

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 29 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390029

研究課題名(和文) ペプチド性小型分子を基盤とする難治性疾患治療薬の統合創薬研究

研究課題名(英文) Integrated medicinal chemistry research of intractable diseases based on peptidic small molecules

研究代表者

林 良雄 (Hayashi, Yoshio)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：10322562

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：多様な薬理活性が期待されるペプチド性小型分子に着眼し、その分子機能探索を軸にがん、遺伝病、新興感染症といった難治性疾患を克服するための新たな統合的創薬研究を実施した。具体的課題は、1) 本代表者が創製し臨床試験中である血管遮断剤プリナブリンの次世代型化合物の創製、および溶解性やがん組織選択性の改善を志向したプロドラッグ創製、2) ナンセンス変異型遺伝病の新規治療法の開発として、天然由来抗生物質ネガマイシンからの強力なリードスルー活性を有する新規誘導体の創製、3) 重症急性呼吸器症候群(SARS)を発症するSARSウイルスを抑制するジペプチド型SARSシステインプロテアーゼ阻害剤の創薬研究である。

研究成果の概要(英文)：Paying attention to the peptidic small molecule in which diverse pharmacological activity is expected, we performed a series of new integrated medicinal chemistry research to overcome intractable diseases such as cancer, genetic diseases and emerging infectious diseases. Specific challenges are: (1) the design and synthesis of next-generation compounds of vascular disrupting agent (VDA) plinabulin which was developed by our group and is now in clinical trial, and the improvement of plinabulin as a prodrug that increases water-solubility and cancer tissue selectivity, (2) Development of a new chemotherapy for the treatment of nonsense-mediated genetic disease through the design and synthesis of new derivatives of natural product negamycin, which has a strong read-through activity, and (3) the design and synthesis of dipeptide type cysteine protease inhibitor for development of chemotherapy against severe acute respiratory syndrome (SARS).

研究分野：医歯薬学

キーワード：薬学 創薬化学 生体分子 ペプチド化学 有機化学 抗がん剤 難治性疾患 リードスルー薬

## 1. 研究開始当初の背景

ペプチドを生体機能分子として利用し、生命現象を理解する分子ツールや医薬品の開発に応用することは、生命科学にとって極めて有用である。20世紀では生体から多数の生理活性ペプチドが同定され、インシュリンなど重要な医薬品が創製されてきた。一方、自然界からも免疫抑制剤サイクロスポリンのような環状ペプチド類が同定され、移植医療において極めて重要な医薬品となっている。創薬における先導化合物の枯渇が叫ばれる今日、このようにペプチドを基軸とした創薬研究には未だ多大な可能性が残されている。このようにペプチド分子を礎に、ペプチド・有機合成化学を基盤とする分子機能探索研究を加味することで、優れた特性を有する医薬品候補化合物の統合的な創製が望まれる。

一方、患者数が少なく企業が取組めない難病や新しい創薬概念の創造はアカデミアが担う創薬分野である。対象疾患としては、有効な治療薬開発が遅れているがんや遺伝病、新興・再興感染症といった難治性疾患がそれにあたる。したがって、新規分子機構を基軸としたアカデミアでの挑戦的萌芽的創薬研究には重要な意義がある。

我々は、既に独自のアイデアに基づいて難治性疾患に焦点を当てたペプチド性小型分子を基盤とする創薬に取り組んできた。抗がん剤研究では、基盤研究 B (課題番号: 20390036、微小管を標的とした抗がん剤の創薬・ケミカルバイオロジー・化学薬剤学展開: 平成 20~23 年度) の支援により実施した研究である。具体的には、天然環状ジペプチド「フェニラヒチン」の分子機能探索研究を基に創製した腫瘍血管遮断剤 *plinabulin* の創製研究である。本化合物は現在第三相臨床治験 (Phase III) にあるが、我々はこの研究で創薬におけるペプチド性小型分子の有用性を実証し、国際的な共同研究によりアカデミア発医薬品候補化合物を臨床試験まで押し上げた。さらに次世代 *plinabulin* 研究として、水溶性プロドラッグ研究を開始し、骨格変換を経由して *plinabulin* を再生する化学的にユニークなプロドラッグの基盤を確立してきた。一方、遺伝病化学療法という新しい創薬概念の確立をめざした遺伝子読み飛ばし (リードスルー) 薬の創薬研究を開始した。この研究は、挑戦的萌芽研究 (課題番号: 20659017、化学療法による遺伝病克服への挑戦: デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬の開発: 平成 20~21 年度) の支援により開始したテーマである。2000 種類以上あると言われるナンセンス変異に基づく難治性遺伝子疾患に共通した化学療法の開発に繋がる潜在性があり、さらにリードスルー機構の解明は生命科学上重要な意義があると考えられる。我々は、リ

ードスルー活性を有するジペプチド型抗生物質 (+)-*negamycin* の効率的な不斉合成法を確立し、高活性誘導体の創製を開始している。一方、重症急性呼吸器症候群 (SARS) のような新興ウイルス感染症も、再流行がないため企業での開発は難しい。しかし最近、同類のウイルス感染症である中東呼吸器症候群 (MERS) が発生し、現在まで患者数は少ないものの人類の脅威である。この脅威は 2014 年のアフリカでのエボラウイルスの大流行を鑑みれば疑いの余地はなく、万が一に備えた新規抗コロナウイルス薬の研究開発はアカデミアが担う課題である。我々は、当該ウイルスの有するシステインプロテアーゼの阻害剤創製研究を開始した。この研究は、挑戦的萌芽研究 (課題番号: 23659059、感染症治療をめざした可逆的システインプロテアーゼ阻害剤の創製研究: 平成 23~24 年度) の支援により立ち上げた。電子吸引性のアールケトン構造を阻害メカニズムとするトリおよびジペプチド型化合物を多数合成し、強い阻害活性を有する化合物を獲得することに成功している。これらの創薬研究は化合物の薬理活性の向上のみならず、医薬品として必要な種々の特性を満たすための新たな創薬理論の構築にも繋がるものである。

## 2. 研究の目的

本研究は上記ペプチド基盤の創薬研究をさらに発展させるものである。すなわち、本研究の目的は、多様な薬理活性が期待される天然由来ペプチド性小型分子に着眼し、その分子機能探索を基軸に、がん、遺伝病、新興・再興感染症といった難治性疾患の克服を目的に新たな小分子ペプチド由来生体機能分子 (医薬品) の統合的創製をめざすものである。具体的な課題を以下に示す。

### (1) 次世代の血管遮断剤 (VDA) 開発

血管遮断剤 (VDA) として臨床治験中の *Plinabulin* を凌ぐ次世代化合物の創製と水溶性改善を含むプロドラッグの創製、さらに抗体医薬等への応用である。

#### ① 次世代化合物の創製

前述の基盤研究 B (20390036) では、*Plinabulin* 構造中のフェニル基をベンゾフェノン構造へ誘導することで、*Plinabulin* より 30 倍強い殺腫瘍細胞活性を持つ誘導体 KPU-133 の創製に成功した (特許 USP 7064-201 & 7674903, EP 1529044, JP 2004-560278)。これに対し本研究では、構造活性相関研究を継続することで、新規構造をもつ次世代医薬品候補物質の創製をめざした。

#### ② プロドラッグの創製

*Plinabulin* (注射剤) は難水溶性 (< 0.1 μg/mL in water) のため、ジケトピペラジン-モノラクチム変換反応とクリック化学を組み合わせ

せることで高水溶性プロドラッグ開発を進めてきたが、本研究では、この技術基盤を更に更なるプロドラッグ開発を進め、抗体-医薬品架橋体 (ADC) への応用など、新たなプロドラッグ戦略を用いたがん組織選択的薬剤 (DDS) の創製をめざした。

#### (2) ナンセンス変異型遺伝病に対する創薬

前述の挑戦的萌芽研究 (課題番号 2065-9017) をより発展させる研究で、確立した *negamycin* の効率的合成を利用し、強力なリードスルー活性を有する新規誘導体の創製をめざした。

##### ① 高活性新規誘導体の創製

リードスルー活性を有する *5-epi-negamycin* やヒドラジドを持たない化合物 N-3 を基盤とした、構造活性相関研究による新規誘導体の創製をめざした。

##### ② 効率的な *in vitro* 評価系の構築

誘導体のリードスルー活性を効率的に測定できる *in vitro* 評価系の構築をめざした。

##### ③ 高次活性評価

抗菌活性との薬効分離の確認や *in vivo* 評価による有用性の確認をめざした。

#### (3) SARS 治療薬の創製

病原である SARS コロナウイルスの複製に必須なシステインプロテアーゼに対する阻害剤の開発をめざした。既に阻害機構として、触媒中心の SH 基と可逆的なヘミチオケタールを形成する電子吸引性カルボニル構造をデザインしており、これに基づき基質由来トリペプチド型阻害剤の開発を進めてきた。本研究ではジペプチド型阻害剤創製に注力し、分子サイズを減少させることで医薬品候補として理にかなった分子の創製をめざした。

### 3. 研究の方法

ペプチド性小型分子を基軸とする統合的な流れをもった分子設計・合成・活性評価を展開し、医薬品候補化合物の創製という本研究目標の達成をめざした。技術的共通基盤としてペプチド合成化学を駆使し、さらに薬剤学的付加価値の高い化学構造の創出に力点をおいた。環状ジペプチド型抗がん剤の創薬では、*Plinabulin* の次世代型新規構造の発掘および水溶性/腫瘍選択的プロドラッグ創製に力点をおいた分子設計・合成・活性評価を行なった。デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 治療薬研究では、特に創出したリードスルー活性を有する *5-epi-negamycin* を基に高リードスルー活性を有する新規化合物の設計・合成をめざした。SARS ウイルスプロテアーゼ阻害剤では、分子設計により、サブマイクロ以下の  $IC_{50}$  を有するジペプチド型阻害剤の設計・合成をめざした。

### 4. 研究成果

#### (1) 次世代の血管遮断剤 (VDA) 開発

##### ① 次世代化合物の創製

前回の基盤 B 研究で、独自に創製した VDA である *plinabulin* をリード化合物とする創薬研究を展開し、ベンゾフェノン構造の導入の結果得られた、KPU-105、KPU-133 が強力な VDA であることを見いだしていた。(図 1)。この結果を論文 (J. Med. Chem., 55, 1056-1071 (2012)) として報告後、活性向上および新規骨格獲得を目的に、イミダゾール環構造の誘導を実施した。その結果、これまで活性発現に必須と考えられていたイミダゾール環の *tert*-ブチル基をメチル基へと置換した KPU-106 にも *plinabulin* と同等の活性があることを発見した (図 1、表 1)。すなわち、ベンゾフェノン構造の導入によりイミダゾール環側の構造を変換できる可能性を見だし、イミダゾール環部の構造活性相関研究を実施した。その結果、2-ピリジル構造を有する新規誘導体 KPU-300 を見いだした。本誘導体はシンプルな構造でありながら *plinabulin* ( $IC_{50} = 15$  nM) を上回る強い殺細胞活性を示し ( $IC_{50} = 7.0$  nM)、結果 新規構造の発掘に至った。KPU-300 は次世代薬のリード化合物として更なる高活性誘導体創製の手がかりとなる化合物である。その作用機序は *Plinabulin* と同等の機構で殺細胞活性を発現していることを確認した。さらに、H25 年度では、ピリジン環構造を種々の含窒素複素環へと変換した複数の誘導体を合成し、その活性評価を基に新規特許を出願した。加えて本誘導体はがん放射線療法の増感剤としても期待されており、東京医科歯科大学三浦雅彦教授との KPU-300 共同研究が 24 年より開始された。

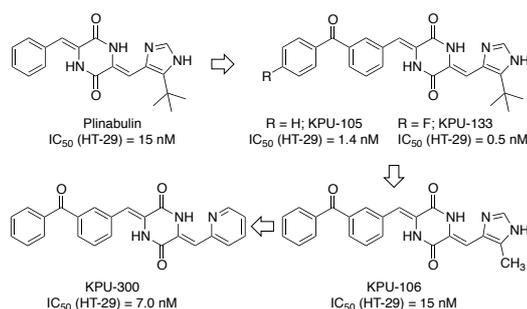
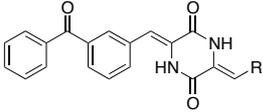


図 1. 本研究において *Plinabulin* を基盤に創製された新しい腫瘍血管遮断剤 ( $IC_{50}$  値: ヒト大腸由来 HT-29 細胞に対する殺細胞活性)

##### ② プロドラッグの創製

これまでに難水溶性医薬候補化合物 *plinabulin* の水溶性改善を目的としたプロドラッグ創製研究を展開しており、修飾部位の発見およびプロドラッグ合成法の確立を検討し、水溶性プロドラッグ KPU-WP-04 の合成に成功している。本研究では、これを更に

表 1. 新規 plinabulin 誘導体の生物活性

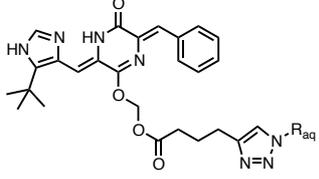


Compd.	R	IC <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>	Compd.	R	IC <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>
Plinabulin	NA <sup>b</sup>	15	KPU-300		7.0
KPU-106		15	KPU-301		75
KPU-280		>1000	KPU-400		94
KPU-290		>1000			

<sup>a</sup>Cytotoxicity against HT-29 cell. <sup>b</sup>Not applicable.

押し進め、水溶性官能基 ( $R_{aq}$ ) 構造のプロドラッグ機能への影響を探索すべく、種々の水溶性構造を導入したプロドラッグを合成した。その結果、アスパラギン酸 (KPU-WP-06) やグルタミン酸 (KPU-WP-08) のようなジカルボン酸構造を導入したプロドラッグ体では溶解度 > 100 mg/mL と高い水溶性を示すことを見出した。In vitro エステラーゼ加水分解反応では半減期 0.4-12 h と幅広い値を示

表 2. Plinabulin 水溶性プロドラッグの性質



compd	structure ( $R_{aq}$ )	solubility (mg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h) <sup>a</sup>
Plinabulin	-	< 0.0001	-
KPU-WP-02		0.85	0.4
KPU-WP-04		6.38	1.0
KPU-WP-06		> 100	12.0
KPU-WP-08		> 100	5.4
KPU-WP-10		> 100	9.0
KPU-WP-11		0.008	ND <sup>b</sup>
KPU-WP-13		0.59	ND <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hydrolysis of prodrug with porcine liver esterase, <sup>b</sup>Not determined.

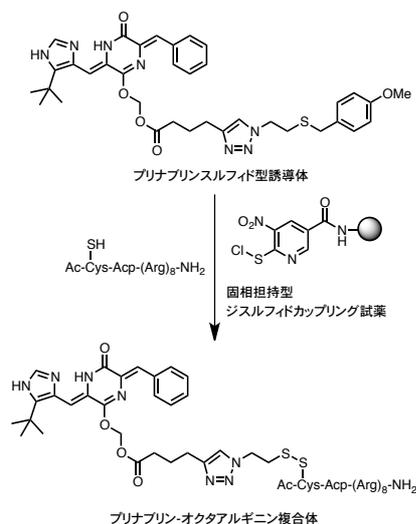


図 2. Plinabulin のオクタアルギニン架橋体の合成

した。また、エステル構造から離れている水溶性官能基の立体化学であってもエステラーゼ加水分解反応に影響を与えることを明らかにした。すなわち、水溶性官能基の構造を変化させることで親化合物の再生に要する時間を制御可能である事を見いだした。本知見は plinabulin のみならずその他高活性誘導体への応用が期待される。

抗がん剤は腫瘍選択的に作用することが望まれており、VDA である plinabulin もその例外ではない。そこで、腫瘍部選択的に集積する分子であるオクタアルギニンに着目し、plinabulin との複合体を合成することで水溶性かつ腫瘍部選択性を有するプロドラッグの獲得をめざした。しかしながら、従来のクリック反応を用いる合成法では物性の大きく異なる plinabulin (難水溶性) とオクタアルギニン (高水溶性) の反応は進行しなかった。そこで、固相担持型ジスルフィドカップリング試薬を応用することで、固相上でのプロドラッグ合成を検討した。その結果、水溶性のみならず、腫瘍部集積性を持つオクタアルギニンとの複合体 (plinabulin-オクタアルギニン複合体) の合成を達成した。今後、腫瘍集積性等の高次評価に付す予定である。

KPU-300 の放射線療法増感剤としての有効性探索では、水溶性プロドラッグへの変換を検討し、少量であるがプロドラッグ体の合成に成功した。また、抗体-薬物架橋体 (ADC) 型の抗体医薬品開発を目指した誘導でも研究進展があった。本結果は、平成 26 年度文部科学省革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業への採択に繋がった。

## (2) ナンセンス変異型遺伝病に対する創薬

### ① 高活性新規誘導体の創製

本目的の達成に向け、リードスルー活性を有する 5-*epi*-negamycin の化学構造を基にした誘導体合成および in vitro リードスルー

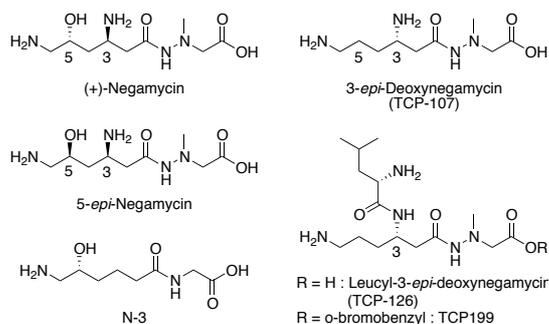


図 3. リードスルー活性を持つ negamycin 誘導体

活性評価を実施した。その結果、5 位水酸基を欠落し、かつ 3 位アミノ基の立体が反転した 3-*epi*-deoxynegamycin (図 3、TCP-107) に強いリードスルー活性を見いだした。また、3 位アミノ基と L-ロイシンがアミド結合した leucyl-3-*epi*-deoxynegamycin (TCP-126) も同等な活性を示すことが判った。これら誘導体は、放線菌由来天然物だが、抗菌活性がないことが既に報告されていた。独自に抗菌試験を実施し、活性がないことを確認した。即ち、我々は生物活性未知の negamycin 天然アナログ 2 種がリードスルー化合物であることを発見した。TCP-107 をリード化合物とする構造活性相関より、高活性な TCP-112 およびその誘導体の創製へと至った。一方、TCP-126 の誘導において、プロドラッグ (TCP-199) がリードスルー活性を持つことも見いだした。この活性はアミノグリコシド系の G418 を凌ぐものであった。高活性化化合物を複数獲得することで、創薬への糸口を確実なものとした。

## ② 効率的な in vitro 評価系の構築

誘導体のリードスルー活性を効率良く測定できる in vitro 評価系 (細胞評価系) の構築に成功した。

## ③ 高次活性評価

N-3 を DMD モデル *mdx* マウスに投与し生物学的評価を実施した。骨格筋におけるジストロフィン発現はわずかであったが、筋組織の崩壊の指標である血中クレアチンキナーゼ (CK) 値を大幅に減少させた。N3 投与群の体重変化は、ほとんど観察されなかった。即ち、N3 は筋保護作用を有し、negamycin より低毒性であることが明らかとなった (*ACS Med. Chem. Lett.*, 3, 118–122 (2012))。一方、in vitro 活性を示した TCP-199 は、個体レベルでもリードスルー活性が確認された。

## (3) SARS 治療薬の創製

SARS コロナウイルスのシステインプロテアーゼ阻害剤の創製研究では、基質タンパク質の切断部位を基に阻害剤合成を進めた。本研究では、トリペプチド型阻害剤 **1** からの構造最適化により、酵素阻害活性 ( $K_i$ ) 値が 6 nM という強力なジペプチド型阻害剤 **3** が得られた。標的分子とのドッキングスタディー

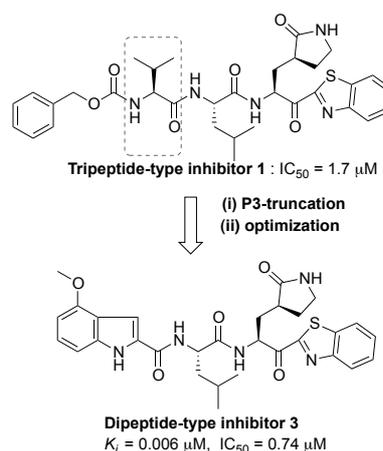


図 4. ジペプチド型阻害剤の創製

から、この化合物の indole 環窒素原子は、プロテアーゼ Glu166 と新たな水素結合を形成することが示唆された。プロテアーゼを強力に阻害する一因と考えられる。2014 年、大阪大学・微研神谷准教授との共同研究が始まり、化合物 **3** は酵素阻害活性のみならず、強い抗 SARS 及び抗 MERS 活性を有することを初めて明らかにした。本阻害剤の開発は、今後近縁ウイルスに対する抗ウイルス薬研究にも重要な知見を与えるものである。

## (4) マイオスタチン捕捉剤の開発

本基盤 B 研究期間中に、筋ジストロフィーなどの筋肉の遺伝性疾患に対する小型ペプチドによる新規治療法開発戦略として、筋肉の増殖抑制因子マイオスタチンのプロペプチド配列から、配列中 24 残基のアミノ酸からなる新規マイオスタチン捕捉ペプチドの発見に成功した。特許出願および論文での報告を終了し、JST の支援による国際出願も行った。当該ペプチドの Ala スキャンによる構造活性相関を進め、さらに同等の活性を有するより小型のペプチドを複数見いだした。24 残基の阻害ペプチドについては、筋ジストロフィー病態モデル *mdx* マウスを用いた筋肉内投与実験で筋量の増強を確認できた。

## (5) 結語

4 年間に渡る本基盤研究によりペプチド性小型分子の創薬研究において複数の有意義な成果を上げることができた。ペプチド性小型分子を基とした難治性疾患治療に新たな可能性を提案することができた。これらの研究は、医薬品候補化合物の創製に向けて今度さらに精力的に進展させたい。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 19 件)

1. Yakushiji, F., Hayashi, Y. 他 4 人, Water-Soluble Prodrug of Antimicrotubule Agent Plinabulin: Effective Strategy with Click Chemistry, *Chem. Eur. J.*, 17, 12587–12590 (2011).
2. Yamazaki, Y., Hayashi, Y. 他 11 人

- Synthesis and structure-activity relationships of benzophenone-bearing diketopiperazine-type anti-microtubule agents, *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 4279-4289 (2012).
3. Yamazaki, Y., Hayashi, Y. 他 20 人, Synthesis and StructureActivity Relationship Study of Antimicrotubule Agents Phenylahistin Derivatives with a Didehydropiperazine-2,5-dione Structure, *J. Med. Chem.*, 55, 1056-1071 (2012).
  4. Taguchi, A., Hayashi, Y. 他 10 人, Negamycin Analogue with Readthrough-Promoting Activity as a Potential Drug Candidate for Duchenne Muscular Dystrophy, *ACS Med. Chem. Lett.*, 3, 118-122 (2012).
  5. Yakushiji, F., Hayashi, Y. 他 4 人, Prodrug Study of Plinabulin using a Click Strategy Focused on the Effects of a Replaceable Water-solubilizing Moiety, *Chem. Pharm. Bull.*, 60, 877-881 (2012).
  6. Honda-Uezono, A., Hayashi, Y., Miura, M. 他 4 人, Unusual expression of red fluorescence at M phase induced by anti-microtubule agents in HeLa cells expressing the fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator (Fucci), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 428, 224-229 (2012).
  7. Hayashi, Y. 他 2 人, Medicinal chemistry and chemical biology of diketopiperazine-type antimicrotubule and vascular disrupting agents, *Chem. Pharm. Bull.* 61, 889-901 (2013).
  8. Thanigaimalai, P., 他 11 人, Hayashi, Y. Development of potent dipeptide-type SARS-CoV 3CL protease inhibitors with novel P3 scaffolds: Design, synthesis, biological evaluation, and docking studies, *Eur. J. Med. Chem.* 68, 372-384 (2013).
  9. Hayashi, Y., Hayashi, Y. 他 9 人, Development of a new benzophenone-diketopiperazine-type potent anti-microtubule agent possessing a 2-pyridine structure, *ACS Med. Chem. Lett.* 5, 1094-1098 (2014).
  10. Takayama, K., Hayashi, Y. 他 11 人, Identification of the minimum peptide from mouse myostatin prodomain for human myostatin inhibition, *J. Med. Chem.* 58, 1544-1549 (2015).
- [学会発表] (計 76 件)
1. Hayashi, Y., Yakushiji, F. 他 4 人, Medicinal chemistry of small peptidic natural products against intractable diseases, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2011年12月2日, 東京(口頭).
  2. Hayashi, Y. Development of a series of diketopiperazine vascular targeting anticancer agents based on microtubule depolymerization activity, 32th European Peptide Symposium, 2012年9月2日, Athens, Greece(口頭).
  3. Hayashi, Y., Peptide therapeutics for the treatment of muscular Diseases, 9thAFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2013年10月15日, 台北, 台湾(口頭).
  4. Hayashi, Y. Medicinal chemistry of peptidic compounds for the treatment of muscular diseases, 10th Australian Peptide Conference, 2013年9月8日, Penang, Malaysia (招待).
  5. Hayashi, Y. Medicinal chemistry of small peptidic natural products against intractable diseases, International Conference on "Chemistry-Frontiers & Challenges", 2014年2月5日, Tamil Nadu, India (招待).
- [図書] (計 3 件)
1. 山崎有理, 林良雄, 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」、260-266、2012
  2. 林良雄, 山本剛史, 小岩井勇児, SARS コロナウイルスプロテアーゼ阻害剤の創薬次世代ペプチド医薬創製、39-48、2014
  3. 田口晃弘, 濱田圭佑, 林良雄, リードスルー機能に着目した遺伝性疾患治療薬の創製研究、日本薬学会 ファルマシア(最新線)、953-957、2014.
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 7 件)
1. Preparation of dehydrophenylahistin analogs for treating vascular proliferation  
発明者: Yamazaki, Yuri; Hayashi, Yoshio  
権利者: Nereus Pharmaceuticals, Inc., USA  
種類: 特許権、国内外の別: 国外  
番号: WO 2011084962 A1 20110714  
出願年月日: 2011年7月14日
  2. リードスルー活性を有する化合物  
発明者および権利者: 林良雄他5名  
種類: 特許権、国内外の別: 国内  
番号: 2011-263404  
出願年月日: 2011年12月1日
  3. リードスルー活性を有する化合物  
発明者および権利者: 林良雄他5名  
種類: 特許権、国内外の別: 国外  
番号: PCT/JP2012/81120  
出願年月日: 2012年11月30日
  4. マイオスタチン阻害ペプチド  
発明者および権利者: 林良雄他8名  
種類: 特許権、国内外の別: 国内  
番号: 2013-17540  
出願年月日: 2013年1月31日
  5. 新規化合物その製造方法及びその用途  
発明者および権利者: 林良雄他3名  
種類: 特許権、国内外の別: 国内  
番号: 特願 2013-209166  
出願年月日: 2013年10月4日
  6. 微小管脱重合剤  
発明者および権利者: 林良雄他4名  
種類: 特許権、国内外の別: 国内  
番号: 特願 2013-159466  
出願年月日: 2013年7月31日
  7. マイオスタチン阻害ペプチド  
発明者および権利者: 林良雄他8名  
種類: 特許権、国内外の別: 国外  
番号: PCT/JP2014/52345  
出願年月日: 2014年1月31日
- [その他]
- ホームページ:  
<http://hinka-toyaku.s2.weblife.me/index.html>
6. 研究組織
    - (1) 研究代表者  
林良雄 (HAYASHI YOSHIO)  
東京薬科大学・薬学部・薬品化学教室・教授  
研究者番号: 10322562
    - (2) 研究分担者 なし
    - (3) 連携研究者 なし