

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業) 補助事業成果報告書

I. 基本情報

事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）
Platform Project for Supporting Drug Discovery and Life Science Research
(Platform for Drug discovery, Informatics, and Structural life science)

補助事業課題名：(日本語) 大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進
(ヒットからリードへつなぐ創薬研究の推進)
(英語) Promotion of open innovation in drug discovery utilizing a large-scale research base (Promotion of drug discovery research: bridging hits to leads)

補助事業担当者 (日本語) 大阪大学大学院薬学研究科 教授 辻川 和丈
所属 役職 氏名：(英語) Kazutake Tsujikawa, Professor,
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

大阪大学における本事業では、1) 外部開放、2) 共用ライブラリー化合物合成、3) 指導・助言、4) シーズ探索、5) 最適化合成展開、6) 橋渡し研究、7) 創薬研究テーマ、8) 構造展開ユニット、というテーマに対して支援と高度化を行い下記の成果を得た。

- 1). 外部解放：ホームページを開設するとともにスクリーニング技術セミナー等を 81 回、種々の相談を 94 回実施した。
- 2). 共用ライブラリー化合物合成：本学の研究者が合成した新規化合物総数 169 個を東京大学創薬機構が管理する公的化合物ライブラリーへ提供した。

- 3). 指導・助言：専門性を活かした創薬指導と助言を行った。
- 4). シーズ探索：肝・心毒性と Cytochrome P450 (CYP) 酵素阻害の *in vitro* アッセイ系を構築した。支援累計は、肝毒性 10 件、心毒性 8 件、CYP 阻害 4 件となった。
- 5). 最適化合成展開：2 研究課題について、若手ケミストと企業出身のメディシナルケミストの連携により合成研究を加速し、癌の標的酵素に対する高阻害活性化合物の取得に至った。
- 6). 橋渡し研究：医学系研究科 PET 分子イメージングセンターでは、化合物のラット体内動態を画像化し、医薬品候補化合物の臨床評価に有効であることを明らかにした。
- 7). 創薬研究テーマ：各ステージの研究課題数は、S0 は 5 課題、S1 は 19 課題、S2 は 10 課題、S3 は 0 課題、L1 は 4 課題、L2 は 1 課題となった。
- 8). 構造展開ユニット：平成 28 年度には構造展開ユニットを設置し、創薬支援ネットワークとの連携を図るとともに、大阪大学内の有望なテーマに関しても合成支援を開始した。またこれらの研究により、論文 49 報、79 の学会発表と特許出願 6 件の成果となった。

In this project at Osaka University, support and advanced research including 1) external release, 2) synthesis of compounds for a shared library, 3) provision of expert guidance and advice, 4) seeds exploration, 5) optimized compound development, 6) translational research, 7) drug development research themes, and 8) Lead Exploration Units, were carried out, and the following results were obtained.

- 1). External release: the homepage was launched, 81 screening technology seminars were conducted and 94 consultations were held.
- 2). Synthesis of compounds for the shared library: 169 new compounds were synthesized by researchers at Osaka University and provided to the official compound library managed by the Drug Discovery Initiative at Tokyo University.
- 3). Guidance and advice: expert guidance and advice for drug discovery have been made available.
- 4). Seeds exploration: *in vitro* assay systems for liver and heart toxicity, and for cytochrome P450 (CYP) enzyme activity have been established. The number of support assay is 10 for liver toxicity, 8 for cardiotoxicity, and 4 for CYP assay in total.
- 5). Optimized compound development: In support of two specific research challenges in collaboration with a young chemist and a medicinal chemist, accelerated synthesis of chemical compounds resulted in acquisition of chemical compounds with a high inhibitory activity against a target enzyme with cancer relevance.
- 6). Translational research: pharmacokinetics of a compound in rats were obtained in the PET Molecular Imaging Center, at the Graduate School of Medicine. The compound was revealed to be effective in its clinical evaluation as a drug candidate.
- 7). Drug development research themes: the number of research challenges at each stage is 5 for S0, 10 for S1, 10 for S2, 0 for S3, 4 for L1, and 1 for L2 in total.
- 8). Lead Exploration Units: Lead Exploration Units set up in 2017 worked with the Drug Discovery Support Network, Japan Agency for Medical Research and Development, and initiated support of lead optimization for a promising subject at Osaka University.

From these studies, 49 academic papers were published, 79 presentations were made at academic conferences, and 8 patents were filed or advanced.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌4件、国際誌49件）

国内誌

1. 山口明人, 中島良介, 櫻井啓介. 多剤耐性菌感染症の原因となる多剤排出タンパク質の阻害剤結合構造を決定. 実験医学. 2013, 31, 2272-76
2. 中島良介, 櫻井啓介, 山口明人. 第2章 膜タンパク質の構造生物学 -5. 異物排出輸送, 実験医学増刊号 構造生命科学で何がわかるのか, 何ができるのか. 2014, 132, 106-12
3. 荒井雅吉. 活性天然物の標的分子解析による新規薬剤標的の探索. 薬学雑誌. 2016, 136, 669-76.
4. 山崎聖司, 中島良介, 櫻井啓介, 山口明人, 西野邦彦. 耐性菌感染症の克服に向けた薬剤排出ポンプの構造解析と新規治療薬開発. 薬学雑誌. 2017, 137, 377-82

国際誌

1. Nakashima R, Sakurai K, Yamasaki S, Hayashi K, Nagata C, Hoshino K, Onodera Y, Nishino K, Yamaguchi A. Structural basis for the inhibition of bacterial multidrug exporters. *Nature*. 2013, 500, 120-6.
2. Li X, Saeki R, Watari A, Yagi K, Kondoh M. Tissue distribution and safety evaluation of a claudin-targeting molecule, the C-terminal fragment of *Clostridium perfringens* enterotoxin. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014, 52, 132-7.
3. Murai K, Nakajima J, Nakamura A, Hyogo N, Fujioka H. Enantioselective, Desymmetrizing, Bromolactonization Reactions of Symmetric Olefinic Dicarboxylic Acids. *Chemistry - An Asian Journal*. 2014, 9, 3511-7.
4. Murai K, Shimizu N, Fujioka H. Enantioselective iodolactonization of allenic acids. *Chemical Communications*. 2014, 50, 12530-3.
5. Ikawa T, Urata H, Fukumoto Y, Sumii Y, Nishiyama T, Akai S, Concise Synthesis of Multisubstituted Isoquinolines from Pyridines by Regioselective Diels–Alder Reactions of 2-Silyl-3,4-Pyridynes. *Chemistry - A European Journal*. 2014, 20, 16228–32.
6. Young PG, Hirose K, Tobe Y. Axle Length Does Not Affect Switching Dynamics in Degenerate Molecular Shuttles with Rigid Spacers. *J. Am. Chem. Soc.* 2014, On line (PubMedID 24813375)
7. Jita J, Maeda Y, Nagao C, Tsuchiya Y, Miyazaki Y, Hirose M, Mizohata E, Matsumoto Y, Inoue T, Mizuguchi K, Matsumura H. Crystal structure of FtsA from *Staphylococcus aureus*. *FEBS Letters*. 2014, 588, 1879-85.
8. Li X, Iida M, Tada M, Watari A, Kawahigashi Y, Kimura Y, Yamashita T, Ishii-Watabe A, Uno T, Fukasawa M, Kuniyasu H, Yagi K, Kondoh M. Development of an anti-claudin-3 and -4 bispecific monoclonal antibody for cancer diagnosis and therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014, 351, 206-13.
9. Li X, Saeki R, Watari A, Yagi K, Kondoh M. Tissue distribution and safety evaluation of a claudin-targeting molecule, the C-terminal fragment of *Clostridium perfringens* enterotoxin. *Eur J Pharm Sci*. 2014, 52, 132-7.
10. Nakajima M, Nagase S, Iida M, Takeda S, Yamashita M, Watari A, Shirasago Y, Fukasawa M, Takeda H, Sawasaki T, Yagi K, Kondoh M. Claudin-1 Binder Enhances Epidermal Permeability in a Human Keratinocyte Model. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015, 354, 440-7.
11. Hayashi K, Nakashima R, Sakurai K, Kitagawa K, Yamasaki S, Nishino K, Yamaguchi A. AcrB-AcrA Fusion Proteins That Act as Multidrug Efflux Transporters. *Journal of Bacteriology*. 2015, 198, 332-42.
12. Yamaguchi A, Nakashima R, Sakurai K. Structural basis of RND-type multidrug exporters. *Frontiers in Microbiology*. 2015, 6, 327
13. Arai M, Kamiya K, Puksakorn P, Sumii Y, Kotoku N, Joubert J-P, Moodley P, Han C, Shin D, Kobayashi M. Anti-dormant mycobacterial activity and target analysis of nybomycin produced by a marine-derived *Streptomyces* sp. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015, 23, 3534-41.

14. Watari A, Hashegawa M, Muangman T, Yagi K, Kondoh M. Use of cell-based screening to identify small-molecule compounds that modulate claudin-4 expression. *Biotechnol Lett.* 2015, 37, 1177-85.
15. Ikawa T, Yamamoto R, Takagi A, Ito T, Shimizu K, Goto M, Hamashima Y, Akai S. 2-[(Neopentyl glycolato)boryl]phenyl Triflates and Halides for Fluoride Ion-Mediated Generation of Functionalized Benzyne. *Adv. Synth. Cat.* 2015, 357, 2287- 300.
16. Yamakawa M, Kurachi T, Yoshikawa Y, Arisawa M, Okino Y, Suzuki K, Fujioka H. Stereoselective Construction of 2,7-Disubstituted fused-Bis Tetrahydrofuran Skeletons: Biomimetic-Type Synthesis and Biological Evaluation of (\pm)- and ($-$)-Aplysiallene and Their Derivatives. *Journal of Organic Chemistry.* 2015, 80, 10261-77.
17. Okada Y, Naruse H, Tanaka T, Funahashi N, Regan ER, Yamakawa K, Hino N, Ishimoto K, Doi T, Aird WC. Expression of the Robo4 receptor in endothelial cells is regulated by two AP-1 protein complexes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015, 467, 987-91.
18. Arai M, Kawachi T, Kuotok N, Nakata C, Kamada H, Tsunoda S, Tsutsumi Y, Endo H, Inoue M, Sato H, Kobayashi M. Furospinosulin-1, Marine Spongean Furanosesterterpene, Suppresses the Growth of Hypoxia-Adapted Cancer Cells by Binding to Transcriptional Regulators p54nrp and LEDGF/p75. *Chem Bio Chem.* 2015, 17, 181-9.
19. Sumii Y, Kotoku N, Fukuda A, Kawachi T, Arai M, Kobayashi M. Structure-Activity Relationship and in Vivo Anti-Tumor Evaluations of Dictyoceratin-A and -C, Hypoxia-Selective Growth Inhibitors from Marine Sponge. *Marine Drugs.* 2015, 13, 7419-32.
20. Egawa H, Jinguchi K, Hirone T, Hirose R, Nakatsuji Y, Ueda Y, Tsujikawa K. Pharmacological regulation of bladder cancer by miR-130 family seed-targeting LNA, *Integ. Mol. Med.* 2015, 3, 457-63.
21. Murai K, Endo D, Kawashita N, Takagi T, Fujioka H. Oxidative Rearrangement of Cyclobutanone Derived *N,O*-Ketals Leading to Pyrrolidone Derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 2015, 63, 245-7.
22. Yamakawa M, Kurachi T, Yoshikawa Y, Arisawa M, Okino Y, Suzuki K, Fujioka H. Stereoselective Construction of 2,7-Disubstituted fused-Bis Tetrahydrofuran Skeletons: Biomimetic-Type Synthesis and Biological Evaluation of (+)- and (-)-Aplysiallene and Their derivatives. *Journal of Organic Chemistry.* 2015, 80, 10261-77.
23. Ikawa T, Kaneko H, Masuda S, Ishitsubo E, Tokiwa H, Akai S. Trifluoromethanesulfonyloxy-Group-Directed Regioselective (3+2) Cycloadditions of Benzyne for the Synthesis of Functionalized Benzo-fused Heterocycles. *Organic & Biomolecular Chemistry.* 2015, 13, 526-9.
24. Ikawa T, Yamamoto R, Takagi A, Ito T, Shimizu K, Goto M, Hamashima Y, Akai S. 2-[(Neopentyl glycolato)boryl]phenyl Triflates and Halides for Fluoride-Ion-Mediated Generation of Functionalized Benzyne. *Advanced Synthesis & Catalysis.* 2015, 357, 2287-300.
25. Takubo K, Furutsu K, Ide T, Nemoto H, Ueda Y, Tsujikawa K, Ikawa T, Yoshimitsu T, Akai S. Diversity oriented synthesis of allocolchicinoids with fluoro and/or oxygen substituent(s) on the C-ring from a single common intermediate. *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 1562-76.
26. Murai K, Matsuura K, Aoyama H, Fujioka H. Oxidative Rearrangement Reaction to Fused Tetrahydroisoquinolines using in situ generated *N*-Chloroamine. *Organic Letters.* 2016, 18, 1314-7.
27. Sugiyama K, Oki Y, Kawanishi S, Kato K, Ikawa T, Egi M, Akai S. Spatial effects of oxovanadium-immobilized mesoporous silica on racemization of alcohols and application in lipase-catalyzed dynamic kinetic resolution. *Catal. Sci. Technol.* published online. 2016/3/8.
28. Ueda Y, Kitae K, Ooshio I, Fusamae Y, Kawaguchi M, Jinguchi K, Harada K, Hirata K, Tsujikawa K. A real-time PCR-based quantitative assay for 3-methylcytosine demethylase activity of ALKBH3. *Biochem. Biophys. Rep.* 2016, 5, 476-81.
29. Hashimoto Y, Yagi K, Kondoh M. Current progress in a second-generation claudin binder, anti-claudin antibody, for clinical applications. *Drug Discov Today.* 2016, 21, 1711-8.
30. Watari A, Hasegawa M, Yagi K, Kondoh M. Checkpoint Kinase 1 Activation Enhances Intestinal Epithelial Barrier Function via Regulation of Claudin-5 Expression. *PLoS One.* 2016, 11, e0145631.
31. Ueda Y, Kitae K, Ooshio I, Fusamae Y, Kawaguchi M, Jingushi K, Harada K, Hirata K, Tsujikawa K. A real-time PCR-based quantitative assay for 3-methylcytosine demethylase activity of ALKBH3. *Biochem Biophys Rep.* 2016, 5, 476-81.
32. Fujioka H, Matsumoto N, Kuboki Y, Mitsukane H, Ohta R, Kimura T, Murai K. Beckmann Fragmentation and Successive Carbon-Carbon Bond Formation Using Grignard Reagents via Phosponium Salt Intermediates. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 2016, 64, 718-22.
33. Murai K, Matsuura K, Aoyama H, Fujioka H. Oxidative Rearrangement via in Situ Generated *N*-Chloroamine: Synthesis of Fused Tetrahydroisoquinolines. *Organic Letters.* 2016, 18, 1314-7.

34. Sugiyama K, Oki Y, Kawanishi S, Kato K, Ikawa T, Egi M, Akai Shuji. Spatial effects of oxovanadium-immobilized mesoporous silica on racemization of alcohols and application in lipase-catalyzed dynamic kinetic resolution. *Catalysis Science & Technology*. 2016, 6, 5023–30.
35. Takubo K, Furutsu K, Ide T, Nemoto H, Ueda Y, Tsujikawa K, Ikawa T, Yoshimitsu T, Akai S. Diversity Oriented Synthesis of Allocolchicinoids with Fluoro and/or Oxygen Substituent(s) on the C-Ring from a Single Common Intermediate. *European Journal of Organic Chemistry*. 2016, 1562–76.
36. Ikawa T, Masuda S, Takagi A, Akai S. 1,3- and 1,4-Benzodiyne Equivalents for Regioselective Synthesis of Polycyclic Heterocycles. *Chemical Science*. 2016, 7, 5206-11.
37. Arai M, Yamano Y, Kamiya K, Setiawan A, Kobayashi M. Anti-dormant mycobacterial activity and target molecule of melophlins, tetramic acid derivatives isolated from a marine sponge of *Melophlus* sp. *J. Nat. Med.* 2016, 70, 467-75.
38. Arai M, Kamiya K, Shin D, Matsumoto H, Hisa T, Setiawan A, Kotoku N, Kobayashi M. N-Methylpiperazine A, a new 3-alkylpyridine alkaloid as an inhibitor of the cancer cells adapted to nutrient starvation, from an Indonesian marine sponge of *Xestospongia* sp. *Chem. Pharm. Bull.* 2016, 64, 766-71.
39. Ueda Y, Kitae K, Ooshio I, Fusamae Y, Kawaguchi M, Jingushi K, Harada K, Hirata K, Tsujikawa K. A real-time PCR-based quantitative assay for 3-methylcytosine demethylase activity of ALKBH3. *Biochem Biophys Rep.* 2016, 5, 476-81.
40. Yoshikawa Y, Yamakawa M, Kobayashi T, Murai K, Arisawa M, Sumimoto M, Fujioka H. First asymmetric total synthesis and the structure insight of laurenidificin. *European Journal of Organic Chemistry*. 2017, in press.
41. Ikawa T, Masuda S, Nakajima H, Akai S. 2-(Trimethylsilyl)phenyl Trimethylsilyl Ethers as Stable and Readily Accessible Benzyne Precursors. *The Journal of Organic Chemistry*. 2017, 82, 4242–53.
42. Kawanishi S, Sugiyama K, Oki Y, Ikawa T, Akai S. Preparation of optically active cycloalkenes bearing all-carbon quaternary stereogenic centres via lipase-oxovanadium combo-catalyzed dynamic kinetic resolution. *Green Chemistry*. 2017, 19, 411-7.
43. Arai M, Shin D, Kamiya K, Ishida R, Setiawan A, Kotoku N, Kobayashi M. Marine spongean polybrominated diphenyl ethers, selective growth inhibitors against the cancer cells adapted to glucose starvation, inhibits mitochondrial complex II. *J. Nat. Med.* 2017, 71, 44-9.
44. Kotoku N, Ishida R, Matsumoto H, Arai M, Toda K, Setiawan A, Muraoka O, Kobayashi M. Biakamides A–D, unique polyketides from a marine sponge, act as selective growth inhibitors of tumor cells adapted to nutrient starvation. *J. Org. Chem.* 2017, 82, 1705-18.
45. Kotoku N, Ito A, Shibuya S, Mizuno K, Takeshima A, Nogata M, Kobayashi M. Short-step Synthesis and Structure-activity Relationship of Cortistatin A Analogs. *Tetrahedron*. 2017, 73, 1342-9.
46. Kamiya K, Arai M, Setiawan A, Kobayashi M. Anti-dormant mycobacterial activity of viomellein and xanthomegnin, naphthoquinone dimers produced by marine-derived *Aspergillus* sp. *Nat. Prod. Commun.* 2017, in press (accepted on January 24, 2017).
47. Hashimoto Y, Yagi K, Kondoh M. Roles of the first-generation claudin binder, *Clostridium perfringens* enterotoxin, in the diagnosis and claudin-targeted treatment of epithelium-derived cancers. *Pflugers Arch.* 2017, 469, 45-53.
48. Ueda Y, Ooshio I, Fusamae Y, Kitae K, Kawaguchi M, Jingushi K, Harada K, Hirata K, Tsujikawa K. AlkB homolog 3-mediated tRNA demethylation promotes protein synthesis in cancer cells. *Sci Rep.* 2017, 7, 42271.
49. Hashimoto Y, Fukasawa M, Kuniyasu H, Yagi K, Kondoh M. Claudin-targeted drug development using anti-claudin monoclonal antibodies to treat hepatitis and cancer. *Ann NY Acad Sci.* in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

国際学会

1. The crystal structures of Bacterial multidrug efflux pumps with a specific inhibitor in the common inhibitory narrow pit., ポスター, Hayashi K, Nakashima R, Sakurai K, Yamasaki S, Nagata C, Hoshino K, Onodera Y, Nishino K, Yamaguchi A, The 16th SANKEN International Symposium 2013, The 11th SANKEN Nanotechnology Symposium 2013, Sustainable Society - After the Nuclear Power Plant Accident, 2013/1/22-23, 国内.

2. The crystal structures of Bacterial multidrug efflux pumps with a specific inhibitor in the common inhibitory narrow pit, ポスター, Hayashi K, Nakashima R, Sakurai K, Yamasaki S, Nagata C, Hoshino K, Onodera Y, Nishino K, Yamaguchi A, Gordon Research Conference, "Multi-Drug Efflux Systems" (Four Points Sheraton / Holiday Inn Express, Ventura, CA), 2013/3/17-22, 国外.
3. Inhibitor-bound structures of a multidrug exporters AcrB and MexB, 招待講演, Yamaguchi A, Gordon Research Conference, "Multi-Drug Efflux Systems", 2013/3/19, 国外.
4. Tissue-distribution of claudin-3/4 binder, the C-terminal fragment of Clostridium perfringens enterotoxin, in mice, ポスター, Li X, Kondoh M, Watari A, Yagi K, Experimental Biology 2013, 2013/4/20-24, 国外.
5. Inhibitor-bound structures of bacterial major multidrug efflux transporters, AcrB and MexB, ポスター, Hayashi K, Nakashima R, Sakurai K, Yamasaki S, Nishino K, Yamaguchi A, 5th Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment, 2013/6/30-7/3, 国外.
6. Peristaltic drug export mechanism of the multidrug exporter AcrB, ポスター, Yamasaki S, Nishino K, Nakashima R, Sakurai K, Yamaguchi A, 5th Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment, 2013/6/30-7/3, 国外.
7. Tissue-distribution and safety evaluation of a claudin-3/4 binder in mice, ポスター, Li X, Watari A, Yagi K, Kondoh M, The 2013 ASCB Annual Meeting, 2013/12/14-18, 国外.
8. Structural Basis of Bacterial Major Multidrug Efflux Transporter Inhibition, ポスター, Hayashi K, Nakashima R, Sakurai K, Yamasaki S, Nishino K, Yamaguchi A, The 17th SANKEN International Symposium / The 2nd International Symposium of Nano-Macro Materials, Devices, and System Research Alliance Project, 2014/1/21-22, 国内.
9. Structures of the Multidrug Exporter AcrB Reveal a Proximal Multisite Drug-binding Pocket, ポスター, Yamasaki S, Nishino K, Nakashima R, Sakurai K, Yamaguchi A, The 17th SANKEN International Symposium / The 2nd International Symposium of Nano-Macro Materials, Devices, and System Research Alliance Project, 2014/1/21-22, 国内.
10. Claudin-1 as a target for modulation of epidermal barriers., ポスター, Nakajima M, Yamashita M, Watari A, Yagi K, Fukasawa M, Kondoh M, Experimental Biology 2014, 2014/4/26-30, 国外.
11. Development of a novel strategy for the enhancement of drug absorption targeting Claudin, ポスター, Iida M, Suzuki H, Li X, Watari A, Kondoh M, Yagi K, 第12回プロテイン・アイランド 松山国際学術シンポジウム, 2014/9/17, 国内.
12. Inhibitor-bound Structures of Multidrug Exporters AcrB and MexB, 口頭, Yamaguchi A, Gordon Research Conference, "Multi-Drug Efflux Systems", 2015/4/26-5/1, 国外.
13. Inhibitor-bound structures and inhibition mechanism of multidrug efflux pumps, 口頭, Yamasaki S, Nakashima R, Sakurai K, Hayashi K, Nagata C, Hoshino K, Onodera Y, Yamaguchi A, Nishino K, 6th Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment: ARAE2015, 2015/6/29-7/1, 国外.
14. V-MPS/lipase Combo-catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Propargyl Alcohols, ポスター, Kawanishi S, Dhiman K, Sugiyama K, Oki Y, Akai S, Molucular Chirality Asia 2016, 2016/4/20-22, 国内.

15. Trifluoromethanesulfonyloxy-group-directed regioselective reactions of benzyne for the synthesis of benzo-fused heterocycles, ポスター, Ikawa T, Kaneko H, Masuda S, Akai S, The Twenty-Fifth French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry(FJS 2016) , 2016/5/15-18, 国内.
16. Asymmetric synthesis of all-carbon quaternary stereogenic centers via lipase-vanadium combo-catalyzed dynamic kinetic resolution, 口頭, Kawanishi S, Sugiyama K, Oki Y, Akai S, The Twenty-Fifth French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry(FJS 2016) , 2016/5/15-18, 国内.
17. Dynamic kinetic resolution of racemic propargyl alcohols by oxovanadium/lipase combo catalysis, ポスター, Kawanishi S, Kundu D, Sugiyama K, Oki Y, Akai S, 17th Tetrahedron Symposium , 2016/6/28-7/1, 国外.
18. Peristaltic drug export mechanism of the multidrug exporter AcrB, ポスター, Yamasaki S, Nishino K, Nakashima R, Sakurai K, Yamaguchi A, 6th Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment: ARAE2015, 2015/6/29-7/1, 国外.
19. Inhibitor-bound structures and inhibition mechanism of multidrug efflux transporters, ポスター, Yamasaki S, Nakashima R, Sakurai K, Hayashi K, Nagata C, Hoshino K, Onodera Y, Yamaguchi A, Nishino K, The 14th Awaji International Forum on Infection and Immunity, 2015/9/8-11, 国外.
20. Structural Basis of Bacterial Multidrug Efflux Pumps and Development of Pump Inhibitors, 口頭, Yamaguchi A, JST CREST-PREST Joint International Symposium “Structural Biological Dynamics from Molecules to Life with 60 Trillion Cells, 2015/11/5, 国外.
21. Structural Basis for the Inhibition of Multidrug Efflux Pumps, ポスター, Yamasaki S, Nakashima R, Sakurai K, Hayashi K, Nagata C, Hoshino K, Onodera Y, Yamaguchi A, Nishino K, The 19th SANKEN International Symposium 2015, The 14th SANKEN Nanotechnology Symposium, 2015/12/7-9, 国外.
22. 1,3-Benzdiyne equivalent bearing traceless directing groups for regioselective synthesis of polycyclic angular heterocycles, 口頭, Ikawa T, Masuda S, Takagi A, Akai S, 7th Heron Island Conference on Reactive Intermediates and Unusual Molecules, 2016/7/9-15, 国外.
23. Safety profile and anti-tumor activity of a new generated human/mouse cross-reactive Anti-claudin-4 monoclonal antibody in mice, ポスター, Hashimoto Y, Kawahigashi Y, Hata T, Kimura Y, Watari A, Kondoh M, Yagi K, European Cancer Congress, 2015/9/25-29, 国外.
24. A Challenge for Lipase-Vanadium Combo -catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Propargyl Alcohols, ポスター, Kawanishi S, Oki S, Dhiman K, Sugiyama K, Oki Y, Akai S, The 10th International Symposium on Integrated Synthesis(ISONIS-10), 2016/11/18-19, 国内.

国内学会

1. RND 型多剤排出ポンプ阻害剤開発の基本概念, 口頭, 林克彦, 中島良介, 櫻井啓介, 山崎聖司, 長田親弘, 小野寺宜郷, 西野邦彦, 山口明人, 日本薬学会第 133 年会, 2013/3/27-30, 国内.
2. 多剤排出タンパク AcrB, MexB の阻害剤結合構造, 招待講演, 中島良介, 櫻井啓介, 山崎聖司, 林克彦, 西野邦彦, 山口明人, 第 8 回トランスポーター研究会, 2013/6/15-16, 国内.
3. 化合物ライブラリースクリーニングによるインドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ新規阻害剤の発見, ポスター, 志村明人, 川崎崇弘, 福永彩乃, 山下沢, 辻野博文, 宇野公之, 第 23 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 2013/6/21, 国内.

4. 上皮バリア制御による薬物吸収促進研究の新展開, 口頭, 近藤昌夫, 八木清仁, 第 29 回 DDS 学会学術集会, 2013/7/4-5, 国内.
5. Crystal structures of the inhibitor-bound multi-drug efflux transporters, AcrB and MexB, 口頭, Hayashi K, Nakashima R, Sakurai K, Yamasaki S, Nishino K, Yamaguchi A, 第 86 回 日本生化学会大会, 2013/9/11-12, 国内.
6. Crystal structures of the inhibitor-bound multi-drug efflux transporters, AcrB and MexB, ポスター, Hayashi K, Nakashima R, Sakurai K, Yamasaki S, Nishino K, Yamaguchi A, 第 86 回 日本生化学会大会, 2013/9/11-12, 国内.
7. RND 型薬剤排出トランスポーターの阻害活性の構造的基礎, 口頭, Sakurai K, Nakashima R, Yamasaki S, Hayashi K, Nishino K, Yamaguchi A, 第 51 回日本生物物理学会年会, 2013/10/28-30, 国内.
8. 異物排出トランスポーターの阻害剤結合様式と阻害メカニズムの解明, 山崎聖司, 中島良介, 櫻井啓介, 林克彦, 長田親弘, 星野一樹, 小野寺宜郷, 西野邦彦, 山口明人, 第 66 回日本細菌学会関西支部総会, 2013/11/16, 国内.
9. 多剤排出タンパクの阻害剤結合構造, 口頭, 中島良介, 櫻井啓介, 山崎聖司, 林克彦, 西野邦彦, 山口明人, 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2013/11/21-22, 国内.
10. 異物排出輸送体阻害の構造的基礎, 口頭, 山口明人, 第 39 回日本生体エネルギー研究会, 2013/12/18, 国内.
11. 多剤排出トランスポーターの阻害剤結合様式と阻害メカニズムの解明, 口頭, 山崎聖司, 中島良介, 櫻井啓介, 林克彦, 長田親弘, 星野一樹, 小野寺宜郷, 西野邦彦, 山口明人, 第 87 回日本細菌学会総会, 2014/3/26-28, 国内.
12. 多剤排出トランスポーターの阻害剤結合様式と阻害メカニズムの解明, ポスター, 山崎聖司, 中島良介, 櫻井啓介, 林克彦, 長田親弘, 星野一樹, 小野寺宜郷, 西野邦彦, 山口明人, 第 87 回日本細菌学会総会, 2014/3/26-28, 国内.
13. 上皮を標的とした創薬基盤研究~Dual specific claudin3/4 抗体の動態特性および抗癌活性解析~, 口頭, 木村友香, 李相儒, 飯田愛未, 多田稔, 石井明子, 國安弘基, 深澤征義, 渡利彰浩, 近藤昌夫, 八木清仁, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/27-30, 国内.
14. 上皮を標的とした創薬基盤研究~Claudin-1 を標的とした表皮バリア制御の可能性~, 口頭, 中嶋美咲, 山下真代, 渡利彰浩, 深澤征義, 近藤昌夫, 八木清仁, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/27-30, 国内.
15. SBDD に基づく新規異物排出タンパク機能阻害剤の合成と構造活性相関, 口頭, 井上雄太, 山崎聖司, 櫻井啓介, 古澤秀明, 樋口雄介, 山口明人, 加藤修雄, 日本化学会第 94 春季年会, 2014/3/28, 国内.
16. RND 型異物排出タンパクのユニバーサル阻害剤開発, 招待講演, 櫻井啓介, 中島良介, 山崎聖司, 林克彦, 西野邦彦, 山口明人, 第 9 回トランスポーター研究会, 2014/6/15, 国内.
17. グラム陰性菌多剤排出トランスポーターの阻害剤結合構造, 口頭, 林克彦, 中島良介, 櫻井啓介, 山崎聖司, 西野邦彦, 山口明人, 第 12 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム(PPF2014), 2014/7/14-15, 国内.
18. 異物排出の構造的基盤, 口頭, 山口明人, 中島良介, 櫻井啓介, 生体エネルギー研究会 第 40 回 討論会, 2014/12/11-13, 国内.

19. Claudin を標的とした創薬技術の開発 (Recent advances in claudin binder platforms and their contribution to drug development) , 口頭, 近藤昌夫, 第 120 回日本解剖学会, 第 92 回日本生理学会大会, 2015/3/21-23, 国内.
20. 細菌異物排出ポンプの阻害剤結合様式と阻害メカニズムの解明, 口頭, 山崎聖司, 中島良介, 櫻井啓介, 林克彦, 長田親広, 星野一樹, 小野寺宜郷, 山口明人, 西野邦彦, 第 62 回 日本生化学会近畿支部例会, 2015/5/16, 国内.
21. 細菌異物排出ポンプの阻害剤結合様式と阻害メカニズムの解明, ポスター, 山崎聖司, 中島良介, 櫻井啓介, 林克彦, 長田親広, 星野一樹, 小野寺宜郷, 山口明人, 西野邦彦, 第 62 回 日本生化学会近畿支部例会, 2015/5/16, 国内.
22. トリプトファン類似体を用いたインドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼの基質認識機構の解明, ポスター, 前田祥太郎, 志村明人, 福永彩乃, 辻野博文, 宇野公之, 第 25 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 2015/5/30, 国内.
23. ABH3 による RNA 脱メチル化制御の破綻が膵癌の進行に寄与する, ポスター, 上田裕子, 川上竜司, 神宮司健太郎, 古川龍彦, 辻川和丈, 第 19 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2015/6/11, 国内.
24. 緑膿菌多剤排出トランスポーター新規阻害剤の研究, ポスター, 井上雄太, 山口明人, 日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会, 2015/6/12, 国内.
25. Claudin-1 を標的とした経皮吸収促進の可能性, 口頭, 中嶋美咲, 山下真代, 渡利彰浩, 深澤征義, 八木清仁, 近藤昌夫, 第 31 回日本 DDS 学会学術集会, 2015/7/2-3, 国内.
26. 細菌異物排出ポンプの阻害剤結合様式と阻害メカニズムの解明, 口頭, 山崎聖司, 中島良介, 櫻井啓介, 林克彦, 長田親広, 星野一樹, 小野寺宜郷, 山口明人, 西野邦彦, 第 27 回微生物シンポジウム, 2015/9/4, 国内.
27. 血管内皮細胞特異的受容体を標的とする新規全身性炎症治療薬の開発, 口頭, 重定直弥, 真鍋詩織, 山本奈那, William Aird, 岡田欣晃, 土井健史, 第 14 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム 2015, 2015/9/12, 国内.
28. 脂質異常症治療薬を目指した核内受容体 PPAR α の新規活性化化合物の開発, 口頭, 杠智博, 橘敬祐, 前川貴志, 田畑遼太郎, 石本憲司, 小林直之, 田中十志也, 児玉龍彦, 宮地弘幸, 土井健史, 第 65 回 日本薬学会近畿支部総会・大会, 2015/10/17, 国内.
29. 多剤耐性菌感染症の克服に向けた細菌薬剤排出ポンプの構造解析と阻害剤開発, 口頭, 山崎聖司, 井上雄太, 樋口雄介, 中島良介, 櫻井啓介, 林克彦, 長田親広, 星野一樹, 小野寺宜郷, 加藤修雄, 山口明人, 西野邦彦, 第 68 回日本細菌学会関西支部総会, 2015/11/28, 国内.
30. 異物排出ポンプによる異物認識と異物排出の構造的基盤, 口頭, 山口明人, 中島良介, 櫻井啓介, 日本生体エネルギー研究会第 41 回討論会, 2015/12/21, 国内.
31. Robo4 発現抑制分子を用いた新規敗血症治療戦略の可能性, 口頭, 岡田欣晃, 第二回血管生物医学学会若手研究会, 2016/3/5, 国内.
32. Tight junction binder による核酸医薬の経口投与方法開発に関する基盤研究, 口頭, 渡利彰浩, 藤原果奈, 渡辺知恵, 仁科一隆, 永田哲也, 近藤昌夫, 横田隆徳, 村上正裕, 八木清仁, 日本薬学会第 136 年会, 2016/3/26-29, 国内.

33. Tight junction binder による上皮バリア制御時における遺伝子発現変動の解析, ポスター, 関昌孝, 井口大輔, 早石知浩, 吉田有裕美, 渡利彰浩, 近藤昌夫, 八木清仁, 日本薬学会 第 136 年会, 2016/3/26-29, 国内.
34. Claudin を標的とした創薬基盤技術の開発~claudin-4 を標的としたがん治療戦略の有効性及び安全性の評価~, ポスター, 松田基, 橋本洋佑, 川東祐美, 畑智幸, 渡利彰浩, 近藤昌夫, 岡田欣晃, 土井健史, 八木清仁, 多田稔, 石井明子, 深澤征義, 日本薬学会 第 136 年会, 2016/3/26-29, 国内.
35. 非小細胞肺癌細胞における ABH3 の DNA 脱メチル化機能解析, 小垣考弘, 仲井秀一, 大塩郁幹, 河口恵, 西本愛, 北恵郁緒里, 小林巧明, 神宮司健太郎, 上田裕子, 深田宗一郎, 辻川和丈, 日本薬学会 136 年会, 2016/3/28, 国内.
36. 新規ラセミ化触媒 V-MPS を活用した動的光学分割:不斉第四級炭素構築と適用拡大, 口頭, 川西真司, 杉山公二, 大木康寛, Kundu Dhiman, 赤井周司, 第 14 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2016/5/27-28, 国内.
37. 耐性菌異物排出ポンプに着目した新規治療薬の開発, 招待講演, 山崎聖司, 中島良介, 櫻井啓介, 林克彦, 井上雄太, 樋口雄介, 加藤修雄, 山口明人, 西野邦彦, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/9-11, 国内.
38. IDO 阻害剤の結合機構の解明と創薬への展開, ポスター, 勝田将史, 前田祥太郎, 山下沢, 辻野博文, 宇野公之, 第 26 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 2016/6/17, 国内.
39. Structural analysis and new inhibitor development against multidrug efflux pumps, ポスター, Yamasaki S, Nakashima R, Sakurai K, Hayashi K, Inoue Y, Higuchi Y, Kato N, Yamaguchi A, Nishino K, 第 16 回日本蛋白質科学会年会, 2016/6/7-9, 国内.
40. ベンザインのマイクロフローフッ素化によるフルオロベンゼン誘導体合成法の開発, ポスター, 増田茂明, 井川貴詞, 赤井周司, 第 36 回有機合成若手セミナー, 2016/8/9, 国内.
41. 2-ボリルフェニルノナフラートを前駆体とする温和な条件下でのベンザイン発生とベンゾ縮合複素環の合成, 口頭, 高木晃, 井川貴詞, 山本梨加, 伊藤豊浩, 赤井周司, 第 46 回複素環化学討論会, 2016/9/26-28, 国内.
42. テトラヒドロキノリン類の位置選択的脱酸素フッ素化法の開発, 口頭, 斉藤和幸, 田窪景太, 古津利宜, Ahmed Abubakr, 赤井周司, 第 39 回フッ素化学討論会, 2016/9/29-30, 国内.
43. 非小細胞肺癌細胞において DNA/RNA 脱メチル化酵素 ALKBH3 は p53 シグナル伝達経路を介して DNA メチル化損傷を修復する, ポスター, 小垣考弘, 神宮司健太郎, 長谷拓明, 辻川和丈, 日本癌学会学術総会, 2016/10/6-8, 国内.
44. 耐性菌異物排出ポンプの構造解析と新規阻害剤開発, 口頭, 山崎聖司, 中島良介, 櫻井啓介, 林克彦, 井上雄太, 樋口雄介, 加藤修雄, 山口明人, 西野邦彦, 第 45 回 薬剤耐性菌研究会, 2016/10/21-22, 国内.
45. 芳香族脱酸素フッ素化の位置制御:含フッ素テトラヒドロキノリン類の合成研究, ポスター, 斉藤和幸, 田窪景太, 古津利宜, Ahmed Abubakr, 赤井周司, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016/11/7-8, 国内.
46. がん細胞における AlkB homolog 3 (ALKBH3)による RNA メチル化修飾制御の意義, ポスター, 上田裕子, 大塩郁幹, 長谷拓明, 北恵郁緒里, 河口恵, 小垣考弘, 神宮司健太郎, 辻川和丈, 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1, 国内.

47. RNA epigenetics による生体制御の基盤的研究, ポスター, 長谷拓明, 大塩郁幹, 上田裕子, 北恵郁緒里, 西本愛, 犬伏智子, 木本瑞基, 古川龍彦, 辻川和丈, 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1, 国内.
48. 軸不斉化合物のリパーゼ触媒動的光学分割法の開発, 口頭, 大木康寛, 赤井周司, 第 18 回生体触媒化学シンポジウム in 東京, 2016/12/21-22, 国内.
49. V-MPS/リパーゼ複合触媒動的光学分割～不斉第4級炭素への応用～, ポスター, 川西真司, 杉山公二, 大木康寛, 赤井周司, 第 18 回生体触媒化学シンポジウム in 東京, 2016/12/21-22, 国内.
50. 耐性菌多剤排出トランスポーターの生化学的解析と新規阻害剤開発, 招待講演, 山崎聖司, 林克彦, 井上雄太, 樋口雄介, 櫻井啓介, 中島良介, 加藤修雄, 山口明人, 西野邦彦, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/3/19-21, 国内.
51. RND 型多剤排出トランスポーターの構造的基盤, 招待講演, 中島良介, 櫻井啓介, 山口明人, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/3/19-21, 国内.
52. ベンズジイン等価体を用いる多環芳香族炭化水素の合成, ポスター, 井川貴詞, 王鼎, 増田茂明, 赤井周司, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
53. DKR/IMDA ドミノ型反応を鍵とする(-)-himacine の全合成, ポスター, 杉山公二, 川西真司, 赤井周司, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
54. Regiocontrol of the deoxyfluorinative rearrangement reactions of 4,4-disubstituted 2-hydroxycyclohexa-2,5-dieneones into ortho-fluorophenols, 口頭, Ahmed ABUBAKR, 斉藤和幸, 田窪景太, 赤井周司, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
55. TR-FRET による低分子 CLDN-4 binder スクリーニング系の構築, 口頭, 坂本雄太, 渡利彰浩, 小高美樹, 久家広大, 八木清仁, 近藤昌夫, 日本薬学会 第 137 年会, 2017/3/25-27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. ヒットからリードへとつなぐ創薬研究の推進 –大阪大学創薬推進研究拠点の取り組み–, 宇野公之, 第 86 回日本薬理学会年会「アカデミア創薬シーズ探索シンポジウム」, 2013/3/22, 国内.
2. 創薬等プラットフォーム事業における大阪大学・創薬推進研究拠点の取り組み, 宇野公之, よこはま NMR 構造生物学研究会第 47 回ワークショップ「創薬等プラットフォーム」, 2013/7/3, 国内.
3. Nature (Spotlight on OSAKA), Kazutake Tsujikawa, <http://www.nature.com/naturejobs/science/articles/10.1038/nj0433>, 2014/10/2, 国外
4. 動き出した創薬オープンイノベーションネットワーク, 長野哲雄, 藤川保彦, 前仲勝実, 青木淳賢, 一條秀憲, 萩原正敏, 辻川和丈, 津田誠, 田中義正, 日本薬学会大 137 年会シンポジウム, 2015/3/26, 国内
5. 大阪大学の創薬支援技術基盤プラットフォーム事業制御拠点における創薬研究の成果 辻川和丈, 寺下善一, 大阪大学未来医療機構 第六部門 (創薬基盤科学研究部門) シンポジウム;創薬技術と実用化戦略の最先端、創薬支援技術交流会、2016/1/15 国内

(4) 特許出願

非公開