

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23689007

研究課題名(和文)性ホルモン分泌調節における神経ペプチド受容体機能制御の分子基盤の解明

研究課題名(英文) Investigation on the molecular basis of neuropeptide receptors for the regulation of reproductive systems

研究代表者

大石 真也(Oishi, Shinya)

京都大学・薬学研究科(研究院)・講師

研究者番号：80381739

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,000,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳動物のGnRH分泌を制御するキスペプチン類やニューロキニン類の受容体に対する選択的リガンドや特異的プローブの創製を行った。まず、キスペプチン類をもとにした蛍光プローブ及び光親和性プローブ及び蛍光プローブを設計・合成し、これらのプローブがGPR54受容体の検出に利用可能であることを明らかにした。また、NK3受容体アゴニストの構造活性相関研究を行い、ペプチドミメティクス等の利用により生体内で安定な新規選択的リガンドを創製するとともに、生殖中枢の調節に利用可能であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Novel selective ligands and specific molecular probes for kisspeptin receptor (GPR54) and neurokinin receptor were developed. Fluorescent probes and photoaffinity probes for kisspeptin receptor were designed and synthesized. These probes were applicable to the detection of GPR54 in confocal microscopy analysis, flow cytometry and photolabeling experiments. Additionally, novel NK3 receptor agonists with resistance against peptidase-mediated degradation were developed via the structure-activity relationship studies using a number of peptidomimetics.

研究分野：創薬化学

キーワード：性ホルモン キスペプチン GPR54 ニューロキニン 受容体 プローブ

### 1. 研究開始当初の背景

キスペプチン類は、その C 末端に RF アミド構造を有する神経ペプチドの一種である。キスペプチン類は GPR54 を発現する腫瘍の浸潤・転移を抑制すると報告されたが、近年の研究により、キスペプチンは視床下部の性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) ニューロンに作用し、GnRH の分泌調節に関与することが明らかとなった。この作用により、脳下垂体前葉からの黄体ホルモン (LH) や卵胞刺激ホルモン (FSH) の遊離が促されることから、GPR54 リガンドはリユープロレリンに代わるホルモン依存性前立腺癌の治療薬等への応用が期待されている。

研究開始当初までに実施した全長キスペプチン (Kp-54) の低分子化研究では、Kp-54 の C 末端 5 残基の改変ペプチドが内因性キスペプチン類を上回る活性を有する GPR54 アゴニストであることを明らかにした。また、キスペプチン類の受容体選択性の評価により、内因性キスペプチンの最小活性配列である kp-10 が、2 つの神経ペプチド受容体 (NPFFR1、NPFFR2) を活性化することを見出していた。

### 2. 研究の目的

哺乳動物の 2 つの異なる性ホルモン分泌様式への寄与を精査するべく、キスペプチン類をはじめとする内因性ペプチドリガンドの受容体選択性や視床下部-下垂体系におけるキスペプチン受容体分布との関連を明らかにする。このため、GPR54 とその関連受容体の新規選択的リガンドおよび受容体特異的分子プローブの開発を行う。また、本研究により創製するリガンドや分子プローブと各種受容体発現細胞株を、各受容体の活性化様式や受容体局在をはじめとする生体機能調節のメカニズム解析に活用する。

### 3. 研究の方法

**ペプチド合成:** 各ペプチドは、Fmoc 固相合成法の一般的なプロトコールにより Rink アミド樹脂上で保護ペプチドを構築後、必要に応じて N 末端の修飾を施した。得られた保護ペプチド樹脂を強酸性条件における脱保護反応と樹脂からの切り出しに付した後、HPLC で精製し、質量分析により同定した。

**光親和性プローブを用いた GPR54 の検出:** 24 穴プレートに GPR54 発現 HEK293 細胞を分注し、一晚静置した。PBS で洗浄した後、プローブ溶液を加え、室温で 1 時間静置した。続いて 300 nm 以下の紫外線をカットした光を 30 秒間照射後、versene 処理により細胞を回収した。細胞を洗浄後、界面活性剤溶液を加えて 4 °C で 30 分間攪拌した後、遠心沈降した。得られた上清を用いて SDS-PAGE を行った後、分離したタンパク質を PVDF 膜に転写した。ブロッキング後、Sav-HRP と反応、もしくは一次抗体と二次抗体で反応させ、化学発光法により目的のタンパク質を検出し

た。

**NK3 受容体結合阻害活性の評価:** NK3 受容体を強制発現した Flp-In CHO 細胞より調製した受容体膜画分を用い、放射標識 NKB の受容体結合阻害活性を評価した。まず、細胞膜画分溶液に、( $^{125}$ I)His<sup>3</sup>, MePhe<sup>7</sup>-NKB を加えて室温で 1 時間混合した。サンプルを GF/B フィルターに通した後、フィルターを洗浄後、十分に乾燥させ、MicroScint O を加えてフィルター上の放射能を測定した。

**NK3 受容体アゴニスト活性の評価:** NK3 受容体を強制発現した Flp-In CHO 細胞のリガンド刺激時における細胞内カルシウム濃度変化を定量した。まず、NK3 受容体発現 CHO 細胞を  $4 \times 10^5$  cells/well となるように 96 穴プレートに播種した。37°C で一晚培養後、カルシウム指示薬を添加してさらに 1 時間培養した。続いて、5 倍濃縮で調製したペプチド溶液を滴下し、細胞内カルシウム濃度の経時変化を FlexStation により 60 秒間観察した。

**血清及び視床下部抽出液中における安定性評価:** 各動物血清もしくは抽出液にペプチド溶液を加えて混合し、37°C で静置した。一定時間毎に採取した評価液に対し、氷冷下で MeCN を加えてタンパク質画分を沈殿させ、得られた上清を HPLC にて解析した。

### 4. 研究成果

#### [ GPR54 光親和性プローブの創製と応用 ]

全長キスペプチンへの光反応性官能基の導入は、受容体への結合に関与する C 末端側の連続する 8 残基と、それより上流の一定間隔をとった 8 残基の計 16 箇所のそれぞれについて行った。配列中の 1 残基をシステイン (Cys) に置換し、全長キスペプチンの N 末端をピオチン標識した誘導体を固相合成した後、最終脱保護反応により得られたペプチド上の Cys のチオール基に光反応性官能基導入試薬を作用させることで、目的の各プローブを合成した。

得られたプローブについて、GPR54 発現細胞上の受容体の光標識実験を行った。このうち、Pro30 から C 末端側 (Pro30, Leu35, Lys40, Tyr45, Asn46, Trp47) を修飾したプローブにより GPR54 の標識が検出された。この結果から、Pro30 から C 末端側を修飾したプローブの光反応性官能基が受容体との共有結合形成可能な適切な距離に位置することが示唆された。このうち Pro30, Leu35, Lys40 はキスペプチンの活性発現最少配列の上流に位置するアミノ酸残基であり、この部位も副次的に受容体との相互作用に関与していることが示唆された。

次に、前述の全長キスペプチンの光親和性プローブの情報をもとに、Kp-14 をベースとした 3 種類のプローブを作成した。このうち、Trp47 に相当するアミノ酸に光反応性官能基を導入したプローブが、光標識実験において優れた GPR54 標識特性を示した。

[ GPR54 蛍光プローブの創製と応用 ]

中枢におけるキスペプチン類の受容体局在を明らかにすることを目指して、ラット由来のキスペプチン類をもとにした蛍光プローブの設計・合成を行った。ラット全長キスペプチンもしくは Kp-14 の N 末端に各種蛍光色素を配置したプローブを Fmoc 固相合成法により合成した。得られたプローブの生物活性を評価したところ、すべてのプローブが非標識のキスペプチンと同等の強力な GPR54 結合活性とアゴニスト活性を示した (表 1)。

表 1 : キスペプチン受容体プローブの GPR54 受容体に対する生物活性

Probe	Fluorophore	Linker	Sequence	IC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> (pM)
Kp-52	-	-	-	4.4	23
Kp-14	-	-	-	1.5	12
<b>1a<sup>a</sup></b>	TMR	-	Kp-52	3.4	46
<b>1b<sup>a</sup></b>	TMR	-	Kp-52	4.1	49
<b>1c<sup>b</sup></b>	RG	-	Kp-52	5.0	-
<b>1d<sup>a</sup></b>	TMR	-	Kp-14	3.2	36
<b>1e<sup>a</sup></b>	TMR	-	Kp-14	5.4	45
<b>1f<sup>a</sup></b>	TMR	(PEG) <sub>2</sub>	Kp-14	4.9	60
<b>1g<sup>a</sup></b>	TMR	(PEG) <sub>2</sub>	Kp-14	7.4	57
<b>1h<sup>b</sup></b>	RG	-	Kp-14	3.1	-

<sup>a</sup> Single fluorophore-regioisomer. <sup>b</sup> Mixture of fluorophore-regioisomers.

これらのプローブのうち **1b,c,e,h** を GPR54 の検出に利用した。GPR54 発現細胞をプローブで処理した後、細胞を共焦点顕微鏡で観察したところ、細胞内での蛍光シグナルが認められ、受容体の内在化に伴ってプローブが細胞内に移行していることが示唆された。また、プローブ **1c,h** をフローサイトメトリー解析に利用したところ、GPR54 発現細胞においてのみ蛍光シグナルが検出され、プローブが特異的に GPR54 の検出に利用できることを明らかにした。

[ NK3 受容体アゴニストの構造活性相関研究 ]

近年、NK3 受容体は、GnRH のパルス状分泌の正の調節に関与することが報告され、キスペプチン類とともに生殖生理の調節を可能にする薬剤の標的として注目されている。優れた薬物動態特性を有する選択的 NK3 受容体リガンドの創製を目指して、ニューロキニン B 誘導体の構造活性相関研究を実施した (表 2)。

表 2 : ニューロキニン B と NK3 受容体選択的リガンドの配列

Peptide	Sequence
neurokinin B (NKB)	H-Asp-Met-His- -Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH <sub>2</sub>
[MePhe <sup>7</sup> ]-NKB	H-Asp-Met-His- -Asp-Phe-Phe-MePhe-Gly-Leu-Met-NH <sub>2</sub>
Senktide	succinyl-Asp-Phe-MePhe-Gly-Leu-Met-NH <sub>2</sub>

まず、NK3 受容体選択的アゴニスト senktide の MePhe を各種 N-メチルアミノ酸に変換した誘導体を設計・合成した。このうち、MeTyr に変換した誘導体が senktide よりもやや高い受容体結合親和性を示した。また、

senktide の N 末端側に位置するアスパラギン酸 (Asp) とスクシニル基による 2 つの負電荷を有する官能基の構造最適化について検討した。[MePhe<sup>7</sup>]-NKB の 4 残基目に位置する Asp に着目し、senktide の相当する位置に各種酸性アミノ酸を配置した誘導体を設計した。Senktide のスクシニル基の代わりにオキサリル基を配置した各種誘導体は、いずれも senktide よりも強力な NK3 受容体に対する生物活性を示した (表 3)。

表 3 : Senktide 誘導体の構造活性相関

Peptide	R-Xaa-Phe-MePhe-Gly-Leu-Met-NH <sub>2</sub>			
	R	Xaa	IC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> (pM)
senktide	succinyl	L-Asp	43	63
<b>2a</b>	succinyl	D-Asp	16	29
<b>2b</b>	succinyl	L-Glu	6.1	30
<b>2c</b>	succinyl	D-Glu	24	84
<b>2d</b>	succinyl	L-Aad	9.9	19
<b>2e</b>	oxalyl	L-Asp	3.6	83
<b>2f</b>	oxalyl	D-Asp	3.5	22
<b>2g</b>	oxalyl	L-Glu	0.43	9.1
<b>2h</b>	oxalyl	D-Glu	0.51	14
<b>2i</b>	oxalyl	L-Aad	1.4	7.4

高活性誘導体 **2g-i** について、各種動物由来の NK3 受容体に対するアゴニスト活性を評価した (表 4)。これらの誘導体は、ヒト NK3 受容体に対する活性と同様の構造活性相関を示した。ウシ NK3 受容体に対してはやや低い活性値を示したが、受容体発現量もしくは受容体の特性によりリガンドの受容体への結合親和性が低いことが原因であると推察された。また、共同研究により、ヤギへのペプチド **2h** の投与による GnRH ニューロンの刺激効果を評価した。ペプチド **2h** は、静脈内投与後速やかにニューロンの発火活動を誘起し、その効果は senktide と同等であった。

表 4 : 高活性誘導体の各種動物由来の NK3 受容体に対する生物活性

Peptide	EC <sub>50</sub> (pM)			
	human	rat	goat	cattle
senktide	63	23	19	610
<b>2g</b>	9.1	13	12	169
<b>2h</b>	14	9.9	9.4	152
<b>2i</b>	7.4	7.2	9.3	150

続いて、スクシニル基・オキサリル基に代わる N 末端の修飾基を探索する目的で、各種生物学的な等価性が想定される官能基に変換した誘導体を設計した。いずれも強力な NK3 受容体への生物活性を維持したが、特にメトキシオキソアセチル基 **3d** およびアミノスルホニル基 **3f** を有する誘導体が優れた NK3 受容体アゴニスト活性を示した (表 5)。

[ 生体内で安定な NK3 受容体アゴニストの創製 ]

生体内で安定なペプチドの創製を目指して、既存の NK3 受容体アゴニストの分解特性を評価した。まず、[MePhe<sup>7</sup>]-NKB のラット血清中およびブタ視床下部抽出液中での安定性について評価した。[MePhe<sup>7</sup>]-NKB は、

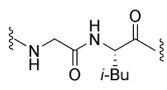
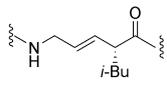
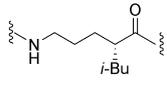
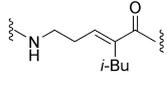
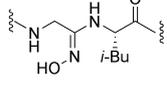
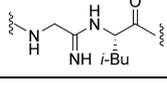
表5 : Senktide の N 末端の構造最適化

R-Asp-Phe-MePhe-Gly-Leu-Met-NH <sub>2</sub>			
Peptide	R	IC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> (pM)
senktide	-CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	29	3.4
3a	-CONH <sub>2</sub>	39	13
3b	-CO-NH(OH)	10	43
3c	-CO-NHNH <sub>2</sub>	34	6.0
3d	-CO-CO <sub>2</sub> Me	4.1	2.9
3e	-CO-CONH <sub>2</sub>	7.9	11
3f	-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	5.6	2.5
3g	-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	19	6.5

ラット血清中において N 末端側より分解を受け、N 末端側の 5 残基までが切断を受けたペプチドが得られた。また、長時間の処理により、C 末端側の Gly と Leu の間のペプチド結合が切断されることも判明した。同様に、[MePhe<sup>7</sup>]-NKB は、ブタ視床下部抽出液中においてラット血清中とよく似た分解プロファイルを示した。

Senktide は、各種動物の血清中及びブタ視床下部抽出液中で安定であった。一方、中枢における NKB の分解酵素として報告されているエンドペプチダーゼ（ネプリライシン）存在下での安定性を評価したところ、senktide の Gly と Leu の間のペプチド結合が分解を受け、不活性なペプチドに変換されることが判明した。この分解特性をもとに、Gly-Leu ジペプチド部位に生物学的等価体を導入した複数のペプチドミメティクスを設計した。NK3 受容体に対する活性を評価したところ、ペプチド **4a** が senktide とほぼ同等の生物活性を示した（表 6）。

表 6 : 生体内で安定な NK3 受容体アゴニストの創製

succinyl-Asp-Phe-MePhe-Gly <sup>ψ</sup> Leu-Met-NH <sub>2</sub>			
Peptide	Gly <sup>ψ</sup> Leu	IC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (nM)
senktide		0.056	0.011
4a		0.056	0.016
4b		19	0.92
4c		13	1.9
4d		1.1	0.37
4e		0.36	0.10

ペプチド **4a** は、ヒト以外の動物種由来の NK3 受容体に対しても強力なアゴニスト活性を示した。また、ネプリライシンによる分解を受けず、血清中でも長時間にわたり安定に存在することを確認した。さらに、ペプチ

ド **4a** は、ヤギへの静脈内投与後の GnRH ニューロンの刺激作用の持続性が senktide に比べて優れており、ペプチドミメティクスの導入による安定性の向上や脂溶性の向上により、血中滞留性が改善したことが示唆された。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18 件)

Inoue N, Tomikawa J, Sasaki Y, Uchida A, Oishi S, Fujii N, Uenoyama Y, Yamamoto N, Maeda K, Tsukamura H. Identification of suncus kisspeptin and induction of ovulation by peripheral kisspeptin administration in the musk shrew (*Suncus murinus*) reflex ovulatory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108(42) 17527-17532 (2011)  
doi: 10.1073/pnas.1113035108

Navenot JM, Evans B, Oishi S, Setsuda S, Fujii N, Peiper SC. The metastasis suppressor KISS1 lacks antimetastatic activity in the C8161.9 xenograft model of melanoma. *Melanoma Res.* 22(2) 140-150 (2012)  
doi: 10.1097/CMR.0b013e328350fa07

Misu R, Noguchi T, Ohno H, Oishi S, Fujii N. Structure-activity relationship study of tachykinin peptides for the development of novel neurokinin-3 receptor selective agonists. *Bioorg. Med. Chem.* 21, 2413-2417 (2013)  
doi: 10.1016/j.bmc.2013.01.036

Misu R, Oishi S, Setsuda S, Noguchi T, Ohno H, Evans B, Peiper SC, Fujii N. Characterization of the receptor binding residues of kisspeptins by positional scanning using peptide photoaffinity probes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23, 2628-2631 (2013)  
doi: 10.1016/j.bmcl.2013.02.098

Nakahara T, Uenoyama Y, Iwase A, Oishi S, Nakamura S, Minabe S, Watanabe Y, Deura C, Noguchi T, Fujii N, Kikkawa F, Maeda KI, Tsukamura H. Chronic peripheral administration of κ-opioid receptor antagonist advances puberty onset associated with acceleration of pulsatile luteinizing hormone secretion in female rats. *J. Reprod. Dev.* 59(5) 479-484 (2013)  
doi: 10.1262/jrd.2013-046

Naniwa Y, Nakatsukasa K, Setsuda S, Oishi S, Fujii N, Matsuda F, Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda KI, Ohkura S. Effects of full-length kisspeptin administration on follicular development in Japanese black beef cows. *J. Reprod. Dev.* 59(6) 588-594 (2013)  
doi: 10.1262/jrd.2013-064

Kaneda M, Misu R, Ohno H, Hirasawa A, Ieda N, Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda K, Oishi S, Fujii N. Design and synthesis of

fluorescent probes for GPR54. *Bioorg. Med. Chem.* 22(13) 3325-3330 (2014)  
doi: 10.1016/j.bmc.2014.04.052

Misu R, Oishi S, Yamada A, Yamamura T, Matsuda F, Yamamoto K, Noguchi T, Ohno H, Okamura H, Ohkura A, Fujii N. Development of novel neurokinin 3 receptor (NK3R) selective agonists with resistance to proteolytic degradation. *J. Med. Chem.* 57(20) 8646-8651 (2014)  
doi: 10.1021/jm500771w

Misu R, Yamamoto K, Yamada A, Noguchi T, Ohno H, Yamamura T, Okamura H, Matsuda F, Ohkura S, Oishi S, Fujii N. Structure-activity relationship study on senktide for development of novel potent neurokinin-3 receptor selective agonists. *MedChemComm*, 6(3) 469-476 (2015)  
doi: 10.1039/c4md00514g

他 9 件

[学会発表] (計 3 1 件)

三須良介、大石真也、富田健嗣、説田章平、増田亮、大野浩章、難波陽介、家田菜穂子、井上直子、大蔵聡、上野山賀久、東村博子、前多敬一郎、平澤明、辻本豪三、藤井信孝「GPR54 リガンドによる NPFF 受容体の活性化」第 6 回日本ケミカルバイオロジー学会年会 [2011 年 5 月 東京工業大学大岡山キャンパス (東京都目黒区)]

山田愛、三須良介、大石真也、大野浩章、松田二子、大蔵聡、藤井信孝「NK3 受容体リガンドの安定性評価と新規選択的アゴニストの創製」第 62 回日本薬学会近畿支部大会 [2012 年 10 月 武庫川女子大学 (兵庫県西宮市)]

Misu R, Oishi S, Noguchi T, Yamada A, Ohno H, Yamamura T, Okamura H, Matsuda F, Ohkura S, Fujii N. 「Structure-activity relationship study of tachykinin peptides for development of novel neurokinin-3 receptor agonists」2nd World Conference on Kisspeptin Signaling in the Brain [2012 年 11 月 東京大学 (東京都文京区)]

Noguchi T, Oishi S, Misu M, Ohno H, Yamamura T, Okamura H, Fujii N. 「Structure-activity relationship study of neurokinin-3 receptor agonists」第 49 回ペプチド討論会 [2012 年 11 月 鹿児島県民交流センター (鹿児島市)]

三須良介、大石真也、説田章平、野口太朗、金田雅仁、大野浩章、藤井信孝「光アフィニティープローブを利用したキスペプチン類の受容体結合残基の同定」第 8 回日本ケミカルバイオロジー学会年会 [2013 年 6 月 東京医科歯科大学 (東京都文京区)]

Misu R, Oishi S, Noguchi T, Yamada A, Ohno H, Matsuda F, Ohkura S, Fujii N. 「Structure-activity relationship study of tachykinin peptides for development of novel neurokinin-3 receptor selective agonists」23rd American Peptide Symposium [2013 年 6 月 ヒルトンワイコロアホテル (米国 コナ市)]

Oishi S, Setsuda S, Misu R, Noguchi T, Kaneda M, Ohno H, Evans B, Navenot JM, Peiper SC, Fujii N. 「Development of photoaffinity probes for characterization of the receptor binding residues in kisspeptins」23rd American Peptide Symposium [2013 年 6 月 ヒルトンワイコロアホテル (米国 コナ市)]

Kaneda M, Misu R, Oishi S, Ohno H, Fujii N. 「Synthesis and functional characterization of fluorescent probes for GPR54」2nd Annual Conference ICBS2013 [2013 年 10 月 京都大学芝蘭会館 (京都市)]

Misu R, Oishi S, Setsuda S, Noguchi T, Kaneda M, Ohno H, Evans B, Navenot JM, Peiper SC, Fujii N. 「Characterization of the receptor binding residues of kisspeptins by using photoaffinity probes for」2nd Annual Conference ICBS2013 [2013 年 10 月 京都大学芝蘭会館 (京都市)]

Kaneda M, Misu R, Oishi S, Ohno H, Fujii N. 「Design and synthesis of fluorescent probes for GPR54」4th Asia-Pacific International Peptide Symposium [2013 年 11 月 ホテル阪急エクスパーク (大阪府吹田市)]

Misu R, Oishi S, Noguchi T, Yamada A, Ohno H, Matsuda F, Ohkura S, Fujii N. 「Evaluation of biological stability of neurokinin-3 receptor agonists for the development of novel biostable analogs」4th Asia-Pacific International Peptide Symposium [2013 年 11 月 ホテル阪急エクスパーク (大阪府吹田市)]

金田雅仁、大石真也、三須良介、大野浩章、藤井信孝「キスペプチン受容体に対する蛍光プローブの創製研究」日本薬学会第 134 年会 [2014 年 3 月 熊本大学 (熊本市)]

山本昂輝、三須良介、野口太朗、大野浩章、大石真也、山村崇、岡村裕昭、藤井信孝「ニューロキニン-3 受容体アゴニストの構造活性相関研究」第 11 回 GPCR 研究会 [2014 年 5 月 日本科学未来館 (東京都江東区)]

三須良介、大石真也、山田愛、山本昂輝、野口太朗、大野浩章、山村崇、岡村裕昭、松田二子、大蔵聡、藤井信孝「NK3 受容体アゴニストの生体内安定性評価と新規誘導体の創製」第 11 回 GPCR 研究会 [2014 年 5 月 日本科学未来館 (東京都江東区)]

山本昂輝、大石真也、三須良介、野口太朗、大野浩章、山村崇、岡村裕昭、藤井信孝「新規ニューロキニン-3 受容体アゴニストの創

製研究」日本ケミカルバイオロジー学会第9回年会[2014年6月 大阪大学(大阪府豊中市)]

三須良介、大石真也、山田愛、山本昂輝、野口太郎、大野浩章、山村崇、岡村裕昭、松田二子、大蔵聡、藤井信孝「ペプチダーゼ耐性を有する新規 NK3 受容体アゴニストの創製研究」日本ケミカルバイオロジー学会第9回年会[2014年6月 大阪大学(大阪府豊中市)]

山本昂輝、大石真也、三須良介、野口太郎、大野浩章、山村崇、岡村裕昭、藤井信孝「新規ニューロキニン-3 受容体アゴニストの創製研究」創薬懇話会 2014 [2014年7月 ぎふ長良川温泉ホテルパーク(岐阜市)]

Yamamoto K, Oishi S, Misu R, Noguchi T, Ohno H, Yamamura T, Okamura H, Fujii N. 「Optimization of neurokinin-3 receptor (NK3R)-selective agonists」第51回ペプチド討論会[2014年10月 徳島大学(徳島市)]

Misu R, Oishi S, Yamada A, Yamamoto K, Noguchi T, Ohno H, Yamamura T, Okamura H, Matsuda F, Ohkura S, Fujii N. 「Development of novel neurokinin-3 receptor selective agonists with resistance against proteolytic degradation」第51回ペプチド討論会[2014年10月 徳島大学(徳島市)]

山本昂輝、大石真也、三須良介、野口太郎、大野浩章、山村崇、岡村裕昭、藤井信孝「新規ニューロキニン-3 受容体アゴニストの創製と繁殖中枢制御への応用」日本薬学会第135年会[2015年3月 兵庫医療大学(熊本市)]

他 1 1 件

[産業財産権]

出願状況(計4件)

名称:新規 NK3 受容体アゴニスト  
発明者:藤井信孝、大野浩章、大石真也、野口太郎、三須良介、岡村裕昭、山村崇  
権利者:国立大学法人京都大学、独立行政法人農業生物資源研究所

種類:特許

番号:特願 2012-231902

出願年月日:2012年10月19日

国内外の別:国内

番号:PCT/JP2013/078278

出願年月日:2013年10月18日

国内外の別:国外

名称:新規 NK3 受容体アゴニスト  
発明者:藤井信孝、大野浩章、大石真也、三須良介、山田愛、山本昂輝、岡村裕昭、山村崇  
権利者:国立大学法人京都大学、独立行政法人農業生物資源研究所

種類:特許

番号:特願 2013-253534

出願年月日:2013年12月6日

国内外の別:国内

番号:PCT/JP2014/082217

出願年月日:2014年12月5日

国内外の別:国外

取得状況(計4件)

名称:GPR54 アゴニスト活性を有する化合物  
発明者:藤井信孝、大石真也、富田健嗣、新居田歩

権利者:国立大学法人京都大学、武田薬品工業株式会社

種類:特許

番号:5279021(国内特許)

出願年月日:2006年4月26日

取得年月日:2013年5月31日

国内外の別:国内

番号:8,183,212(米国特許)

出願年月日:2006年10月24日

取得年月日:2012年5月22日

国内外の別:国外

名称:メタスチン誘導体およびその用途

発明者:藤井信孝、大石真也、富田健嗣

権利者:国立大学法人京都大学、武田薬品工業株式会社

種類:特許

番号:5700641(国内特許)

出願年月日:2008年4月30日

取得年月日:2015年2月27日

国内外の別:国内

番号:8,592,379(米国特許)

出願年月日:2009年4月28日

取得年月日:2013年11月26日

国内外の別:国外

[その他]

所属研究室ホームページ

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/seizo/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大石 真也(OISHI, Shinya)

京都大学・大学院薬学研究科・講師

研究者番号:80381739