

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）薬物代謝を考慮したヒット化合物の最適化と、多様な生理活性化合物の提供
（英語）Optimization of hit compounds considering drug metabolism properties and supply of various bioactive compounds

補助事業担当者 （日本語）慶應義塾大学薬学部 教授 増野匡彦

所属 役職 氏名：（英語）Tadahiko Mashino, Professor, Faculty of Pharmacy, Keio 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）

医薬品開発において代謝をはじめとする ADME や毒性を考慮したドラッグデザイン及び合成展開は不可欠であり、本事業では、薬物代謝を考慮した構造最適化の支援およびそれを実施するための高度化研究を行った。また、新奇性を持ち従来の化合物とは異なる生理活性を示す可能性がある化合物の合成及びそれらの合成ルートの開発を行い、合成した化合物を東京大学創薬機構に提供しライブラリーの多様化に貢献した。

1. 以下の 5 つのプログラムに対し薬物代謝を考慮した構造最適化の支援を行った。また、それに伴い、化合物の ADME 特性（代謝安定性、不可逆的 CYP 阻害、水溶性、膜透過性、代謝物）評価のための様々なアッセイ系を立ち上げた。[] 内には連携した機関を記す。

- ① Keap1-Nrf2 相互作用阻害剤の開発 [東京大学創薬機構、新潟大学、兵庫県立大学、東北大学] 東京大学創薬機構で見いだされたリード化合物をもとに、新規誘導体 146 化合物を合成し提供した。当初計画になかった Keap1-リン酸化 p62 相互作用阻害剤を見だし、抗がん剤への適応が開けた。

- ② パーキンソン病治療薬を目指したオキシカム誘導体の創製 [旭川医科大学薬剤部] 旭川医科大学で見いだされたリード化合物をもとに、新規誘導体 55 化合物を合成し提供した。オキシカム骨格以外の活性物質も見いだした。中枢系薬で重要な脳内移行性の評価系も確立した。
 - ③ カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスならびにその関連腫瘍治療薬の創製 [京都薬科大学細胞生物学分野] 上記に有効なフラレン誘導体 26 化合物を合成し提供した。
 - ④ 慢性骨髄増殖性腫瘍の原因遺伝子として同定されているチロシンキナーゼ JAK2 の点変異体が関連したがん細胞に対し強いアポトーシス効果を有する化合物の提供 [慶應義塾大学薬学部衛生化学講座] 上記に有効なフラレン誘導体 18 化合物を合成し提供した。さらに、標的タンパク同定ツールとなるビオチン化誘導体も合成した。
 - ⑤ がん放射線治療において腫瘍組織周囲の正常組織を放射線から防護する放射線防護剤の提供 [放射線医学総合研究所] 当研究室で開発している抗酸化化合物 (32 化合物) を提供した。
2. フラレン誘導体、糖鎖、テルペノイド誘導体、ステロイド誘導体、さらには当初計画になかった抗酸化化合物など、新奇な骨格を持ち従来の化合物とは異なる生理活性を示す可能性がある化合物群の合成及びそれらの合成ルートを開発した。提供した化合物に関しては細胞毒性を評価した。東京大学創薬機構への提供化合物総数は全事業期間を通して 204 化合物であった。
3. さらに、将来の支援に向けて、高度化研究として主に以下の基礎研究を行い成果を得た。
- ① 肝障害を有する医薬品 (例: 高尿酸血症治療薬ベンズプロマロン、抗 HIV 薬ネビラピン、高血圧治療薬ラベタロール、心不全治療薬アミオダロン) の毒性機構を解明し、それを基盤にした低毒性医薬候補を創製した。本知見は肝毒性を回避する構造最適化手法の開発につながる。
 - ② 効率の高い代謝物標品合成法となる、シトクロム P450 化学モデルや酵素化学複合合成法を開発した。また、高効率代謝物精製法も確立した。
 - ③ 様々なバイファンクショナルな活性を有するフラレン誘導体を創製した。多剤併用療法に代わり得る画期的な抗 HIV 薬のリードになることが期待される。また、新たなコンセプトである多標的型医薬品開発にもつながる。
 - ④ 無脊椎動物から見出された糖脂質や糖タンパク質糖鎖の全合成とグリコシド結合形成時の立体選択的制御法を見いだした。
 - ⑤ ラジカルドミノ環化を利用した立体選択的四環系ステロイド骨格等の合成法を確立した。不斉中心の立体化学構築に微生物ライブラリーが有効であった。

We supported hit-to-lead synthesis and lead optimization considering drug metabolism properties. We also synthesized and supplied a variety of novel bioactive compounds.

1. We supported hit-to-lead synthesis and lead optimization in five programs described below. For this purpose, we implemented assay methods to evaluate ADME profiles such as metabolic stability, irreversible CYP inhibition, aqueous solubility, membrane permeability, and metabolite identification.
 - i. Discovery of Keap1-Nrf2 protein-protein interaction inhibitors [in collaboration with Drug Discovery Initiative in the University of Tokyo, School of Medicine Niigata University, University of Hyogo, and Tohoku University] (146 compounds)
 - ii. Discovery of oxicom derivatives for the treatment of Parkinson's disease [in collaboration with Department of Hospital Pharmacy and Pharmacology in Asahikawa Medical University] (55 compounds)
 - iii. Synthesis of fullerene derivatives effective for neoplasm caused by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) [in collaboration with Department of Cell Biology in Kyoto Pharmaceutical University] (26 compounds)
 - iv. Synthesis of fullerene derivatives to induce apoptosis of cells transformed by JAK2 V617F mutant associated with myeloproliferative disorder [in collaboration with Hygienic Chemistry in Keio University Faculty of Pharmacy] (18 compounds)
 - v. Synthesis of radioprotector to reduce the damage in normal tissues during radiotherapy of tumors [in collaboration with National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology] (32 compounds)
2. We synthesized and supplied a variety of compounds including not only fullerene derivatives, sugar derivatives, terpenoids and steroids but also antioxidant compounds which were not in an original plan to the compound library in Drug Discovery Initiative, the University of Tokyo. The total number of compounds supplied was 204.
3. To innovate our scientific technologies, we accomplished basic studies described below which aim future sharing or support.
 - i. Drug discovery towards safer drugs based on the mechanism for metabolic activation of hepatotoxic drugs (e.g. benzbromarone, nevirapine, labetalol, amiodarone)
This knowledge leads to development of the structure optimization technique which avoids liver toxicity.
 - ii. Synthesis of metabolites using cytochrome P450 chemical models or integrated chemo-enzymatic systems
 - iii. Synthesis of bioactive fullerene derivatives with bifunctionality (e.g. anti-HIV and anti-HCV, anti-HIV and anticancer, anti-HCV and antioxidant)
This result leads to the development of multi-target drug which is a new concept.
 - iv. Total synthesis of glycoconjugates originated from invertebrates and stereoselective control during the formation of glycoside linkage
 - v. Stereoselective synthesis of steroid structures via domino cyclization approach

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 1 件、国際誌 32 件）

1. 大江知之, 高橋恭子, 中村成夫, 増野匡彦, 肝毒性を示す医薬品の代謝活性化機構の解析とそれに基づいた創薬戦略, *薬学雑誌*, 2017, 137, 249-255.
2. S, Hagihara, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji, Formal synthesis of englerin A utilizing regio- and diastereoselective [4+3]cycloaddition, *J. Antibiot.*, submitted.
3. K. Kuwata, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji, Chemo-enzymatic Synthesis of (*R*)-5-Hydroxymethyl-2-isopropyl-5-methylcyclopent-1-en-1-yl Trifluoromethylsulfonate, a Potential Chiral Building Block for Multicyclic Terpenoids, *Tetrahedron: Asymmetry*, accepted for publication.
4. T. Nagai, S. Sakurai, N. Natori, M. Hataoka, T. Kinoshita, H. Inoue, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Synthesis of Enantiomerically Enriched Drug Precursors and an Insect Pheromone *via* Reduction of Ketones Using Commercially Available Carbonyl Reductase Screening Kit “Chiralscreen® OH”, *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.03.067>.
5. Y. Yamashita, A. Biard, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Short-step Syntheses of Naturally Occurring Polyoxygenated Aromatics Based on Site-Selective Transformation, *Biosci. Biotech. Biochem.*, 2017, DOI: 10.1080/09168451.2017.1303362.
6. H. Okazaki, Y. Ueda, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Synthesis of Benzyl Tetra-*O*-acetyl- α -L-glucopyranoside from Benzyl 2,3-Dideoxy- β -D-*erythro*-hex-2-enopyranoside, *Heterocycles*, 2017, 95, 862-871.
7. Y. Yamashita, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, (*R*)-3-Hydroxy-*N*-methylpiperidine, a Synthetic Key Intermediate of (*R*)-Mepenzolate, Based on the Lipase-catalyzed Resolution of the Racemic Form, *Heterocycles*, 2017, 95, 370-379.
8. M. Furuta, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji, Synthesis of *trans,trans,cis*-Fused Tetracyclic Skeleton *via* Radical Domino Cyclization, *Tetrahedron*, 2017, 73, 2316-2322.
9. K. Hanaya, K. Matsumoto, Y. Yokoyama, M. Shoji, J. Kizu, T. Sugai, Synthesis of Linezolid Metabolites PNU-142300 and PNU-142586 toward the Exploration of Metabolite-related Events, *Chem. Pharm. Bull.*, 2017, 65, 194-199.
10. D. Yasuda, M. Nakajima, A. Yuasa., R. Obata, K. Takahashi, T. Ohe, Y. Ichimura, M. Komatsu, M. Yamamoto, R. Imamura, H. Kojima, T. Okabe, T. Nagano, T. Mashino, Synthesis of Keap1-phosphorylated p62 and Keap1-Nrf2 protein-protein interaction inhibitors and their inhibitory activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26, 5956-5959.
11. T. Saito, Y. Ichimura, K. Taguchi, T. Suzuki, T. Mizushima, K. Takagi, Y. Hirose, M. Nagahashi, T. Iso, T. Fukutomi, M. Ohishi, K. Endo, T. Uemura, Y. Nishito, S. Okuda, M. Obata, T. Kouno, R. Imamura, Y. Tada, R. Obata, D. Yasuda, K. Takahashi, T. Fujimura, J. Pi, M. S. Lee, T. Ueno, T. Ohe, T. Mashino, T. Wakai, H. Kojima, T. Okabe, T. Nagano, H. Motohashi, S. Waguri, T. Soga, M. Yamamoto, K. Tanaka, M. Komatsu, p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming, *Nat. Commun.*, 2016, 7, 12030, 1-16.

12. M. Funakoshi-Tago, Y. Miyagawa, F. Ueda, T. Mashino, Y. Moriwaki, K. Tago, T. Kasahara, H. Tamura, bis-Malonic acid fullerene derivative significantly suppressed IL-33-induced IL-6 expression by inhibiting NF- κ B activation, *Int. Immunopharmacol.*, 2016, 40, 254-256.
13. H. Kataoka, T. Ohe, K. Takahashi, S. Nakamura, T. Mashino, Novel fullerene derivatives as dual inhibitors of Hepatitis C virus NS5B polymerase and NS3/4A protease, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26, 4565-4567.
14. D. Yasuda, K. Takahashi, T. Ohe, S. Nakamura, T. Mashino, Preparation and antioxidant/pro-oxidant activities of 3-monosubstituted 5-hydroxyoxindole derivatives, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2016, 59, 165-173.
15. M. Funakoshi-Tago, M., T. Hattori, F. Ueda, K. Tago, T. Ohe, T. Mashino, H. Tamura, A proline-type fullerene derivative inhibits adipogenesis by preventing PPAR γ activation, *Biochem. Biophys. Rep.*, 2016, 20, 258-263.
16. N. Hada, A. Kitamura, K. Yamano, F. Schweizer, F. Kiuchi, Synthesis and antigenicity against human sera of a biotin-labeled oligosaccharide portion of a glycosphingolipid from the parasite *Echinococcus multilocularis*, *Chem. Pharm. Bull.*, 2016, 64, 865-873.
17. Y. Yamashita, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Simple Synthesis of Sakuranetin and Selinone *via* a Common Intermediate, Utilizing Complementary Regioselectivity in the Deacetylation of Naringenin Triacetate, *Chem. Pharm. Bull.*, 2016, 64, 961-965.
18. Y. Yamashita, T. Kurihara, T. Horiguchi, A. Miki, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya, *Ex situ* Enantioconvergent Approaches for Effective Use of Undesired Isomers: Stereochemical Convergence of Substrates with Multiple Chiral Centers and Recycling of Decarboxylated Byproduct, *SYNTHESIS*, 2016, 48, 2191-2200.
19. S. Hanamura, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Synthesis of Acacetin and Resveratrol 3,5-Di-*O*- β -glucopyranoside Based on the Lipase-catalyzed Regioselective Deacetylation on Polyphenol Glycoside Peracetates as the Key Step, *J. Mol. Catal. B: Enz.*, 2016, 128, 19-26.
20. K. Hanaya, S. Yoshioka, S. Ariyasu, S. Aoki, M. Shoji, T. Sugai, Development of a Novel Sulfonate Ester-based Prodrugs Strategy, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 2016, 26, 545-550.
21. Y. Kitagawara, T. Ohe, K. Tachibana, K. Takahashi, S. Nakamura, T. Mashino, Novel Bioactivation Pathway of Benzbromarone Mediated by Cytochrome P 450, *Drug Metab. Dispos.*, 2015, 43, 1303-1306.
22. T. Yasuno, T. Ohe, K. Takahashi, S. Nakamura, T. Mashino, The human immunodeficiency virus-reverse transcriptase inhibition activity of novel pyridine/pyridinium-type fullerene derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25, 3226-3229.
23. N. Hada, R. Shimura, K. Hakamata, H. Kiyohara, H. Yamada, T. Takeda, F. Kiuchi, Synthesis of Model compounds related to linear β -D-(1 \rightarrow 6)-galactosyl side-chains of polysaccharides from *Astragalus mongholicus* Bunde, *Heterocycles*, 2015, 90, 563-578.
24. K. Yashiro, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya, New Synthesis of Artepillin C, a Prenylated Phenol, Utilizing Lipase-catalyzed Regioselective Deacetylation as the Key Step, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2015, 79, 1926-1930.
25. T. Watanabe, S. Nakamura, T. Ono, S. Ui, S. Yagi, H. Kagawa, H. Watanabe, T. Ohe, T. Mashino, M. Fujimuro, Pyrrolidinium fullerene induces apoptosis by activation of procaspase-9 *via* suppression of Akt in primary effusion lymphoma, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2014, 451, 93-100.

26. M. Funakoshi-Tago, M. Tsukada, T. Watanabe, Y. Mameda, K. Tago, T. Ohe, S. Nakamura, T. Mashino, T. Kasahara. Effect of chemical modification on the ability of pyrrolidinium fullerene to induce apoptosis of cells transformed by JAK2 V617F mutant, *Int. Immunopharmacol.*, 2014, 20, 258-263.
27. N. Hada, A. Miyamura, I. Ohtsuka F. Kiuchi, Synthetic studies on glycosphingolipids from protostomia phyla: Synthesis of glycosphingolipid from the marine sponge *Spheciospongia vesparia* and its analogue, *Heterocycles*, 2014, 88, 689-704.
28. N. Natori, K. Nakagawara, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya, Recognition of the Remote Chiral Center in Lipase-catalyzed Kinetic Resolution of [2-Methyl-2-(2'-naphthyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]methyl Acetate, the Precursor of 2-Methyl-2-(2'-naphthyl)-1,3-benzodioxole-4-carboxylic Acid (MNB Carboxylic Acid), *J. Mol. Catal. B: Enz.*, 2014, 109, 130-135.
29. M. Furuta, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji, Divergent Synthesis of Pseudoenantiomers for ABC-ring Moiety of Steroids, *Tetrahedron Lett.*, 2014, 55, 3189-3191.
30. D. Yasuda, K. Takahashi, T. Ohe, S. Nakamura, T. Mashino, Antioxidant activities of 5-hydroxyoxindole and its 3-hydroxy-3-phenacyl derivatives: The suppression of lipid peroxidation and intracellular oxidative stress, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, 21, 7709-7714.
31. D. Yasuda, K. Takahashi, T. Kakinoki, Y. Tanaka, T. Ohe, S. Nakamura, T. Mashino, Synthesis, radical scavenging activity and structure-activity relationship of uric acid analogs, *Med. Chem. Comm.*, 2013, 4, 527-529.
32. K. Asami, T. Machida, S. Jung, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Synthesis of (R)-Bambuterol Based on Asymmetric Reduction of 1-[3,5-Bis(dimethylcarbamoyloxy)phenyl]-2-chloroethanone with Incubated Whole Cells of *W. californica*, *J. Mol. Catal. B: Enz.*, 2013, 97, 106-109.
33. D. Tokoshima, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Whole-cell Yeast-mediated Preparation of (R)-2-Chloro-1-(3-nitrophenyl)ethanol as a Synthetic Precursor for (R)-Phenylephrine. *J. Mol. Catal. B: Enz.*, 2013, 97, 95-99.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. アカデミアにおける Hit-to-Lead の実践 ~Keap1-Nrf2 タンパク間相互作用阻害剤の創製~, 口頭, 安田大輔, 小島りか, 高橋恭子, 大江知之, 増野匡彦, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
2. 薬剤耐性がん治療薬を目指した新規ジカチオン型C60誘導体の創製, 口頭, 安野拓実, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
3. ネビラピン A 環及び B 環の変換により代謝活性化を回避した新規誘導体の合成, 口頭, 立石泰寛, 藤澤眞太郎, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
4. HCV ポリメラーゼ/プロテアーゼ二重阻害活性を有するフラレン誘導体の細胞内 HCV 複製阻害及び酸化ストレス抑制効果, ポスター, 片岡裕樹, 上田優輝, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 加藤宣之, 増野匡彦, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.

5. HIV 逆転写酵素及びプロテアーゼを阻害する他標的型フラレン誘導体の創製, ポスター, 橋本航匠, 片岡裕樹, 加藤舞, 秋葉智紘, 安野拓実, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
6. エキノコックス *Echinococcus granulosus* 由来糖タンパク質の糖鎖部分に関する合成研究 (4), ポスター, 森田時生, 羽田紀康, 木内文之, 山野公明, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
7. 抗腫瘍活性天然物 Cotylenin A の合成研究, 口頭, 桑田和明, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
8. 抗腫瘍活性を有する cotylenin A の糖部位の合成研究, ポスター, 藤谷万, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満, 日本薬学会第 137 年会, 2017/03/25, 国内.
9. γ -イソプロペニル- γ -ラク톤を有するテルペノイドの合成研究, 口頭, 佐藤壮一郎, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満, 日本化学会 第 97 春季年会, 2017/03/16-19, 国内
10. 酵素触媒の位置選択性を活用したポリフェノール類の合成研究, ポスター, 坂倉彩香, 山下泰信, 恒川龍二, 野城和貴, 花村駿, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威, 生体触媒化学シンポジウム, 2016/12/21, 国内.
11. ナフタレン骨格を有する選択的 Keap1-リン酸化 p62 阻害剤の創製研究, ポスター, 中島真央, 安田大輔, 吉田赳人, 大江知之, 小島りか, 高橋恭子, 小松雅明, 一村義信, 山本雅之, 今村理世, 小島宏建, 岡部隆義, 長野哲雄, 増野匡彦, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2016/11/30-12/2, 国内.
12. 新規トリパノソーマ症治療薬として期待されるマングロマイシン A の合成研究, 口頭, 野城和貴, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満, 第 72 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2016/11/26, 国内.
13. コチレニン A の糖部位の合成研究, 口頭, 藤谷万, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満, 第 72 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2016/11/26, 国内.
14. 連続アセタールを有する糖部位の合成研究, ポスター, 藤谷万, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満, GlycoTOKYO 2016 シンポジウム, 2016/11/19, 国内.
15. Development of novel inhibitors for Keap1-Nrf2 and Keap1-p62 protein-protein interaction, ポスター, Daisuke Yasuda, Akihiro Yuasa, Mao Nakajima, Taketo Yoshida, Rika Obata, Kyoko Takahashi, Tomoyuki Ohe, Yoshinobu Ichimura, Masaaki Komatsu, Masayuki Yamamoto, Riyo Imamura, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano, Tadahiko Mashino, The Society for Free Radical Research International Meeting 18th Biennial Congress, 2016/11/16-19, 海外.
16. 無脊椎動物由来糖脂質の合成研究 (57) 海面 *Agelas dispar* 由来の糖脂質 (3), ポスター, 古沢小波, 羽田紀康, 木内文之, 天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2016/10/27, 国内.
17. 不斉還元酵素触媒の探索における Chiralscreen® OH の有効性, 口頭, 恒川龍二, 櫻井沙紀, 永井利也, 名取直輝, 畑岡愛佳, 木下貴香子, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威, 日本農芸化学会関東支部大会, 2016/10/17, 国内.
18. HCV ポリメラーゼ/プロテアーゼを阻害する二重標的型フラレン誘導体の細胞内 HCV 複製阻害及び酸化ストレス抑制効果, 口頭, 片岡裕樹, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, 第 60 回日本薬学会関東支部大会, 2016/9/17, 国内.

19. Advantage of enzyme-catalyzed acetylation and deacetylation in the synthesis of useful products, ポスター, Yasunobu Yamashita, Kengo Hanaya, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai, The Fifth International Conference on Cofactors (ICC-05) and Active Enzyme Molecule 2016, 2016/9/6, 国内.
20. Development of enzyme-activatable sulfonate-based prodrugs for active targeting therapy, ポスター, Akio Sasaki, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai, Kengo Hanaya, The Fifth International Conference on Cofactors (ICC-05) and Active Enzyme Molecule 2016, 2016/9/6, 国内.
21. Development of artificial molecular catalyst for hybrid enzymes, ポスター, Shiina. Yamazawa, Mitsuru. Shoji, Takeshi Sugai, Kengo Hanaya, The Fifth International Conference on Cofactors (ICC-05) and Active Enzyme Molecule 2016, 2016/9/6, 国内.
22. ブラインシュリンプ由来新規糖脂質の合成研究 (4), ポスター, 金谷貴行, 川村美由, 渡邊敏子, 羽田紀康, 第 35 回日本糖質学会年会, 2016/9/1, 国内.
23. 酸化ストレス応答性新規 Keap1-Nrf2 結合阻害剤の創製, ポスター, 湯浅章弘, 安田大輔, 大江知之, 小畠りか, 高橋恭子, 小松雅明, 一村義信, 山本雅之, 今村理世, 小島宏建, 岡部隆義, 長野哲雄, 増野匡彦, 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2016/8/30-31, 国内.
24. 脱アセチル化において酵素触媒と化学的方法が示す相補的な位置選択性を活用した有用ポリフェノール類の短段階合成, ポスター, 山下泰信, 花村駿, Mandal Susanta, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威, 日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム, 2016/7/28, 国内.
25. 不斉還元酵素触媒の探索における Chiralscreen® OH の有効性, ポスター, 恒川龍二, 櫻井沙紀, 永井利也, 名取直輝, 畑岡愛佳, 木下貴香子, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威, 日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム, 2016/7/28, 国内.
26. Formal Synthesis of Madindoline A, Utilizing Yeast-mediated Reduction and Oxidative Cleavage of Hemiacetal, ポスター, M. Shoji, K.-i. Shimizu, M. Tomita, K.-i. Fuhshuku, T. Sugai, 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, 2016/7/4, 海外.
27. Synthetic Study toward Highly Oxidized Tricyclic Terpenoids, ポスター, K. Kuwata, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji, 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, 2016/7/4, 海外.
28. Approach toward convergence into single enantiomer in enzyme-catalyzed kinetic resolution of racemic mixture, ポスター, Y. Yamashita, T. Kurihara, T. Horiguchi, A. Miki, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya, 17th Tetrahedron Symposium, 2016/6/28, 海外.
29. 新規非共有結合性 Keap1-Nrf2 結合阻害剤の探索と誘導體合成, ポスター, 安田大輔, 大江知之, 湯浅章弘, 小畠りか, 高橋恭子, 小松雅明, 一村義信, 山本雅之, 今村理世, 小島宏建, 岡部隆義, 長野哲雄, 増野匡彦, 第 11 回日本ケミカルバイオロジー学会年会, 2016/6/15-17, 国内.
30. 肝毒性を示す医薬品の代謝活性化機構の解析とそれに基づいた創薬戦略, 口頭, 大江知之, 高橋恭子, 中村成夫, 増野匡彦, 日本薬学会第 136 年会, 2016/3/27-29, 国内.
31. ピリジニウム側鎖を有する新規ジカチオン型 C60 誘導體の HIV 逆転写酵素阻害活性およびがん細胞増殖抑制効果, 口頭, 安野拓実, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 日本薬学会第 136 年会, 2016/3/27-29, 国内.
32. 5 位メチル化による nevirapine の代謝活性化の回避, ポスター, 伊賀渉, 巴川暢子, 藤澤眞太郎, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, 日本薬学会第 136 年会, 2016/3/27-29, 国内.
33. HCV RNA ポリメラーゼ阻害活性を有するプロリン型フラレン誘導體の抗酸化活性, ポスター, 片岡裕樹, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, 日本薬学会第 136 年会, 2016/3/27-29, 国内.

34. ブラインシュリンプ *Artemia franciscana* 由来新規糖脂質の合成研究 (3), ポスター, 金谷貴行, 渡邊敏子, 羽田紀康, 日本薬学会第 136 年会, 2016/3/27-29, 国内.
35. 無脊椎動物由来糖脂質の合成研究 (56) 海面 *Agelas dispar* 由来の糖脂質 (2), ポスター, 古沢小波, 木内文之, 羽田紀康, 日本薬学会第 136 年会, 2016/3/27-29, 国内.
36. Discovery and synthesis of a novel non-covalent inhibitor for protein-protein interaction between Nrf2 and Keap1, ポスター, Daisuke Yasuda, Tomoyuki Ohe, Rika Obata, Kyoko Takahashi, Tadahiko Mashino, Masaaki Komatsu, Yoshinobu Ichimura, Masayuki Yamamoto, Riyo Imamura, Hirotsu Kojima, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano, THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015, 2015/12/15-20, 海外.
37. Synthesis of novel pyridine/pyridinium-type fullerene derivatives with human immunodeficiency virus-reverse transcriptase inhibition activity, ポスター, Takumi Yasuno, Kyoko Takahashi, Tomoyuki Ohe, Shigeo Nakamura, Tadahiko Mashino, THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015, 2015/12/15-20, 海外.
38. Synthesis of multi-target fullerene derivatives with both HCV RNA polymerase inhibitory and antioxidant activities for the treatment of HCV-related disease, ポスター, Hiroki Kataoka, Kyoko Takahashi, Tomoyuki Ohe, Shigeo Nakamura, Tadahiko Mashino, THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015, 2015/12/15-20, 海外.
39. Pros and cons between whole-cell microorganisms and Chiralscreen® in the quest of best biocatalyst for asymmetric reduction, ポスター, R. Tsunekawa, N. Natori, M. Hataoka, S. Sakurai, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015, 2015/12/15-20, 海外.
40. Recognition of remote stereogenic center in lipase-mediated kinetic resolution of 1,3-benzodioxols, useful scaffold of chiral derivatizing reagents, ポスター, N. Natori, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya, THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015, 2015/12/15-20, 海外.
41. Synthetic study of tricyclic terpenoids via convergent strategies, ポスター, K. Kuwata, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji, THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015, 2015/12/15-20, 海外.
42. Divergent synthesis of pseudoenantiomers toward ABC-ring moiety of steroids, ポスター, M. Furuta, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji, THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015, 2015/12/15-20, 海外.
43. Formal synthesis of madindoline A via enzymatic discrimination of quaternary carbon center, ポスター, M. Shoji, K.-i. Shimizu, M. Tomita, K.-i. Fuhshuku, T. Sugai, THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015, 2015/12/15-20, 海外.
44. Enzyme-catalyzed phenolic acetyl group manipulation technology-2: Application toward synthesis of glycosylated derivatives, ポスター, S. Hanamura, R. Kobayashi, K. Asami, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015, 2015/12/15-20, 海外.
45. Enzyme-catalyzed phenolic acetyl group manipulation technology-1: Application to the synthesis of physiologically active natural products, ポスター, K. Yashiro, S. Mandal, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai,

THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015, 2015/12/15-20, 海外.

46. Novel Bioactivation Pathway of Benzbromarone Mediated by Cytochrome P450, ポスター, Tomoyuki Ohe, Yumina Kitagawara, Kumiko Tachibana, Yuki Fujita, Kyoko Takahashi, Shigeo Nakamura, Tadahiko Mashino, 日本薬物動態学会第 30 回年会, 2015/11/12, 国内.
47. エキノコックス *Echinococcus granulosus* 由来糖タンパク質の糖鎖部分に関する合成研究, ポスター, 植田尚, 羽田紀康, 木内文之, GlycoTOKYO2015 シンポジウム, 2015/10/24, 国内.
48. 海面 *Agelas dispar* 由来の糖脂質の合成研究, ポスター, 古沢小波, 木内文之, 羽田紀康, GlycoTOKYO2015 シンポジウム, 2015/10/24, 国内.
49. 配糖体と酵素触媒を活用する有用ポリフェノールの合成研究, ポスター, 花村駿, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威, GlycoTOKYO2015 シンポジウム, 2015/10/24, 国内.
50. 微生物酵素触媒を活用する、有用物質の化学合成－基質分子工学の視点から－, 口頭, 須貝威, 酵素工学研究会, 2015/10/16, 国内.
51. 生物活性プレニル化フェノール、Artepillin C の新しい合成, 口頭, 野城和貴, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威, 日本農芸化学会関東支部大会, 2015/9/26, 国内.
52. 子囊菌 *Hirsutella rhossiliensis* 由来新規糖脂質の合成研究 (2), ポスター, 金谷貴行, 眞塩理帆, 羽田紀康, 渡邊敏子, 第 34 回日本糖質学会年会, 2015/7/31, 国内.
53. Synthesis of Artepillin C, Based on Lipase-catalyzed Regioselective Deacetylation, ポスター, K. Yashiro, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Biontrans 2015, 2015/7/26, 海外.
54. Biocatalytic Approach to Stereochemically Enriched Forms of 2-Hydroxycyclohexanecarboxylate Esters, ポスター, R. Tsunekawa, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Biontrans 2015, 2015/7/26, 海外.
55. Lipase-mediated Kinetic Resolution of 1,3-Benzodioxols toward Development of New Chiral Derivatizing Reagents, ポスター, N. Natori, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya, Biontrans 2015, 2015/7/26, 海外.
56. Lipase-catalyzed Regioselective Transformation of Acetate Esters in polyphenols, ポスター, S. Hanamura, S. Mandal, T. Itou, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Biontrans 2015, 2015/7/26, 海外.
57. Lipase-catalyzed regioselective transformation of polyphenols, 口頭, Mandal Susanta, 花村駿, 野城和貴, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威, 第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2015/5/16, 国内.
58. HCV RNA ポリメラーゼ阻害活性を有する新規プロリン型フラレン誘導体の創製, 口頭, 片岡裕樹, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, 日本薬学会第 135 年会, 2015/3/25-28, 国内.
59. 多標的型 AIDS 関連疾患治療薬を目指した 5-(methylpyridinium)proline 型フラレン誘導体の構造変環, ポスター, 安野拓実, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, 日本薬学会第 135 年会, 2015/3/25-28, 国内.
60. Cyclooxygenase (COX) 阻害作用を持たない meloxicam 類縁体も MPP⁺誘発 SH-SY5Y 神経細胞死を抑制する, 口頭, 坂口智己, 小野尚志, 海東和麻, 山本譲, 神山直也, 高橋恭子, 栗屋敏雄, 福土将秀, 大江知之, 増野匡彦, 田崎嘉一, 日本薬学会第 135 年会, 2015/3/25-28, 国内.
61. C-4 位メチル基が関与する nevirapine の代謝活性化機構の解析, ポスター, 巴川暢子, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, 日本薬学会第 135 年会, 2015/3/25-28, 国内.

62. チオラクタム構造を経由した新規水溶性フラレン誘導体の合成とその脂質過酸化抑制効果, ポスター, 於本崇, 片岡裕樹, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, 日本薬学会第 135 年会, 2015/3/25-28, 国内.
63. Importance of acetyl protective group in the integration of enzymatic and chemical transformations toward fine chemical synthesis, ポスター, R. Kobayashi, S. Hanamura, T. Itou, K. Asami, T. Machida, S. Mandal, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Active Enzyme Molecule 2014, 2014/12/17, 国内.
64. Exploration of whole-cell yeast biocatalysts towards natural product synthesis, ポスター, R. Tsunekawa, B. Fujitani, K. Hamazume, A. Miki, A. Natira, K. Yashiro, S. Yoshioka, K. Yuuki, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Active Enzyme Molecule 2014, 2014/12/17, 国内.
65. AIDS 関連疾患治療薬を目指した多標的型新規ピリジニウム型フラレン誘導体の創製, ポスター, 安野拓実, 高橋恭子, 中村成夫, 藤田美歌子, 大江知之, 増野匡彦, 第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2014/11/26-28, 国内.
66. 位置選択的変換を鍵段階とする、希少フラボノイド類の合成研究, ポスター, 須貝 威, 松内佑輔, スサントマンダラ, 花屋賢悟, 庄司満, 木内文之, 日本農芸化学会関東支部大会, 2014/10/18, 国内.
67. HIV 増殖抑制効果を有する新規ピリジン型フラレン誘導体の創製, 口頭, 安野拓実, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 2014/10/5, 国内.
68. Cytochrome P450 による Benzbromarone の新規代謝物と肝毒性との関連, 口頭, 北川原弓奈, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 2014/10/5, 国内.
69. 抗酸化活性尿酸アナログのラット胸腺細胞を用いた放射線防護活性評価, ポスター, 関根(鈴木) 絵美子, 小川幸大, 安田大輔, 高橋恭子, 中西郁夫, 上野恵美, 松本謙一郎, 安西和紀, 増野匡彦, 村上健, 第 66 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2014/9/4-5, 国内.
70. HIV 関連疾患治療薬を目指した多標的型フラレン誘導体の開発, 大江知之, 片岡裕樹, 安野拓実, 秋葉智紘, 篠原舞, 高橋恭子, 中村成夫, 増野匡彦, 第 1 回ナノカーボンバイオシンポジウム, 2014/9/2, 国内.
71. ブタ回虫 *Ascaris suum* 由来糖脂質非還元末端糖鎖部の合成と、ヒト血清に対する抗原性, ポスター, 羽田紀康, 梅田悠奈, 木内文之, 山野公明, 第 33 回日本糖質学会年会, 2014/8/10, 国内.
72. ブラインシュリンプ *Artemia franciscana* 由来新規糖脂質の合成研究 (2), ポスター, 金谷貴行, 羽田紀康, 渡邊敏子, 第 33 回日本糖質学会年会, 2014/8/10, 国内.
73. 抗 HIV 及び抗がん活性を有する新規ピリジニウム型フラレン誘導体の創製, 口頭, 安野拓実, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/27-30, 国内.
74. HCV RNA ポリメラーゼ阻害活性と抗酸化活性を有するフラレン誘導体の創製, ポスター, 片岡裕樹, 秋葉智紘, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/27-30, 国内.
75. 抗パーキンソン病作用を有する新規オキシカム系化合物の合成, ポスター, 海東和麻, 坂口智己, 小野尚志, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 田崎嘉一, 増野匡彦, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/27-30, 国内.
76. ラベタロールの代謝活性化機構の解析, ポスター, 中村文子, 櫻井美希, 北川原弓奈, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/27-30, 国内.

77. 蛍光標識化フラレン誘導体の創製, ポスター, 亀山実佳子, 小川香菜子, 丸山しおり, 安田大輔, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/27-30, 国内.
78. 無脊椎動物由来糖脂質の合成研究 (54) ブタ回虫 *Ascaris suum* 由来非還元末端側糖鎖の合成 (8), ポスター, 梅田悠奈, 羽田紀康, 木内文之, 山野公明, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/27-30, 国内.
79. 無脊椎動物由来糖脂質の合成研究 (55) 海綿由来の糖脂質, ポスター, 奥村謙, 羽田紀康, 木内文之, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/27-30, 国内.
80. エキノコックス *Echinococcus granulosus* 由来糖タンパク質の糖鎖部分に関する合成研究 (2), ポスター, 増田一樹, 羽田紀康, 木内文之, 山野公明, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/27-30, 国内.
81. マンソン住血吸虫 *Schistosoma mansoni* 由来糖タンパク質糖鎖の合成研究 (4), ポスター, 静間悠志, 羽田紀康, 北村彩夏, 木内文之, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/27-30, 国内.
82. マボヤ *Halocynthia roretzi* 由来新規糖脂質の合成研究, ポスター, 金谷貴行, 羽田紀康, 渡邊敏子, 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/27-30, 国内.
83. 肝毒性を示す医薬品の代謝的活性化を回避した創薬アプローチ: ベンズブロマロンおよびラベタロールの新規反応性代謝物の同定と肝毒性との関連, ポスター, 大江知之, 北川原弓奈, 中村文子, 橘久美子, 高橋恭子, 中村成夫, 増野匡彦, 第 31 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2013/11/20-22, 国内.
84. 抗 HIV 薬を目指したピリジン側鎖を有する新規プロリン型フラレン誘導体の創製, ポスター, 安野拓実, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 第 31 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2013/11/20-22, 国内.
85. 抗 HIV・抗がん活性を有する新規二置換型フラレン誘導体の創製, 口頭, 安野拓実, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 第 57 回日本薬学会関東支部大会, 2013/10/26, 国内.
86. 抗 HCV 薬を目指した立体異性体のないフラレン誘導体のデザインと合成, 口頭, 片岡裕樹, 黒須寛貴, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 第 57 回日本薬学会関東支部大会, 2013/10/26, 国内.
87. 海綿 *Sphaciospongia vesparia* 由来糖脂質の合成, ポスター, 宮村知良, 羽田紀康, 大塚功, 木内文之, 第 32 回日本糖質学会年会, 2013/8/5, 国内.
88. マボヤ *Halocynthia roretzi* 由来新規糖脂質の合成研究, ポスター, 金谷貴行, 羽田紀康, 渡邊敏子, 第 32 回日本糖質学会年会, 2013/8/5, 国内.
89. ベンズブロマロンの新規代謝物の探索とその肝毒性との関連, 口頭, 北川原弓奈, 橘久美子, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 日本薬学会第 133 年会, 2013/3/27-30, 国内.
90. マボヤ *Halocynthia roretzi* 由来糖脂質の合成研究, ポスター, 金谷貴行, 羽田紀康, 渡邊敏子, 日本薬学会第 133 年会, 2013/3/27-30, 国内.
91. 無脊椎動物由来糖脂質の合成研究 (52) 海綿由来の糖脂質, ポスター, 奥村謙, 羽田紀康, 宮村和良, 木内文之, 日本薬学会第 133 年会, 2013/3/27-30, 国内.
92. 無脊椎動物由来糖脂質の合成研究 (51) ブタ回虫 *Ascaris suum* 由来非還元末端側糖鎖の合成 (7), ポスター, 塚本達也, 梅田悠奈, 羽田紀康, 木内文之, 日本薬学会第 133 年会, 2013/3/27-30, 国内.
93. 新規創薬テンプレートとしての抗酸化物質 5-Hydroxy-2-oxindole, ポスター, 安田大輔, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2012/11/28-30, 国内.

94. トリアセチル-D-グルカールを出発原料とする、4-O-メチル ManNAc の酵素-化学合成研究, ポスター, 岡崎隼人, 植田裕二, Jordi Calveras, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威, GlycoTOKYO2012 シンポジウム, 2012/11/17, 国内.
95. アニリニウム型フラレン誘導体の合成及びがん細胞増殖抑制効果, 口頭, 飯田眞紀, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 第 56 回日本薬学会関東支部大会, 2012/10/13, 国内.
96. ナイモウオウギ由来多糖に関するモデル化合物の新規合成法の確立, ポスター, 羽田紀康, 志村亮, 木内文之, 清原寛章, 山田陽城, 第 31 回日本糖質学会年会, 2012/9/17, 国内.
97. マンソン住血吸虫 *Schistosoma mansoni* 由来糖タンパク質糖鎖の合成研究, ポスター, 静間悠志, 羽田紀康, 木内文之, 第 31 回日本糖質学会年会, 2012/9/17, 国内.
98. Synthesis, antigenicity against human sera and structure-activity relationships of carbohydrate moiety from Toxocara Larvae and its analogues, ポスター, Noriyasu Hada, Akihiko Koizumi, Takashi Tsuchiya, Fumiyuki Kiuchi, Kimiaki Yamano, XXVied International Carbohydrate Symposium, 2012/07/22, 海外.
99. 抗HCV活性を有するフラレン誘導体における抗酸化活性, ポスター, 片岡裕樹, 田丸友裕, 下遠野久美子, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦, 第 65 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2012/6/7-8, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし