(10873408) | 大阪大学・産業科学研究所・助教<br><br><br>(14401)  |    |
| 研究分担者 | 高田 悠里<br><br>(Takada Yuri)<br><br>(20902357)        | 大阪大学・産業科学研究所・助教<br><br><br>(14401)  |    |
| 研究分担者 | 伊藤 幸裕<br><br>(Itoh Yukihiko)<br><br>(30636402)      | 大阪大学・産業科学研究所・准教授<br><br><br>(14401) |    |

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                            |  |  |  |
|---------|------------------------------------|--|--|--|
| 米国      | UT Health San Antonio, San Antonio |  |  |  |
| スペイン    | University of Navarra              |  |  |  |