

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：34506

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460163

研究課題名(和文) アルツハイマー病克服を目指したアミロイド凝集およびBACE1の阻害剤開発

研究課題名(英文) Design of inhibitors of amyloid beta aggregation and BACE1 for conquering Alzheimer's disease

研究代表者

浜田 芳男 (HAMADA, Yoshio)

甲南大学・フロンティアサイエンス研究科・特別研究員

研究者番号：70424968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：日本は急速に高齢化社会に移行しており、アルツハイマー病(AD)患者の増加は国家の基盤を揺るがす社会問題となっている。アルツハイマー病を克服するため、アミロイドの凝集およびBACE1の阻害剤を設計した。チアジアゾール骨格を有するBACE1阻害剤は膜透過性が向上しており、医薬候補化合物として有望である。凝集阻害剤は特定のA β コンホマーを認識するため、アルツハイマー病の病理解析のツールとして有用である。

研究成果の概要(英文)：The increase of dementia patients is a big issue for Japan as it faces a rapidly aging society. To conquer Alzheimer's disease, this research aimed the development of inhibitors of amyloid beta aggregation and BACE1. We designed and synthesized a series of small-sized BACE1 inhibitors with a thiadiazole moiety. These compounds with improved membrane permeability appear to have promise as drug candidates. And we synthesized aggregation inhibitors. These aggregation inhibitors could recognize a specific A β conformer, and are expected to use as a research tool for pathogenic mechanism analysis.

研究分野：創薬化学

キーワード：アルツハイマー病 BACE1 -セクレターゼ アミロイド 凝集阻害剤

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) は初老期以降に発症し、大脳に神経原線維変化 (Neurofibrillary Tangle: NFT) と老人斑を特徴とする神経変性疾患で、ドイツの精神科医 Alois Alzheimer が最初の症例を報告してから 100 年以上経つが、いまだに根本的治療薬は存在しない。AD 発症の原因物質はアミロイド β ペプチド ($A\beta$) であると考えられており、 $A\beta$ はその前駆体 APP (amyloid β precursor protein) から 2 種類のプロセシング酵素、 β -secretase (BACE1: β -site APPcleaving enzyme) および γ -secretase により産生される。 $A\beta$ はアミノ酸残基 40 個からなる $A\beta_{1-40}$ とアミノ酸残基 42 個からなる $A\beta_{1-42}$ が存在し、 $A\beta_{1-42}$ はより高い凝集性・神経毒性を示すため、AD の発症メカニズムにおいて重要な役割があると考えられるが、その高い凝集性のため取り扱いが困難であり、オリゴマーで神経毒性があるとされる $A\beta$ 、特に $A\beta_{1-42}$ の凝集過程を調べることが難しい。以前、本研究代表者らが報告した O-N 分子内アシル基転位に基づいたプロドラッグ研究 (Y. Hamada *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 4155-4167, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2727-2730, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 159-170) を応用して、本研究代表者らは光の刺激で $A\beta$ を産生する”クリックペプチド”を開発している。(図 1) これは、光の刺激により生理的条件下で瞬時に $A\beta$ ペプチドのモノマーを発生させるもので、これを用いた AD の発症メカニズム研究への応用が期待されている。

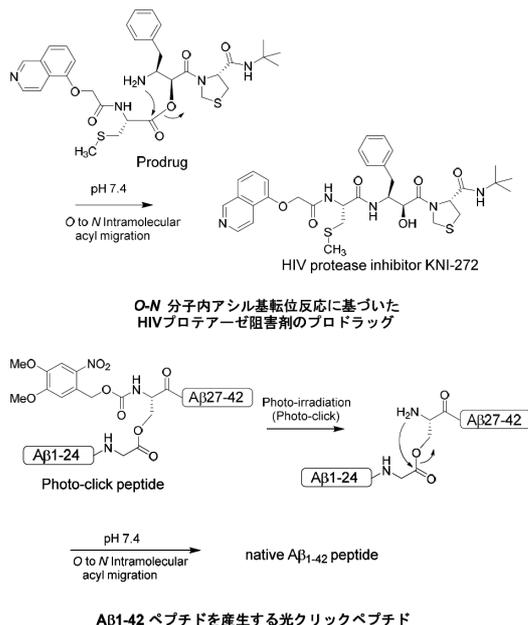


図 1. プロドラッグとクリックペプチド

一方、BACE1 のノックアウトマウスでは $A\beta$ 産生がほとんどなく、脳にも異常が認められなかったことが報告されており BACE1 阻害剤は副作用が少なく、 $A\beta$ 産生を抑制で

きると考えられ、根本的 AD 治療薬のターゲットとして最も有望であると思われる。本研究代表者は、すでに低分子で強力な BACE1 阻害剤 KMI-1303 などを開発しているが、治療薬として考えた場合、脳血液関門の透過性など克服すべき問題点がいくつかある。そこで、酵素の活性中心に結合した阻害剤のコンホメーションを固定化する設計手法を使って、さらに低分子で drug-like な阻害剤を設計している。 $A\beta$ 凝集阻害剤においても阻害活性は弱いが、いくつかの新規化合物を *in-silico* design より創製しており、これらの阻害剤は医薬開発のリード化合物としてのみならず、AD 発症メカニズム研究用ツールとして期待される。

2. 研究の目的

日本は急速に高齢化社会に移行しており、アルツハイマー病患者の増加は国家の基盤を揺るがす社会問題となっている。本研究はアルツハイマー病克服を目指し、発症の原因物質であると考えられている $A\beta$ 凝集および $A\beta$ の産生に關与する BACE1 の阻害剤を開発することを目的とする。

(1) $A\beta$ の凝集阻害剤の開発

Curcumin など天然物由来の阻害剤が知られているが、それらの化合物と $A\beta$ との結合部位が不明であることが多く、 $A\beta$ のアミノ酸配列を基に開発された凝集阻害剤も $A\beta$ のどの分子種に結合するか不明である。本研究代表者が設計した凝集阻害剤は特定の $A\beta$ オリゴマーと結合するように設計しており、治療薬としてのみならず発症メカニズム解明のツールとして有用であると考えられる。本研究代表者らはすでに特定の $A\beta$ の立体構造を認識する凝集阻害剤を報告しているが、さらに実用的な阻害剤を開発する。

(2) BACE1 阻害剤の設計

本研究代表者はすでに強力な BACE1 阻害剤を開発し、骨格が異なる 4 種の化合物を研究用試薬として和光純薬工業株式会社から発売している。また プロドラッグ研究を応用したクリックペプチドを研究用ツールとして創製しており、分子イメージングに用いることのできる BACE1 阻害剤をポジトロン放出核種で標識した PET プローブの合成にも成功している。(理化学研究所との共同研究) 我々の BACE1 阻害剤はすでに AIDS 治療薬として臨床で使用されている HIV プロテアーゼ阻害剤よりも分子サイズが小さく、血液脳関門の透過性に優れた阻害剤を開発できれば治療薬の候補化合物として現実味を帯びてくる。そのため、血液脳関門を透過しうる阻害剤を設計する。また、これらの阻害剤は PET イメージングにより BACE1 や $A\beta$ の脳内局在が調べられることから、アルツハイマー病病理の理解に役立つ。これらをアルツハイマー病発症メカニズム解明に有用なケミカルバイオロジー研究用のツールとして提供するとともに病理解析を行い、こ

これらの成果を創薬研究にフィードバックさせ効率的な創薬研究を行なう。このようにアルツハイマー病の克服のため、発症メカニズム解明に有用なケミカルバイオロジー研究のための研究用ツールの開発から *in-silico* 創薬における新規方法論の開拓まで、アルツハイマー病の根本的治療薬創製を目指し統合的かつ先駆的な研究を行う。本研究で得られる技術や知見は他のアミロイド疾患研究のみならず、蛋白質工学や分子認識に基づいた阻害剤開発など創薬研究全般に応用できると期待される。

3. 研究の方法

本研究代表者がすでに見出している BACE1 および A β 凝集の阻害剤をリードとして、高活性かつ drug-like な化合物を設計する。さらに、新規骨格を有する阻害剤を設計するため、*in-silico* 創薬における方法論を導入する。開発した阻害剤は、AD の発症メカニズム解析のための研究用ツールとして提供する。また実用的な医薬を開発するため、阻害剤のプロドラッグ化や DDS の検討、さらに本研究代表者は現在までに膨大な阻害剤ライブラリーを構築しており、それらのスクリーニングにより実用的な医薬候補化合物を探索するなど多方面から可能性を探る。また、阻害剤はアルツハイマー病発症メカニズムの研究用ツールとして有用であると思われる、研究用試薬として提供する。

(1) A β 凝集阻害剤の設計

すでに見出している凝集阻害剤をリードとして、より阻害活性の強い化合物を探索かつ低分子化を試みる。得られた阻害剤はクリックペプチドを用いたアッセイ系で評価する。クリックペプチドは任意の時間にモノマーの A β ペプチドを発生させることができ、正確に凝集の阻害過程を評価することができる。

(2) 低分子化 BACE1 阻害剤の設計

阻害剤と BACE1 の S₂ サイト、特に Arg235 との相互作用に着目して設計を進める。Arg235 は、フラップの外にあって BACE1 と阻害剤との結合に重要な役割を持っていると考えられる。まず、Arg235 が阻害剤/基質との結合にどのように関わっているかを計算化学的に調べる。そのことにより、阻害剤設計のみならず、膜上の糖蛋白質である BACE1 の基質に対する切断機構の解明にもつながると期待される。Pastorino らは A β の前駆体である一回膜貫通蛋白質 APP の Thr668 の側鎖がリン酸化されることにより、その隣の Pro669 とのアミド結合が *cis* に異性化し、その結果 APP の構造変化が起こり、それが引き金となり BACE1 が APP を切断していることを示した。(文献: L. Pastorino *et al. Nature*, 2006, 440, 528-534) このような Thr/Ser-Pro モチーフはタウ蛋白質にも複数存在しており、リン酸化過程がアルツハイマー発症の初期に重要な役割を果たしている

可能性がある。また、APP と複合体を形成する蛋白質もいくつか知られており、それらが APP の切断を調節している可能性があり、BACE1 による APP の切断機構の解明は、アルツハイマー病の発症メカニズムの本質に迫るものであると考えられる。報告されている BACE1-阻害剤複合体の X 線結晶構造を調べてみると Arg235 のグアニジン平面と阻害剤の P₂ 部位との距離が、阻害剤の大きさに係わらずほとんど同じ (3 Å) であることから、本研究代表者は仮説として次のことを考えた。1) Arg235 のグアニジン平面は BACE1 の活性中心へ阻害剤の P₂ 部位を押し込むことにより、阻害剤を固定している。2) Arg235 のグアニジン基の π 軌道と阻害剤の P₂ 部位は、スタッキングや σ - π 相互作用のようなごく弱い量子化学的相互作用により、阻害剤は活性中心に効率的に固定化される。このような相互作用は酵素のターン・オーバーを不活性化する。3) 家族性アルツハイマー病患者に見られる P₂ 部位の Lys が Asn に置換した変異型 APP では、Arg235 と強い水素結合による相互作用をすると考えられるが、このような強い相互作用は *k_{cat}* を活性化するため、BACE1 による高い触媒効率を示すが、阻害剤においてはこのような相互作用は好ましくない。このようなことから本研究代表者は Arg235 側鎖のグアニジン π 軌道と弱い相互作用しうるハロゲン原子を P₂ 部位に導入した阻害剤を設計した。電子密度の高いハロゲンは電子密度の低いグアニジン π 軌道と相互作用できると考えた。このように設計した低分子阻害剤 KMI-1303 は強力な阻害活性を示した。(図 2)

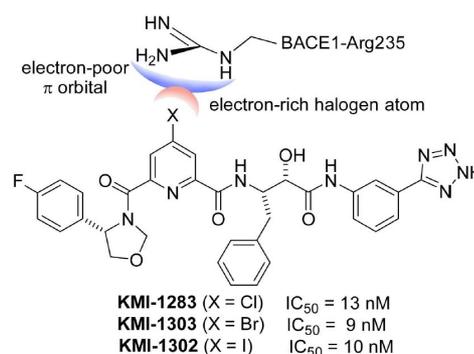


図 2 . P₂ 部位にハロゲンを有する BACE1 阻害剤

このように Arg235 との相互作用は基質の切断および BACE1 阻害剤の阻害メカニズムにおいて重要であり、計算化学的に触媒/阻害メカニズムを明らかにし、さらに低分子化、脳血液関門透過性を考慮した阻害剤の設計を進める。

4. 研究成果

(1) A β 凝集阻害剤の設計

A β のオリゴマー形成に重要な部位である

とされている KLVFFA の配列を持つペプチドは $A\beta$ 凝集阻害活性を示し、さらにその D-エナンチオマー (D-KLVFFA) は強力な阻害活性を持つ。また、curcumin などいくつかの $A\beta$ 凝集阻害剤が報告されている。しかしながらこれらの化合物は $A\beta$ の構造の一部に結合するものの、特定の $A\beta$ のコンホマーに特異的に結合するわけではなく、凝集阻害の解析が複雑化、医薬としての開発研究の障害となっていた。 $A\beta$ のオリゴマーもしくはフィブリルの立体構造は固体 NMR を使っていくつか報告されている。(図 5) 入江らは $A\beta$ のオリゴマーが 25 位および 26 位でターン構造をとっている ((25-26)-turn $A\beta_{42}$) が 22 位および 23 位でターン構造をとる分子種 ((22-23)-turn $A\beta_{42}$) へ構造変化することにより神経毒性を発揮することを報告した。(ChemBioChem 2009, 10, 287-295) Tycko らは (25-26)-turn $A\beta_{42}$ と構造が似ている (25-28)-turn $A\beta$ を報告しており、KLVFFA 配列との分子内もしくは分子間の疎水性相互作用が凝集過程に重要であることを報告している。(Biochemistry 2002, 41, 15436-15450) 本研究代表者は、これらの疎水性相互作用をする分子種は低分子量オリゴマー中では比較的フレキシブルな構造であり、最終的に Lührs ら (PNAS 2005, 29, 17342-17347) が報告している (27-31)-turn $A\beta_{42}$ に構造変化することにより、鍵と鍵穴の関係による強固な構造を持ち、酵素による切断に抵抗するフィブリルを形成するモデルを考えた。

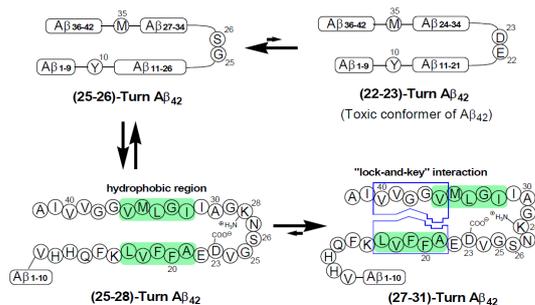


図 3 . オリゴマー中の $A\beta$ 立体構造モデル

本研究代表者は実用的な凝集阻害剤を開発するためには、(27-31)-turn $A\beta_{42}$ の分子種と特異的に結合する阻害剤が必要であると考えた。そこで $A\beta_{42}$ の 27-31 位のターン構造に注目し、28-30 位のターン構造をミミックする ABFP [4-(2-aminoethyl)-6-dibenzofurano propionic acid] で置換した凝集阻害剤 (H-Val-Gly-Ser-Asn-ABFP-Ile-Ile-Gly-Leu-OH) を設計・合成した。(図 4 B 左) 本研究代表者が設計した阻害剤は既知の阻害剤である KLVFFA と D-KLVFFA の中間の凝集阻害活性を示し、強い阻害活性を有していることが証明できた。 $A\beta$ のアミノ酸配列をずらした化合物では凝集阻害活性はほとんど消失したことから、本凝集阻害剤が (27-31)-turn $A\beta_{42}$

に特異的に結合し、凝集を阻害していることが確認できた。次にターン構造をミミックしている ABFP を天然アミノ酸であるプロリンペプチドで置き換えることを考えた。ターン構造部分はアミノ酸の 3 残基分であり、プロリン 3 残基がターンミミックの構造を有していることに着目し (図 4 A) 天然アミノ酸のみで構成されたペプチド型の凝集阻害剤を設計・合成し (図 4 B 右) 同様の凝集阻害活性を有していることを確認した。

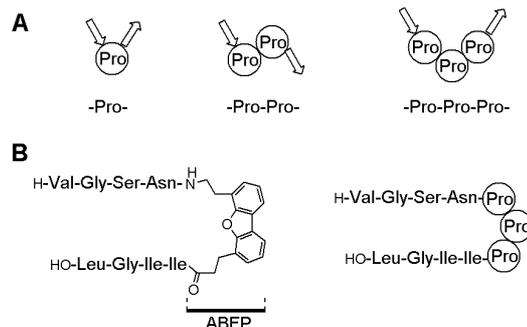


図 4 . ターン型凝集阻害剤の設計 (A) プロリン含有ペプチドのコンホメーション (B) アミロイド β 凝集阻害剤

また、阻害剤ライブラリーを使って $A\beta$ 凝集体に含まれる $A\beta$ コンホマーの組成が解析できるため、今後 $A\beta$ の凝集メカニズム解析やアルツハイマー病発症メカニズム解析の研究用ツールとして活用できると期待される。また、(27-31)-turn $A\beta_{42}$ に特異的な凝集阻害剤のスクリーニングや設計にも本阻害剤ライブラリーを用いることができる。以上のことから、本研究課題において十分な成果が得られたと考えられる

(2) BACE1 阻害剤の設計

P_2 部位を最適化することにより、 P_2 部位に疎水性のニトロ基を有する強力な阻害剤 ($IC_{50} = 13 \text{ nM}$)、および膜透過性を向上させるため親水性基をチアジアゾールに置換した阻害剤を開発した。 ($IC_{50} = 26 \text{ nM}$) これらの化合物は膜透過性が改善されていると思われる。医薬候補化合物として有望だと考えられる。さらに、化合物のスクリーニングにより $P_2 \sim P_3$ 部位を低分子化した阻害剤を数種見出している。(構造未公表) まだ、これらの化合物は前述した化合物と比べ阻害活性が弱い、特許性のある新規骨格を有しており、今後、構造最適化により強い阻害剤が設計できれば特許出願も視野に入りたい。

本研究代表者は阻害剤の BACE1 阻害活性発現のためには、阻害剤の P_2 部位の σ - π 相互作用のような古典的なニュートン力学では記述できない量子化学的相互作用が重要であることを見出している。(YAKUGAKU ZASSHI, 2013, 133 (10), 1113-1120) そこで、 P_2 部位を Arg235 の Guanidyl 基の π 軌道とスタッキング相互作用をするような基質

ペプチドを設計すれば、酵素の触媒メカニズムにおける‘turn-over’を不活性化させることで k_{cat} 値を極限に小さくさせることができ、基質は阻害剤に変わるのではないかと考え、強力な阻害活性を有するペプチド YHI-794 および YHI-795 を設計した。これは酵素の基質と阻害剤の設計概念は、基本的に異なるものであることを示した最初の例だと思われる。(ACS Medicinal Chemistry Letters 2012, 3, 193-197) また単なるペプチドが BACE1 阻害活性を有しうることを示したことで、将来阻害活性を有するペプチド配列をコードする DNA を用いたアルツハイマー病の遺伝子治療の可能性も考えられる。(図5)

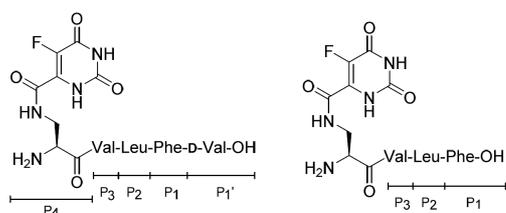


図5 . ペプチド型 BACE1 阻害剤

また、より実用的な治療薬を目指して、BACE1 阻害剤のような難溶性化合物の Bioavailability を向上させるための新規なプロドラッグを開発し、特許出願している。本特許技術は HIV-1 プロテアーゼ阻害剤などの他の難溶性薬剤の製剤化にも応用できる。

このように BACE1 阻害剤においては、複数の強力な化合物を設計し、さらに新規骨格を有する阻害剤も複数見出ししている。さらにペプチドそのものから阻害活性を示す化合物が論理的に設計できたことは、酵素化学や創薬化学分野に重要な知見をもたらすものである。また本研究代表者は阻害剤の生物学的利用能を向上させるため、新規なプロドラッグを創製している。この手法は HIV-1 プロテアーゼや SRAS プロテアーゼ阻害剤のプロドラッグ化に応用可能で、創薬分野に大きく貢献するものである。これらのことから、本研究課題において十分な成果が得られたと考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

- Yoshio Hamada: **Recent progress in prodrug design strategies based on generally applicable modifications.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, 27(8), 2017, 1627-1632, DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.02.075
- Kenji Usui, Yoshio Hamada (全 10 名, 10 番目): **DNA G-Wire Formation Using an Artificial Peptide is Controlled by Protease Activity.** *Molecules*, 査読有, 22(11), 2017, 1991,

- DOI: 10.3390/molecules22111991
- Yoshio Hamada, Yoshiaki Kiso: **New directions for protease inhibitors directed drug discovery.** *Biopolymers*, 査読有, 106(4), 2016, 563-579, DOI: 10.1002/bip.22780
- Kenji Usui, Yoshio Hamada (全 7 名, 4 番目): **Site-specific control of multiple mineralizations using a designed peptide and DNA.** *Nanoscale*, 査読有, 8 (39), 2016, 17081-17084, DOI: 10.1039/C6NR03468C
- Yoshio Hamada: **A novel N-terminal degradation reaction of peptides via N-amidination.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, 26 (7), 2016, 1685-1689, DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.02.058
- Yoshio Hamada: **Novel prodrugs with a spontaneous cleavable guanidine moiety.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26 (7), 2016, 1690-1695, DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.02.060
- Yoshio Hamada, Naoko Miyamoto, Yoshiaki Kiso: **Novel β -amyloid aggregation inhibitors possessing a turn mimic.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, 25, 2015, 1572-1576, DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.02.016
- Yoshio Hamada: **Drug discovery of β -secretase inhibitors based on quantum chemical interactions for the treatment of Alzheimer's disease.** *SOJ Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 査読有, 1(3), 2014, 1-8. <http://symbiosisonlinepublishing.com/pharmacy-pharmaceuticalsciences/pharmacy-pharmaceuticalsciences18.php>
- 瀧田芳男, 木曾良明: **生命分子・ペプチドを基盤とした創薬化学.** *化学工業*, 査読無, 65(11), 2014, 1-7. <http://www.kako-sha.co.jp/2014contentskagaku.html>
- 瀧田芳男: **分子認識を基盤とした創薬研究.** *化学工業*, 査読無, 65 (6), 2014, 1-6. <http://www.kako-sha.co.jp/2014contentskagaku.html>
- 瀧田芳男, 木曾良明: **「アルツハイマー病治療薬開発の現状」** *PET ジャーナル*, 査読無, No.25, 2014, 31-34. <http://www.t3.rim.or.jp/~kterada/petjournal/index.htm>
- Yoshio Hamada, Kenji Suzuki, (全 10 名, 1 番目): **Structure-activity relationship study of BACE1 inhibitors possessing a chelidonic or 2,6-pyridinedicarboxylic scaffold at the P₂ position.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, 24, 2014, 618-623, DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.12.007

〔学会発表〕(計 16 件)

瀧田芳男: **マラリア治療薬としての新規なキニーネプロドラッグ**. 日本薬学会第 138 年会, 2018 年 3 月 27 日 (金沢)

瀧田芳男: 招待講演「**アルツハイマー病を目指した BACE1 阻害剤の開発研究**」, 第 34 回 関西地区ペプチドセミナー, 2017 年 12 月 16 日 甲南大学 (神戸)

瀧田芳男 招待講演「**アルツハイマー病を目指したメディシナルケミストリー**」, 甲南大学 サイエンスライブチケット part. 27 (神戸), 2017 年 12 月 16 日

Yoshio Hamada: **Design of BACE1 inhibitors possessing a medium-ring structure at the P₃ position**. *Drug Discovery & Therapy World Congress 2017* (Boston, USA), 2017 年 7 月 10-13 日

Yoshio Hamada: **Novel HIV-1 protease inhibitor prodrug**. *Drug Discovery & Therapy World Congress 2017* (Boston, USA), 2017 年 7 月 10-13 日.

瀧田芳男、木曾良明、臼井健二: **P3 部位に環状構造を有する β-セクレターゼ阻害剤の設計**. 日本薬学会第 137 年会 (仙台), 2017 年 3 月 24-27 日.

Yoshio Hamada, Kenji Usui: **A novel N-terminal Degradation Reaction of Peptide via Guanidine Derivatives**. *34th European Peptide Symposium* (Leipzig, Germany), 2016 年 9 月 4-9 日

瀧田芳男: **酵素によらない新規なアミド結合の切断方法**. *日大 第 21 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会* (吹田), 2016 年 8 月 5-6 日.

瀧田芳男: **新規なペプチドの N 末端アミノ酸の切断反応**. 日本薬学会第 136 年会 (横浜), 2016 年 3 月 26-29 日.

Yoshio Hamada, Okiko Miyata: **アルギニンメチルエステルの副反応を応用した新規プロドラッグ**. 第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム (千葉), 2015 年 11 月.

瀧田芳男: **ターン構造としてプロリン鎖を有する新規アミロイド凝集阻害剤**. 日本薬学会第 135 年会, (神戸) 2015 年 3 月 27 日.

瀧田芳男: **P1 側鎖にハイドロキノンをもつ BACE1 阻害剤**. 第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム, (神戸) 2014 年 11 月 26 日.

瀧田芳男: **新規トンク型アミロイド β 凝集阻害剤の設計**. 日本薬学会第 134 年会, (熊本) 2014 年 3 月 27 日.

Yoshio Hamada: (招待講演) **The significance of protein structure data set choices for in-silico drug discovery: Design of BACE1 inhibitors**. *International Symposium on Compound Design Technologies: Guiding Better Decisions in Drug Discovery and Development*, 2014 年

3 月 19 日, (東京, 英国大使館), 3 月 20 日, (大阪, 英国領事館)

〔図書〕(計 8 件)

Yoshio Hamada: *Intech, Pyridine*, 2018 年, 印刷中.

臼井健二、瀧田芳男 (全 5 名, 4 番目): **技術情報協会、皮膚安全性・有用性評価法**, 2018 年, 88-95.

臼井健二、瀧田芳男 (全 6 名, 6 番目): **シーエムシー出版、医療・診断をささえるペプチド化学 再生医療・DDS・診断への応用**, 2017 年, 298-305.

Yoshio Hamada, Kenji Usui: *Springer Nature, Computational Modeling of Drugs Against Alzheimer's Disease*, 2017 年, 207-228.

Yoshio Hamada, Yoshiaki Kiso: *Intech, Quantitative Structure-activity Relationship*, 2017 年, 27-43.

浜田芳男: **技術情報協会、DDS 先端技術の製剤への応用開発**, 2017 年, 141-150.

瀧田芳男、木曾良明: **シーエムシー出版、機能性ペプチドの開発最前線**, 2015 年, 29-40 .

Yoshio Hamada, Yoshiaki Kiso: *Royal Society of Chemistry, London, Amino Acids, Peptides and Proteins, volume 39*, 2015 年, 114-147.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 新規なプロドラッグ

発明者: 瀧田芳男

権利者: 瀧田芳男

種類: 公開特許

番号: 特開 2017-61430

出願年月日: 2015 年 9 月 25 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

研究内容のホームページ

<https://sites.google.com/site/pynden/home>

ACS Med Chem Lett 誌 の表紙絵に採用

<https://pubs.acs.org/toc/amclct/3/3>

ACS Med Chem Lett 誌 のハイライト記事

<http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/ml300036g>

論文が F1000prime の推薦論文に選定

<https://f1000.com/prime/726181487>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浜田 芳男 (HAMADA, Yoshio)

甲南大学・フロンティアサイエンス研究科
・特別研究員

研究者番号: 7 0 4 2 4 9 6 8