

メディシナルケミストリー分野

Department of Medicinal Chemistry

職員：玉村 啓和（教授）

野村 渉（助教）

鳴海 哲夫（助教）（5月～）

堤 浩（助教）（～4月）

糸谷 恭子（研究支援推進委員）

鳴海 梨加（事務補佐員）（11月～）

大野 直子（事務補佐員）（～6月）

赤路 健一（非常勤講師）

小出 隆規（非常勤講師）

本 恵子（非常勤講師）

古田 寿昭（客員教授）

受託研究員：福元謙太郎

大学院生：青木 徹、大橋南美、鈴木真太郎、田中智博、長谷山正樹、大矢亜紀、落合千裕、香川さやか、佐藤 惇、奥田善章、中西勇太、橋本知恵、増田朱美、養 友明、小川藍子、上村真世、大塚啓太、奥田 毅、川島一泰、小森谷真央、張 曉亮（10月～）専攻生：張 曉亮（～9月）

学外協力者：金島昌平（早稲田大）、清家俊輔（東京理科大）、高松幸一郎（東京理科大）、戸塚真理江（北里大）、森あつみ（東京理科大）

研究課題および概要

1. 構造固定化テンプレートの創出とドラッグ・ディスカバリーペプチド等生理活性化合物中に含まれる官能基（pharmacophore）を適切に空間配置することを可能にする構造固定化用の創薬テンプレートを創出している。また、受容体、酵素等をターゲットとして、がん、エイズ、アルツハイマー、リウマチ、SARS の治療薬の創製研究を行っている。

2. 蛍光プローブの創製、バイオセンシング、創薬を目指したケミカルバイオロジー研究酵素、受容体の特異的に認識するバイオ（蛍光）プローブを創出し、イメージング、センシングを含めたケミカルバイオロジー研究を行っている。

3. 受容体や酵素・リガンド相互作用の解析受容体や酵素リガンドの分子設計、合成を行い、共結晶化—X 線結晶構造解析による相互作用の解析を行い、リガンドがもたらす構造情報伝達メカニズムを解明する。

4. 亜鉛フィンガーツールによる遺伝子治療法の開発ゲノム DNA に対して高い配列特異性で結合する亜鉛フィンガータンパク質の遺伝子ターゲティングを利用して、疾病遺伝子の転写調節、酵素反応（切断、組換え、メチル化）などを用いた DNA 修飾による遺伝子治療への展開を行っている。

1. Development of conformational-constrained templates for drug discovery. Drug-discovery templates for conformational restriction, which enable pharmacophores of bioactive compounds (ex. peptides) to be suitably disposed in three-dimensional space, are being developed. Drug discovery for the chemotherapy of cancer, AIDS, Alzheimer's disease, rheumatoid arthritis, SARS, etc. is being performed based on targeting several receptors, enzymes, etc.

2. Development of bio-probes, bio-sensing, medicinal chemistry towards chemical biology. Bio-probes that specifically recognize each receptor or enzyme are being developed for research on chemical biology involving imaging and sensing.

3. Structural analysis of the interactions between receptors/enzymes and their ligands. Using X-ray crystal structural analysis, the mechanism of signal transduction operated by binding of ligands to receptors/enzymes is being analyzed.

4. Development of applications of zinc finger protein for gene therapy and nano technology. Utilizing DNA sequence-specific recognition of zinc finger protein, technologies for DNA recombination, modifications, and DNA labeling are being developed.

研究業績

原著論文

1) Tsutsumi H, Nomura W, Abe S, Mino T, Masuda A, Ohashi N, Tanaka T, Ohba K, Yamamoto N, Akiyoshi K, Tamamura H: Fluorogenically Active leucine zipper peptides as new tag-probe pairs for protein imaging in living cells. *Angew Chem., Int. Ed.* 48: 9164–9166, 2009.

2) Inaba Y, Yoshimoto N, Sakamaki Y, Nakabayashi M, Ikura T, Tamamura H, Ito N, Shimizu M, Yamamoto K: A new class of vitamin D analogues that induce structural rearrangement of the ligand-binding pocket of the receptor. *J. Med. Chem.* 52(5):1438-1449, 2009.

3) Mizukoshi F, Baba K, Goto-Koshino Y, Setoguchi-Mukai A, Fujino Y, Ohno K, Tamamura H, Oishi S, Fujii N, Tsujimoto H: Inhibitory effect of newly developed CXC-chemokine receptor 4 antagonists on the infection with feline immunodeficiency virus. *J. Vet. Med. Sci.* 71(1):121-124, 2009.

4) Tanaka T, Nomura W, Narumi T, Esaka A, Oishi S, Ohashi N, Itotani K, Evans BJ, Wang Z, Peiper SC, Fujii N, Tamamura H: Structure-activity relationship study on artificial CXCR4 ligands possessing the cyclic pentapeptide scaffold: the exploration of amino acid residues of pentapeptides by substitutions of several aromatic amino acids. *Org. Biomol. Chem.* 7: 3805-3809, 2009.

5) Ohashi N, Nomura W, Kato M, Narumi T, Lewin NE, Blumberg PM, Tamamura H: Synthesis of protein kinase Cδ C1b domain by native chemical ligation methodology and characterization of its folding and ligand binding. *J. Pept. Sci.* 15(10): 642-646, 2009.

成書・総説

1) 玉村啓和「種々の作用点をターゲットとした抗 HIV 剤の創製」日本エイズ学会誌（日本エイズ学会），11 巻，2 号，頁 100-101，2009 年

学会発表

海外・国際

依頼

1) Tamamura H. Development of an artificial antigen inducing neutralizing antibodies specific to gp41 trimer. Satellite Symposium at Mt. Aso. September 30, 2009

一般

1) Nomura W, Narumi T, Ohashi N, Tanaka T and Tamamura H. Protein Ligand Biosensors and Fluorescence-based Ligand Screening. Barcelona BioMed Conferences: Fifth Peptide Engineering Meeting. October 26- 28, 2009

2) Narumi T, Hayashi R, Tomita K, Kobayashi K, Tanahara N, Ohno H, Naito T, Kodama E, Matsuoka M, Nomura W, Tamamura H, Oishi S, Fujii N. Diastereoselective synthesis of (Z)-fluoroalkene dipeptide isosteres and their incorporation into the selective CXCR4 antagonists. The 3rd Asia-Pacific International Peptide Symposium. Jeju Island, Korea, Nov8-11, 2009

3) Tanaka T, Nomura W, Narumi T, Tamamura H. Chemical biology approach utilizing novel bivalent ligands for GPCR CXCR4 leads to the elucidation of a dimeric structure. The 3rd Asia-Pacific International Peptide Symposium. Jeju Island, Korea, Nov8-11, 2009

4) Nomura W, Serizawa Y, Ohashi N, Okuda Y, Narumi T, Yoshida K, Furuta T, Tamamura H. Study of PKC-dependent cellular signaling in a spatial- and temporal-specific manner

by photoactivatable synthetic compounds. The American Society for Cell Biology 49th Annual Meeting. San Diego, USA, Dec5-9, 2009

国内

依頼

1) 玉村啓和. ペプチドを基盤としたケミカルバイオロジーと抗 HIV 剤の創製. 九州ペプチドフォーラム. 北九州, 2009 年 1 月 22-23 日.

2) 玉村啓和. ペプチドとくすり. 第 4 回四大学連合文化講演会. 東京, 2009 年 10 月 9 日.

3) 玉村啓和, 野村 渉, 鳴海哲夫, 田中智博, 駒野 淳, 山本直樹. ペプチドミメティクを基盤とした阻害剤と新規概念によるワクチン. 第 82 回日本生化学会大会 シンポジウム. 神戸, 2009 年 10 月 21 日.

4) 鳴海哲夫. ペンシルバニア大学留学体験記～化学選択的反応によるペプチド合成～. 若手ペプチド夏の研究会. 東京, 2009 年 8 月 2-4 日.

一般

1) 大橋南美, 野村 渉, 加藤 舞, 堤 浩, 糸谷恭子, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清嗣, Nancy E. Lewin, Peter M. Blumberg, 玉村啓和. PKC C1b ドメインの合成およびその蛍光性誘導体を用いた新規スクリーニング法の開発. 日本薬学会第 129 年会. 京都, 2009 年 3 月 26 - 28 日.

2) 野村 渉, 芹澤雄樹, 大橋南美, Nancy E. Lewin, 堤浩, 吉田清嗣, Peter M. Blumberg, 古田寿昭, 玉村啓和. ケージド DAG-ラクトンによるプロテインキナーゼ C の活性化制御. 日本薬学会第 129 年会. 京都, 2009 年 3 月 26 - 28 日.

3) 野村 渉, 増田朱美, 加藤 舞, 大庭賢二, Carlos F. Barbas, III, 山本直樹, 玉村啓和. 配列特異的 DNA 組換え酵素における DNA 結合親和性及び組換え反応効率への影響. 日本薬学会第 129 年会. 京都, 2009 年 3 月 26 - 28 日.

4) 橋本知恵, 堤 浩, 田中智博, 野村 渉, 大庭賢二, 村上努, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 コレセプター CXCR4 を基にした人工設計型抗原分子の開発. 日本薬学会第 129 年会. 京都, 2009 年 3 月 26 - 28 日.

5) 田中智博, 野村 渉, 田部泰章, 堤 浩, 糸谷恭子, 大庭賢二, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和. 蛍光性 CXCR4 特異的リガンドの開発: スクリーニング及びイメージングへの展開. 日本薬学会第 129 年会. 京都, 2009 年 3 月 26 - 28 日.

6) 奥田善章, 堤 浩, 野村 渉, 大橋南美, 芹澤雄樹, 玉村啓和. センシングバイオロジーを志向した蛍光性 DAGlactone 誘導体の合成と機能評価. 日本化学会第 89 春季年会. 東京, 2009 年 3 月 28 日.

7) 堤 浩, 阿部清一郎, 養 友明, 野村 渉, 玉村啓和. センシングバイオロジーを志向した新規タンパク質イメージングツールの開発. 日本化学会第 89 春季年会. 東京, 2009 年 3 月 29 日.

8) 野村 渉, 芹澤雄樹, 大橋南美, Nancy E. Lewin, 堤浩, 吉田清嗣, Peter M. Blumberg, 古田寿昭, 玉村啓和. 光機能性リガンドを用いたプロテインキナーゼ C の活性化制御. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 4 回年会. 神戸, 2009 年 5 月 18 - 19 日.

9) 中西勇太, 堤 浩・駒野 淳, 田中智博, 中原 徹, 大橋南美, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. フォワードケミカルジェネティクスを応用した HIV インテグラーゼ阻害剤. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 4 回年会. 神戸, 2009 年 5 月 18 - 19 日.

10) 堤 浩, 阿部清一郎, 養 友明, 野村 渉, 玉村啓和. 新規タグプローブシステムの開発とタンパク質蛍光イメージングへの応用. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 4 回年会. 神戸, 2009 年 5 月 18 - 19 日.

11) 大橋南美, 奥田善章, 野村 渉, 堤 浩, 芹澤雄樹,

伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清嗣, Nancy E. Lewin, Peter M. Blumberg, 玉村啓和. 蛍光性 diacylglycerollactone 誘導体の合成と機能評価. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 4 回年会. 神戸, 2009 年 5 月 18 - 19 日.

12) 野村 渉, 増田朱美, 奥田 毅, Carlos F. Barbas, III, 玉村 啓和. 遺伝子機能制御に向けたプログラム可能な DNA メチル化酵素の創製. エピジェネティクス研究会年会. 東京, 2009 年 5 月 22 - 23 日.

13) 田中智博, 野村 渉, 田部泰明, 鳴海哲夫, 糸谷恭子, 大庭賢二, 山本直樹, 玉村啓和. 蛍光性 CXCR4 プローブを用いた CXCR4 リガンドスクリーニング. 第 120 回日本薬理学会関東支部. 東京, 2009 年 7 月 11 日.

14) 大橋南美, 野村 渉, 鳴海哲夫, 奥田善章, 堤 浩, 田中智博, 吉田清嗣, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 玉村啓和. 蛍光標識した PKC C1b ドメインの化学合成とその応用. 第 120 回日本薬理学会関東支部. 東京, 2009 年 7 月 11 日.

15) 橋本知恵, 堤 浩, 田中智博, 野村 渉, 大庭賢二, 村上努, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 コレセプター CXCR4 を基にした人工設計型抗原分子の開発. 第 120 薬理学会関東支部. 東京, 2009 年 7 月 11 日.

16) 野村 渉, 増田朱美, 加藤 舞, 大庭賢二, Carlos F. Barbas, III, 山本直樹, 玉村啓和. 配列特異的 DNA 組換え酵素における DNA 結合親和性及び組換え反応効率への影響. 第 120 薬理学会関東支部. 東京, 2009 年 7 月 11 日.

17) 堤 浩, 玉村啓和. 蛍光 OFF/ON 機能を有するペプチドツールを用いたタンパク質の蛍光イメージング. 第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム. 福岡, 2009 年 9 月 13-15 日.

18) 野村 渉, 芹澤雄樹, 大橋南美, Nancy E. Lewin, 奥田善章, 鳴海哲夫, 吉田清嗣, Peter M. Blumberg, 古田寿昭, 玉村啓和. キナーゼの細胞内局在機構解明のためのツールとしてのケージド化合物. 第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム. 福岡, 2009 年 9 月 13-15 日.

19) Ochiai C, Yoshimura K, Yamada Y, Tanaka T, Narumi T, Nomura W, Shibata J, Hatada M, Matsushita S, Tamamura H. Development of CD4 mimic small molecules targeted for dynamic supramolecular mechanism of HIV entry. 第 10 回熊本エイズセミナー.

熊本, 2009 年 9 月 28 - 29 日.

20) 野村 渉, 芹澤雄樹, 大橋南美, 奥田善章, 鳴海哲夫, 吉田清嗣, 古田寿昭, 玉村啓和. 時間・空間特異的な細胞シグナル解析のためのケージド DAG ラクTON の合成. 第 46 回ペプチド討論会. 北九州, 2009 年 11 月 4 - 6 日.

21) 田中智博, 野村 渉, 鳴海哲夫, 吉村和久, 松下修三, 村上努, 駒野 淳, 山本直樹, 玉村啓和. リバースからフォワードへケミカルゲノミクスを基盤とした抗 HIV 剤の創製. 第 46 回ペプチド討論会. 北九州, 2009 年 11 月 4 - 6 日.

22) 大矢亜紀, 中原 徹, 野村 渉, 大庭賢二, 田中智博, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和. HIV 外被蛋白質 gp41 の 3 量体構造に特異的な抗体を誘導する人工抗原ペプチドの合成. 第 46 回ペプチド討論会. 北九州, 2009 年 11 月 4 - 6 日.

23) 大橋南美, 野村 渉, 鳴海哲夫, 奥田善章, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清嗣, Lewin NE, Blumberg PM, 玉村啓和. 蛍光標識を用いたオルソゴナルな PKC リガンド結合活性評価法の開発. 第 46 回ペプチド討論会. 北九州, 2009 年 11 月 4 - 6 日.

24) 中原 徹, 野村 渉, 大庭賢二, 橋本知恵, 大矢亜紀, 田中智博, 鳴海哲夫, 山本直樹, 玉村啓和. HIV 侵入の動的超分子機構を模倣した立体構造制御型人工抗原分子の創製. 第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム. 金沢, 2009 年 11 月 16-17 日.

25) 田中智博, 野村 渉, 鳴海哲夫, 玉村啓和. 合成二価

型リガンドを用いた CXCR4 二量体構造の解析研究. 第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2009 年 11 月 25-27 日.

26) 奥田善章, 野村 渉, 鳴海哲夫, 大橋南美, 玉村啓和. PKC リガンドの蛍光を用いた洗浄不要型アッセイ法の開発. 第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2009 年 11 月 25-27 日.

27) 橋本知恵, 野村 渉, 田中智博, 鳴海哲夫, 大庭賢二, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 第二受容体 CXCR4 を基にした合成抗原分子の開発. 第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2009 年 11 月 25-27 日.

28) 中西 勇太, 中原 徹, 鈴木慎太郎, 田中智博, 大橋南美, 堤 浩, 鳴海哲夫, 野村 渉, 駒野 淳, 山本直樹, 玉村啓和. ペプチドライブラリーを基にした HIV-1 インテグラーゼに対する阻害剤の創製. 第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2009 年 11 月 25-27 日.

29) 大矢亜紀, 中原 徹, 野村 渉, 大庭 賢二, 田中智博, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 村上 努, 山本直樹, 玉村 啓和. HIV-gp41 の三量体構造に特異的な中和抗体を誘導する人工抗原ペプチド. 第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2009 年 11 月 25-27 日.

30) 青木 徹. Development of 5th generation lentiviral vector. 第 32 回日本分子生物学会年会. 横浜, 2009 年 12 月 10 日.

31) Masuda A, Nomura W, Okuda T, Narumi T, Tamamura T. Design of zinc finger recombinase (RecZFP) for efficient sequence-specific genome editing. 第 32 回日本分子生物学会年会. 横浜, 2009 年 12 月 10 日.

受賞

1) 中原 徹. 修士の部 最優秀賞. 2009 IBB Biofuture Encouragement Prize. 2009 年 1 月 30 日.

2) 橋本知恵. 人材養成プログラム海外派遣賞 (Student Research Encouragement Scholarship Award). 2009 IBB Biofuture Encouragement Prize. 2009 年 1 月 30 日.

3) 中島 彩. ポスター賞. 東邦大卒業発表. 2009 年 2 月 20 日.

4) 野村 渉. 年会長賞. 第 10 回日本エピジェネティクス研究会. 2009 年 5 月 22 日.

5) 小川藍子. 人材養成プログラム海外派遣賞 (Student Research Encouragement Scholarship Award). 2009 年 6 月 16 日.

6) 橋本知恵. ポスター賞. 第 120 回日本薬理学会関東支部. 2009 年 7 月 11 日.

7) 落合千裕. トラベルアワード (若手研究者・学生旅費支援). 第 10 回熊本エイズセミナー. 2009 年 9 月 28-29 日.

8) 田中智博. トラベラーズアワード. The 3rd Asia-Pacific international Peptide Symposium. 2009 年 11 月 8-11 日.

9) 大矢亜紀. 優秀発表賞. 第 46 回ペプチド討論会. 2009 年 11 月 4-6 日.