

クロロアルケン型ペプチド結合等価体を基盤とする
実践的創薬研究

メタデータ	言語: ja 出版者: 公開日: 2021-03-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鳴海, 哲夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10297/00027968

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：13801

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H06217

研究課題名(和文)クロロアルケン型ペプチド結合等価体を基盤とする実践的創薬研究

研究課題名(英文) Synthesis of chloroalkene-type peptide bond isosteres and its medicinal application

研究代表者

鳴海 哲夫 (Narumi, Tetsuo)

静岡大学・工学部・准教授

研究者番号：50547867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト2型NMU受容体選択的アゴニストに加水分解耐性を付与するために、Arg-Asn型クロロアルケンジペプチドイソスターの合成検討、アジリジンの開環反応を利用する、 β -二置換アミノ酸を含む等価体の新規立体選択的合成法の開発した。さらに、クロロアルケン骨格の機能解析研究から、本骨格が高い酸化耐性を有し、 β -シート構造の安定化に寄与するp型水素結合のミミック効果を示すことを明らかにした。これらの知見をもとに、アルケン型アミロイドペプチドミメティクスを設計・合成し、ペプチド結合の水素結合を制御することで、アミロイド線維のモルホロジーが制御可能であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ペプチド結合の等価置換は、ペプチドの易水解性の問題に応える分子技術であり、これまでアルケン型やフルオロアルケン型が広く用いられてきた。本研究の学術的意義は、これまで未開拓であったクロロアルケン型ペプチド結合等価体が、酸化耐性やp型水素結合のミミック効果など、他のアルケン型等価体には見られない特異な分子特性を有していることを示した点にある。クロロアルケン型ペプチド結合等価体に大きな創薬的価値を見出し、ペプチド創薬に有用なバイオイソスターを提供する点において、本研究の社会的意義は高いと評価できる。

研究成果の概要(英文)：Through the synthetic studies of (Z)-chloroalkene-type ADIs (alkene dipeptide isosteres) for developing non-hydrolyzable peptidomimetics of human neuromedin U receptor 2 peptidic agonists, we have shown that the combination of SET reduction and asymmetric alkylation offers promising access to the precursors of the Arg-Asn-type ADIs. Also, the stereoselective synthesis of (Z)-chloroalkene-type ADIs containing α,α -disubstituted amino acids was established. Functional analyses revealed the unique characters of (Z)-chloroalkene-type ADIs, including the mimic effect of intraresidue H-bonding interactions. The amide-to-alkene isosteric switching strategy with the combination use of (Z)-chloroalkene-type and (E)-methylalkene-type peptidomimetics revealed the details of the contributions of H-bonding interactions in amyloid fibril formation.

研究分野：創薬化学

キーワード：ペプチド結合 バイオイソスター 水素結合 アミロイド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ペプチドは微量で強力な生理活性を有するものが多く、標的とする受容体に特異的に作用することから、低分子医薬や抗体医薬の問題点を低減しつつ、同時に双方の優位点を活かせる中分子創薬の核となる分子群である。その一方で、天然やスクリーニングから得られた生理活性ペプチドは、酵素によって容易に加水分解されるため、医薬品への直接展開は容易ではなく、易水解性の問題を解決する分子戦略の開拓は必至の情勢にある。

2. 研究の目的

ペプチドミメティックは、ペプチドが有する生物活性や機能を保持したまま、ペプチドの易水解性をはじめとする弱点を克服する機能分子であり、これら分子群の開発はペプチド性中分子の新薬創出を加速すると考えられる。なかでも、アルケン型ジペプチドイソスターは、ペプチド結合の平面性に基いて考案されたペプチドミメティックであり、加水分解酵素により切断されやすいペプチド結合を、炭素-炭素二重結合に置換したペプチド結合等価体であり、ペプチドの易水解性の問題に心える分子技術である。本研究は、独自の合成法を確立しているクロロアルケン型ペプチド結合等価体を基盤として、疾患に関連するペプチドを用いた創薬研究を実施し、本ペプチド結合等価体の実践的応用に向けた機能解明と基礎的知見を得ることを目的とする。特に、ペプチドの易水解性や代謝、凝集に起因する問題を解決するアルケン型ジペプチドイソスターの特性を活かした分子技術の創出を目的としている。

3. 研究の方法

(1) 抗肥満薬を指向した加水分解耐性型ヒト2型NMU受容体選択的アゴニストの創製研究

ヒト2型ニューロメジンU受容体選択的アゴニストとして期待されるヘキサペプチド(CyP-LFRPRN-NH₂)はArg-Asnペプチド結合が容易に加水分解され、アゴニスト活性が消失する。この問題を解決するために、Arg-Asn配列に相当するクロロアルケン型ペプチド結合等価体の合成研究を実施した。また、 α,α -二置換アミノ酸を導入した誘導体合成を目指し、 α,α -二置換アミノ酸含有クロロアルケン型ペプチド結合等価体の合成研究も実施した。

(2) アルケン型ジペプチドイソスターの化学的安定性の評価

アルケン型ジペプチドイソスターは、加水分解耐性は示すものの、脂溶性が向上するため、極性基の導入によって代謝されるものと推定されるが、実験的解析は皆無である。我々は、電気陰性度が大きい塩素原子をカルボニル酸素等価体として有するクロロアルケン型等価体は、他のアルケン型ペプチド結合等価体に比べ高い酸化耐性を有すると考え、電気化学的ならびに速度論的に比較研究を実施した。

(3) アルケン型ジペプチドイソスターの水素結合特性と水素結合解析ケミカルプローブとしての応用

アルケン型ジペプチドイソスターを導入したペプチド誘導体の構造活性相関研究やケミカルバイオロジー研究は複数報告されているものの、タンパク質間相互作用の解析に用いた例は二例にとどまる。我々は、アルケン型ジペプチドイソスターがペプチド結合が形成する水素結合を介した分子認識や相互作用を解析するケミカルプローブになると期待し、水素結合特性の異なる複数のアルケン型ジペプチドイソスターをアミロイドペプチドに応用したアミロイドペプチドミメティックを創製し、アミロイド線維の形成機構の解析とモルホロジー制御について検討した。

4. 研究成果

(1) 抗肥満薬を指向した加水分解耐性型ヒト2型NMU受容体選択的アゴニストの創製研究

Arg-Asn型クロロアルケンジペプチドイソスターの合成研究

Arg-Asn配列に相当するクロロアルケン型ペプチド結合等価体の立体選択的合成を検討した。鍵反応の基質となるN-エノイルサルタム誘導体を1,4-ブタンジオールから7工程で合成し、有機銅試薬によるOne-Pot還元/不斉アルキル化反応に付したところ、トランス-アミド配座に相当するZ型クロロアルケン骨格の構築ならびに α 位にtert-ブトキシカルボニルメチル基を立体選択的に導入することを見出した。引き続き、エステル部位の脱保護とN末端保護基をN-Bus基からN-Fmoc基への同時変換を試みたところ、目的の生成物が低収率でしか得られないことが判明した。これは基質が高度に官能基化されているためと考えられたため、段階的な構造変換を検討したところ、Aspの側鎖に相当する α -置換基を有し、N末端がFmoc基で保護されたN-エノイルサルタム誘導体を取得している。

α,α -二置換アミノ酸含有クロロアルケンジペプチドイソスターの合成法の開発

本研究の過程において、 α,α -ジクロロ- β -アミノ酸の合成段階における副生成物の単離・構造決定に成功し、本化合物がEllmanイミンからのAza-Darzens反応によって得られるアジリジン誘導体であることを明らかにした。反応条件を最適化することで、アジリジン誘導体を選択的に得る条件を見出し、本化合物を鍵中間体とすることで、従来法では合成困難な α,α -二置換アミノ酸を含むクロロアルケン型ペプチド結合等価体の立体選択的合成法の開発した。

(2) アルケン型ジペプチドイソスターの化学的安定性の評価

酸化耐性に優れたアルケン骨格を特定するために、モデル基質として1,2-ジヒドロナフタレンを用い、種々のハロゲン原子 (F, Cl, Br) を導入した1,2-ジヒドロナフタレン誘導体が酸化される電位をサイクリックボルタンメトリーによって定量化し、オレフィン上の置換基導入に伴う酸化電位の変化を精査した。その結果、電子求引性置換基を導入することで酸化耐性が付与されることが明らかになり、さらに塩素原子で置換した誘導体が最も高い酸化耐性を有することが明らかになった。さらに、種々の置換基を有する共役ジエン誘導体を合成し、それぞれの化学的安定性を評価したところ、同様に塩素原子を有する誘導体が光安定性ならびに酸化耐性が高いことを見出した。本知見をタウイメージング化合物であるPBB3に応用することで、タウ選択性や結合特性に影響を与えることなく、光安定性の向上を達成した。

(3) アルケン型ジペプチドイソスターの水素結合特性と水素結合解析ケミカルプローブとしての応用

アミロイド線維のモルホロジー制御を指向したアルケン型アミロイドペプチドミメティックの化学合成と線維形成機構の解析

アルツハイマー病の発症に関与するアミロイド β のアミロイド原性の高いコア領域に相当する7残基ペプチド(KLVFFAE)のうち、線維化に特に重要なフェニルアラニン-フェニルアラニン間のペプチド結合をアルケン骨格に置換することで、アミロイド線維形成におけるペプチド結合の水素結合の重要性について精査した。ペプチド結合等価体として、静電的效果ならびに立体的効果が期待できる(Z)-クロロアルケン骨格に加え、立体的効果のみを有する(E)-メチルアルケン骨格を選定し、それぞれのPhe-Phe型等価体を立体選択的に合成した。Fmoc-固相合成法にてPhe-Phe型等価体をペプチドに導入することで、水素結合特性の異なるアルケン型アミロイドペプチドミメティックの合成を達成した。さらにこれらペプチドミメティックを用いて、ペプチド結合の等価置換に伴うアミロイド線維の形態変化を原子間力顕微鏡によって解析した。アミド型ペプチドは長く直線的なアミロイド線維を形成したのに対し、クロロアルケン型ペプチドミメティックは、短くねじれた線維が多数積層した規則性のある凝集体を形成した。一方で、メチルアルケン型ペプチドミメティックは、アミロイド線維は形成せずに、規則性に乏しい球状の凝集体を形成した。これらの結果から、カルボニル酸素等価体としての塩素原子が線維形成、特にアミロイドの規則性に寄与しているものと考えられる。

複数のアルケン型ペプチド結合等価体によるp型水素結合のミミック効果の検証

アミロイド線維のモルホロジー制御の起点となるアルケン骨格の特性を明らかにするため、これまでに報告されている全てのアルケン型ペプチド結合等価体の水素結合特性について網羅的に解析した。Val由来のアミド化合物を基本骨格として、クロロアルケン型に加え、アルケン型、フルオロアルケン型、メチルアルケン型、トリフルオロメチルアルケン型の化学合成について検討し、それぞれのアルケン型ペプチドミメティックの合成に成功した。一連のペプチドミメティックを同条件で分光学的に解析した結果、クロロアルケン型化合物において、アミド化合物と同様に分子内水素結合が観測された。これは同一アミノ酸内のアミドプロトンとカルボニル酸素(またその等価体)が形成する分子内水素結合(p型水素結合)に由来するものであり、クロロアルケン骨格がp型水素結合をミミック可能であることを見出した。また、重水素交換反応による速度論的解析や結晶構造解析、自然結合軌道解析からもクロロアルケン型の良好なp型水素結合のミミック効果を確認した。p型水素結合はアミロイド線維を構成する β -シート構造の安定性に寄与することが報告されており、上記のアルケン型アミロイドペプチドミメティックにおけるアミロイド線維のモルホロジー変化は、クロロアルケン骨格のp型水素結合のミミック効果によって合理的に説明できる。

アルケン型ペプチドミメティック触媒の化学合成とプローブ分子としての応用

Pro-D-Val配列を有するクロロアルケン型およびメチルアルケン型ペプチド結合等価体を合成し、不斉エポキシ化反応を触媒するペプチド触媒に応用することで、それぞれのアルケン型ペプチドミメティック触媒を化学合成した。さらに、これらペプチドミメティック触媒を不斉エポキシ化反応に応用することで、塩素原子が不斉触媒反応の遷移状態においても水素結合受容体として機能することを確認した。

これらの研究成果は、クロロアルケン型ペプチド結合等価体が他のアルケン型ペプチド結合等価体とは異なる特徴を有しており、それらを巧く活用することで、これまで解析困難であった生命現象を解析する分子技術の創出が可能であることを示している。一方で、複数のペプチド結合等価体を同時に機能評価した応用研究はごく僅かであり、アルケン型ペプチド結合等価体の優位性や実用性については未だ体系化されていない。これは、これまでのアルケン型ペプチド結合等価体を利用した創薬研究において、様々なパラドックスや活性低下が生じていることから明らかである。本研究をさらに深化させ、それぞれの等価体の特性を明らかにすることで、ペプチド性中分子の新薬創出が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Narumi Tetsuo, Miyata Koichi, Nii Akitaka, Sato Kohei, Mase Nobuyuki, Furuta Toshiaki	4. 巻 20
2. 論文標題 7-Hydroxy-N-Methylquinolinium Chromophore: A Photolabile Protecting Group for Blue-Light Uncaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4178 ~ 4182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b01505	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Sato Kohei, Tanaka Shoko, Yamamoto Kazuki, Tashiro Yosuke, Narumi Tetsuo, Mase Nobuyuki	4. 巻 54
2. 論文標題 Direct synthesis of N-terminal thiazolidine-containing peptide thioesters from peptide hydrazides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9127 ~ 9130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC03591A	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Mase Nobuyuki, Moniruzzaman, Yamamoto Shoji, Nakaya Yoshitaka, Sato Kohei, Narumi Tetsuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Organocatalytic Stereoselective Cyclic Polylactide Synthesis in Supercritical Carbon Dioxide under Plasticizing Conditions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 713 ~ 713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/polym10070713	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Vamosi Peter, Matsuo Keiya, Masuda Tsuguya, Sato Kohei, Narumi Tetsuo, Takeda Kazuhiro, Mase Nobuyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Rapid Optimization of Reaction Conditions Based on Comprehensive Reaction Analysis Using a Continuous Flow Microwave Reactor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 77 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.201800048	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Narumi Tetsuo, Nishizawa Takuma, Imai Tomoyuki, Kyan Ryuji, Taniguchi Hiroki, Sato Kohei, Mase Nobuyuki	4. 巻 74
2. 論文標題 Improvement of chemical stability of conjugated dienes by chlorine substitution	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 6527 ~ 6533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2018.09.030	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Takano, H.; Narumi, T.; Nomura, W.; Tamamura, H.	4. 巻 82
2. 論文標題 Microwave-Assisted Synthesis of Azacoumarin Fluorophores and the Fluorescence Characterization	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 2739-2744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.6b02656	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Soti, PL; Yamashita, H; Sato, K; Narumi, T; Toda, M; Watanabe, N; Marosi, G; Mase, N	4. 巻 72
2. 論文標題 Synthesis of a self-assembling gold nanoparticle-supported organocatalyst for enamine-based asymmetric aldol reactions	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 TETRAHEDRON	6. 最初と最後の頁 1984-1990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2016.02.065	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Cui, JL; Katsuno, T; Totsuka, K; Ohnishi, T; Takemoto, H; Mase, N; Toda, M; Narumi, T; Sato, K; Matsuo, T; Mizutani, K; Yang, ZY; Watanabe, N; Tong, HR	4. 巻 64
2. 論文標題 Characteristic Fluctuations in Glycosidically Bound Volatiles during Tea Processing and Identification of Their Unstable Derivatives	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY	6. 最初と最後の頁 1151-1157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.5b05072	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

〔学会発表〕 計61件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 21件）

1. 発表者名 川口貴也, 児玉有輝, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫
2. 発表標題 フルオロアルケンジペプチドイソスターのp型水素結合のミミック効果
3. 学会等名 日本薬学会第140回年会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tetsuo Narumi
2. 発表標題 Amide-to-Alkene Peptidomimetics: New Approaches to Morphological Control of Amyloid Fibril Structures
3. 学会等名 7th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (iPoPS2020) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tetsuo Narumi, Takuma Nishizawa, Seiji Tsuzuki
2. 発表標題 Amide-to-Alkene Peptidomimetic Catalysts for Probing s-type H-Bonding Mimicry of Chloroalkene Dipeptide Isostere
3. 学会等名 第12回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井咲, 児玉有輝, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫
2. 発表標題 -, -二置換アミノ酸を含むクロロアルケン型ペプチド結合等価体を指向した2-クロロアジリジン化合物のワンポット合成
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新井康介, 西澤拓真, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫
2. 発表標題 クロロアルケン骨格を用いたペプチドミメティック:非共有結合性相互作用によるアミド結合の配座制御
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 児玉有輝, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫
2. 発表標題 アルケン型アミロイドペプチドミメティックスの合成とアミロイド線維形成における水素結合解析
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 児玉有輝, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫
2. 発表標題 塩素原子の静電ポテンシャルに着目したp型水素結合のミミック効果
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新井康介, 西澤拓真, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫
2. 発表標題 クロロアルケン骨格のペプチド結合等価体としての有用性:非共有結合性相互作用が誘導するアミド結合の配座制御
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井咲、児玉有輝、佐藤浩平、間瀬暢之、鳴海哲夫
2. 発表標題 高度に官能基化されたアジリジンのワンポット合成と , -二置換アミノ酸を含むクロロアルケン型ペプチド結合等価体への応用
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西澤拓真、千葉拓矢、児玉有輝、佐藤浩平、間瀬暢之、鳴海哲夫
2. 発表標題 アルケン型ペプチドミメティック触媒の立体選択的合成とプローブ分子としての応用
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Kodama, Takuma Nishizawa, Kohei Sato, Nobuyuki Mase, Tetsuo Narumi
2. 発表標題 (Z)-Chloroalkene dipeptide isostere can mimic intrasidue hydrogen bonding interaction
3. 学会等名 第56回日本ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saki Imai, Yuki Kodama, Kohei Sato, Nobuyuki Mase, Tetsuo Narumi
2. 発表標題 Synthetic study on (Z)-chloroalkene dipeptide isosteres containing an , -disubstituted amino acid
3. 学会等名 第56回日本ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saki Imai, Yuki Kodama, Kohei Sato, Nobuyuki Mase, Tetsuo Narumi
2. 発表標題 One-Pot Synthesis of Highly Functionalized 2-Chloroaziridines for Stereoselective Synthesis of (Z)-Chloroalkene Dipeptide Isosteres Containing α,α -Disubstituted Amino Acids
3. 学会等名 第27回国際複素環化学会議 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuo Narumi
2. 発表標題 Amide-to-Alkene Isosteric Switch Strategy: Peptidomimetic Synthesis and Their Application to Study on Amyloid Fibril Formation
3. 学会等名 第23回韓国ペプチドタンパク質学会シンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saki Imai, Kohei Sato, Nobuyuki Mase, Tetsuo Narumi
2. 発表標題 One-Pot Synthesis of Highly Functionalized 2-Chloroaziridines and Their Application to the Synthesis of (Z)-Chloroalkene Dipeptide Isosteres Containing α,α -Disubstituted Amino Acids
3. 学会等名 第23回韓国ペプチドタンパク質学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 児玉有輝, 西澤拓真, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫
2. 発表標題 クロロアルケン型アミド結合等価体: 塩素原子の水素結合受容特性の評価と応用
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西澤拓真, 千葉 拓矢, 児玉有輝, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫
2. 発表標題 有機分子触媒系を利用したクロロアルケン型ジペプチドイソスターのs型水素結合能の熱力学的評価
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新井康介, 西澤拓真, 加藤由奈, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫
2. 発表標題 カルボニル-カルボニル相互作用に着目したペプチド結合の等価置換によるアミド結合の配座制御
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井咲, 児玉有輝, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫
2. 発表標題 クロロアルケン型ペプチド結合等価体の効率的合成を指向した, -ジクロロ- -アミノエステルの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139回年会(千葉)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳴海哲夫
2. 発表標題 生体分子の非共有結合性相互作用を分子技術で理解し制御する
3. 学会等名 東京医科歯科大学第222回IBBセミナー(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳴海哲夫
2. 発表標題 等価置換を起点とするタンパク質化学
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuo Narumi
2. 発表標題 Amide-to-Alkene Isosteric Switch Strategy for Peptidomimetic Study on Amyloid Fibril Formation
3. 学会等名 International conference on Biotechnology for the wellness industry-2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuo Narumi
2. 発表標題 Amide-to-Alkene Isosteric Switch Strategy: Peptidomimetic Syntheses and Their Application to Study on Amyloid Fibril Formation
3. 学会等名 DDNPTM-2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳴海哲夫
2. 発表標題 ペプチド結合の等価置換を基軸とするアミロイドーシスの生物有機化学
3. 学会等名 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻第11回ChemBioハイブリッドレクチャー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuo Narumi
2. 発表標題 Amide-to-Alkene Isosteric Switch Strategy: Peptidomimetic Synthesis and Their Application to Study on Amyloid Fibril Formation
3. 学会等名 Organic Chemistry Seminar in Penn Chemistry (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳴海哲夫
2. 発表標題 ペプチド結合の等価置換：アミロイド線維形成における分子間/分子内水素結合の相互作用解析
3. 学会等名 東京大学先端科学技術研究センター講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳴海哲夫
2. 発表標題 ペプチドリード創薬を指向したクロロアルケン型ペプチド結合等価体の創製と応用
3. 学会等名 若手研究者のためのセミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鳴海哲夫
2. 発表標題 ペプチド結合等価体によるアミロイドペプチドの凝集機構解明
3. 学会等名 大阪大学産業科学研究所 産研若手セミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Narumi
2. 発表標題 Exploring the Amide-to-Alkene Isosterism in Peptide-based Drug Discovery
3. 学会等名 The 7th Sino-Japanese Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鳴海哲夫
2. 発表標題 ペプチドミメティックを基盤とする創薬研究
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鳴海哲夫
2. 発表標題 アミロイド病の克服をめざした有機化学：ペプチド結合等価体と創造り、中分子創薬を実現する
3. 学会等名 第10回超領域研究会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Tetsuo Narumi	4. 発行年 2018年
2. 出版社 the Japanese Peptide Society	5. 総ページ数 231
3. 書名 PEPTIDE SCIENCE 2017	

1. 著者名 鳴海哲夫, 大高章	4. 発行年 2017年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 557
3. 書名 ペプチド医薬品開発のためのスクリーニング・安定化・製剤化技術	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究室ホームページ https://wpp.shizuoka.ac.jp/tenarumi/</p>

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考