



## FRONTIER NEWS

May 2021

Number 33, 34 合併号

## ご挨拶

創薬科学フロンティア研究センター長  
薬品製造学分野 山下 正行

薬品化学分野 赤路 健一 教授に代わり 2019年4月より創薬科学フロンティア研究センター長を拝命しました薬品製造学分野 山下 正行です。本来なら 2020年3月にフロンティアニュースを発行すべきでしたが、その準備開始前に未曾有の COVID-19 の大流行により緊急事態宣言が発出され大学もその対応に追われていました。そのため発行の機会を失したため発行を延期しました。しかし、一向に終息の様子が見られず結果として今回の 33, 34 号の合併号として発行する運びとなりました。

2019年度当初は COVID-19 の影響もなく教育・研究が進行しておりました。7月には本センターの主催事業の創薬科学フロンティア研究センター特別講演会として Vadim A. Soloshonok 教授 (University of the Basque Country, Spain) に「Self-Disproportionation of Enantiomers (SDE): a Warning to Chemists and an Extra Dimension in Enantiomeric Purifications」と題してご講演いただきました。また、8月には Thomas Wirth 教授 (School of Chemistry, Cardiff University, United Kingdom) に「Iodine Reagents in Synthesis and Flow Chemistry」と題してご講演いただきました。両講演共に多くの教職員・大学院生・学部生が参加して盛会となりました。これら講演については本ニュースレターに紹介記事として掲載しております。

残念ながら 2020年度は COVID-19 による緊急事態宣言により大学構内への入構禁止やリモートワークの推奨により研究・教育が大幅に制限され、設立当初から 2019年度まで途切れることなく開催を続けてきたシンポジウムあるいは講演会等一切の事業ができませ

んでした。これらの状況はこの原稿を書いている時点でも続いており 2021年度も先を見通せないところです。例年ですとシンポジウムの機会等を利用して研究成果を報告しておりましたが、この2年間はそのような機会がありませんでしたので、この誌上にて掲載させていただきます。

次に、創薬科学フロンティア研究センター構成員に関する人事異動について紹介させていただきます。薬品化学分野 赤路 健一 教授が 2020年3月末日をもって定年退職され、新任教授として 4月1日付けで京都大学薬学研究科より大石 真也先生が着任されました。新生薬品化学分野として小林 数也准教授と協力して研究活動を推進されています。また、薬化学分野の新任准教授として 2020年4月1日付けで京都大学薬学研究科より小林 祐輔先生が着任されました。2018年度に着任された古田 巧教授、浜田 翔平助教と共に薬化学分野の発展に尽力されています。

一方、2021年3月31日をもって生薬学分野 松田 久司教授が定年退職され、同分野中嶋 聡一助教も退職されました。退職される先生方には長きにわたり創薬科学フロンティア研究センターの運営に携わっていただきありがとうございました。

以上、報告を兼ねましてご挨拶とさせていただきます。

## 創薬科学フロンティア研究センター講演会

Vadim A. Soloshonok 教授 (Faculty of Chemistry, University of the Basque Country, Spain) 講演会

日時: 2019年7月31日(水) 16:00~17:30

場所: 京都薬科大学 南風館 N11・N12 セミナー室

演題: "Self-Disproportionation of Enantiomers (SDE): a Warning to Chemists and an Extra Dimension in Enantiomeric Purifications"

Soloshonok教授は、アミノ酸・ペプチドの化学研究で多くの業績を上げてこられた世界的研究者です。近年は、アミノ酸誘導体などの光学活性化化合物の効率的合成法の開拓に精力的に取り組まれています。本講演会では、演題にあります「self-disproportionation of enantiomers (EDS)」＝「エナンチオマーの自己不均化」について基礎的な話から最新の知見まで幅広く解説して頂きました。



Asymmetric autocatalysisの話から始まり、EDSを起因とするエナンチオ混合物における非線形効果について、実例を交えてお話頂きましたが、その内容は非常に分かりやすく、学生を含めた多くの参加者の刺激になったのではないかと思います。エナンチオ純度に対する考え方に新しい視点を与える興味深い講演であり、活発な質疑応答が行われていました。本会は、本学の教職員・大学院生の参加を得て盛会裏に終了しました。



### Thomas Wirth 教授 (School of Chemistry, Cardiff University, United Kingdom) 講演会

日時：2019年8月29日(木)

場所：京都薬科大学 南風館N11・N12セミナー室

演題：”Iodine Reagents in Synthesis and Flow Chemistry”

2019年8月29日

(木)に本学南校地南風館セミナー室において、カーディフ大学化学科教授のThomas Wirth先生に「Iodine



Reagents in Synthesis and Flow Chemistry」と題し

てご講演いただきました。当日は本学の教職員、大学院生、学部生の参加を得て盛会となりました。講演では、Wirth先生が精力的に研究されている超原子価ヨウ素触媒を用いた有機合成と、フローケミストリーの展開について紹介していただきました。複雑な構造を持つ天然アルカロイドの酸化的二量化なども含めた超原子価ヨウ素試薬ならではの反応の紹介や、立体選択的反応への展開、さらにはフローケミストリーの最近の研究動向に至るまで、大変幅広い領域にわたるご研究について講演をいただきました。講演後には活発な質疑応答も行われ、充実した講演会となりました。

### 新任のご挨拶

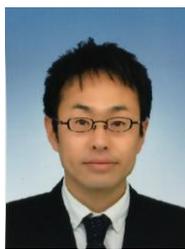
#### 創薬科学系 薬品化学分野 教授 大石 真也



このたび2020年4月1日付で、薬品化学分野を担当させていただくことになりました。私は、1998年に京都大学薬学部を卒業後、同大学院薬学研究科にて創薬化学に関する研究に従事し、2003年に博士(薬学)の学位を取得しました。その後、米国国立がん研究所への留学の機会に恵まれ、抗がん剤の合成や生体分子の修飾技術の開発に関する研究に取り組みました。2004年からは静岡県立大学、2006年からは京都大学において、医薬シーズの探索技術の開発や生物活性化合物の創製研究に従事してまいりました。

創薬科学フロンティア研究センターの研究室を利用させていただくことになり、もうまもなく1年になろうとしています。創薬研究に必要な最新の施設・設備が整備されている素晴らしい環境で教育・研究に従事させていただけることをたいへん有難く感じております。これまでの伝統を引き継ぐとともに、さらなる発展のために尽力してまいりたいと思います。皆さまのご指導ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

## 創薬科学系 薬化学分野 准教授 小林 祐輔



2020年4月1日付で薬化学分野に着任いたしました。私は2002年に京都大学薬学部を卒業後、同大学院薬学研究科に進学し、竹本佳司教授(薬品分子化学分野)のもと2004年に修士課程を修了し、その後2007年に博士(薬学)の学位を取得しました。

2007年より1年間、米国カリフォルニア大学バークレー校(Dean Toste 教授)へ博士研究員として留学したのち、2008年より徳島文理大学香川薬学部助教、2010年より武庫川女子薬学部大学助教、2012年より京都大学薬学部助教、2019年より同講師として有機化学の教育・研究に携わってきました。

修士課程ではマクロライド系天然物の全合成、博士課程では遷移金属触媒を用いた複素環構築法の開発について研究してきました。特に最近では、ハロゲン結合やカルコゲン結合を利用した新しい触媒や反応剤の設計・開発に力を入れており、誰も達成したことがない分子変換を可能にしたいと考えています。例えば、ペプチドのアスパラギン側鎖に直截的に糖鎖を導入できるような触媒反応の開発や、水中でも高い転化率で行えるような反応の開発を目指しています。X線結晶構造解析や計算化学的な手法を通じて『分子の構造を可視化』して配座解析や相互作用解析を行い、新たな触媒・反応剤の設計に役立てたいと考えています。2020年度はコロナ禍で色々大変でしたが、後期になり研究活動も徐々に再開し、分子構造を学生と一緒に楽しめる状況になってきました。紙の上では見えてこなかった『分子構造』を通じて薬学における有機化学の重要性や面白さを伝え、ファーマシスト・サイエンティストの育成に微力ながら貢献したいと考えています。ご指導ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

### 退職のご挨拶

## 創薬科学系 薬品化学分野 教授 赤路 健一

私は平成元年2月から平成10年まで京都薬科大学・薬品化学分野の助教授として本学にお世話になりました。その後、大阪大学・蛋白質研究所と京都府立医科大学を経て、平成23年に本学に戻ることに令和2



年の3月まで薬品化学分野に在籍いたしました。私が京都薬科大学から転出し思いがけず再び薬品化学分野に舞い戻ってくるまでの間に、薬学部教育は4年制から6年制へと大きく変わっ

ていました。その両方を京都薬科大学で経験することができたことは大変幸せであったとしみじみ思っております。

4年制時代には大学の業務も比較的少なく、修士課程の院生さんたちと実験に没頭できました。現在の6年制体制では同様の教育・研究業務はもちろんですが、いくつかの管理業務も担当するようになりました。薬品化学分野が所属している創薬科学フロンティア研究センター長の業務もその一つでした。毎年一回は講演会を兼ねたセミナーを開催すると同時に、フロンティアニュースを発行するのが主な仕事です。大学から予算をいただいていることもあってこれらの企画は義務といえば義務なのですが、毎年どのようなテーマで講演会を企画するのかというのは今から思うと結構楽しい業務でもありました。また多くの先生方のご存じないかと思いますが、毎年フロンティアニュースは国会図書館に収められているれっきとした公文書です。そのためもあってか、発行が遅れて国会図書館から問合せを受けたことが一度だけありました。その時は焦りましたが、今となっては懐かしい思い出です。

一方、フロンティア棟は(物理的にも)かなり風通しのいい建物で、特に若手教員の懇親会が折に触れて行われていたように思います。新型コロナウイルスの今では想像できない状況ですが、研究分野の異なる若手教員にとっていい交流の場であったのではないかと思います。今はなかなか外に出る機会がないかと思いますが、事情が落ち着いてきたらぜひまたこのような交流の場を定期的に持っていただけることを切に願っています。

平成の時代を通じ、京都薬科大学には大変お世話になりました。特に南校地のフロンティア棟は居心地のいい建物であったと勝手に思っています。これからの本学を担う若手教員の皆様の活躍と交流の一助となることを願って退職のご挨拶とさせていただきます。長い間本当にありがとうございました。

## 創薬科学系 生薬学分野 教授 松田 久司



1996年4月に本学の生薬学教室（現、生薬学分野）に着任しました。右も左もわからない状況にもかかわらず、吉川雅之名誉教授に指導を受けつつ、それなりに研究をはじめることができました。そ

の後、本学にて1998年に「文部省学術フロンティア推進事業・創薬科学フロンティア研究プロジェクト」がスタートし、1999年にこの南校地に創薬科学フロンティア研究センターが竣工されました。生薬学教室も当該センターにて、研究活動を行うことになり、現在に至っています。8年前に教授に昇任してからも、未熟で旧態依然とした研究ではありますが、これを我が道と心掛けて今日までやってきたつもりです。その間、21世紀COEプログラムや私立大学戦略的研究基盤形成支援事業などの補助事業、そして、多数の大学院生の指導に関わることができました。昨年3月から、新型コロナウイルス感染症の影響で、研究活動が停滞し、大学院生の研究にも影響を与えてしまったことがとても残念です。

私自身、教育・研究活動を通じて、私の母校でもある京都薬科大学にプライドと愛着を持てるように努めてきました。至らなかった点が多々あったことも承知しておりますが、そこはご容赦願いたいと存じます。

最後に、これまで、永年にわたり、ご支援していただきました皆様に厚くお礼申し上げますとともに創薬科学フロンティア研究センター、そして京都薬科大学が大きく発展することを祈念し、退任の挨拶とさせていただきます。

## 創薬科学系 生薬学分野 助教 中嶋 聡一



2021年3月31日をもって京都薬科大学を退職することとなりましたので、この場を借りてご挨拶申し上げます。教員としての在職は4年間と短かったのですが、学部学生の3

年次生で生薬学分野に配属されてから2年間弱、博士前期課程2年間、同後期課程3年間、企業に勤めながらの研究者として7年間、そして教職員として4年間と、計18年弱の間をフロンティア研究センター（生薬学教室～生薬学分野）で過ごさせていただきました。その間、様々なことを経験させていただき、自分自身の幅が広がったように感じておりま

す。着任してすぐ、フロンティア内外の全く面識のない先生のところに押しかけ質問をしたり、共同研究を持ち掛けたり（結局そこまで研究が進まなかったものもあり申し訳なかったです）と、今思えば大変失礼なことをしましたが、いずれの先生も快く対応していただき、幸せでした。また、いろいろと苦労されている大学教員の人間的な部分を垣間見、知ることができたのも、有意義でした。今後、一緒に仕事（jobではなくworkとして）をさせていただく機会があるかもしれませんが、その際は何卒ご指導のほどよろしくようお願い申し上げます。皆様への感謝を申し上げるとともに、最後に母校、そして出身研究センターの益々の発展を祈念しております。

### 2019, 2020 年度 創薬科学系分野 研究内容

#### 創薬科学系 薬化学分野

##### 1. カルコゲン結合を介したロジウム二核錯体の配座制御と高立体選択的分子内 C-H 挿入反応への応用

ロジウム二核カルボキシレート触媒は、通常不活性な C-H 結合の官能基化を可能にする有機合成上極めて有用な触媒であるものの、その構造中に自由回転する結合を含むため、構造の制御が困難である。今回、「カルコゲン結合」と呼ばれる非共有結合性の相互作用を用い、ロジウム二核カルボキシレート触媒の構造制御を検討した。その結果、期待通りカルコゲン結合で結合の回転が抑制され、2つのロジウム原子周辺の立体環境が類似した、対称性の高い構造 ( $D_2$  対称構造) に制御された触媒を創製することに成功した。さらに、そのロジウム触媒で分子内不斉 C-H 挿入反応を行い、Cinnamomulactone などの生物活性二置換  $\gamma$ -ラクトン類の不斉合成も短工程で達成した。

##### 2. ニトロキシル型酸化触媒による *p*-メトキシベンジル基の脱保護

これまでに、我々の研究室では電子求引基を持つ Electronic Tuning 型ニトロキシル酸化触媒により、脂肪族第一級水酸基存在下、ベンジル位第二級水酸基選択的酸化反応を達成している。TEMPO 等の一般的に知られるニトロキシラジカルと異なり、触媒がヒドリドシフトを経由した酸化を引き起こしたために本反応の選択性が発現したと推定される。この知見をベンジルエーテルの化学選択的酸化反応へと展開し、ニトロキシル型酸化触媒によるアルコールの保護基 *p*-メトキシベンジル (PMB) 基の脱保護法を開発した。ピ

ス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼンを共酸化剤として、ニトロキシル型触媒による PMB エーテルの酸化反応を行うと、高収率かつ高い基質一般性で対応するアルコールを与えた。また、得られたアルコールのワンポット酸化反応にも成功した。

#### 論文リスト

- 1) Hamada S., Sugimoto K., Iida M., Furuta T., Simple and rapid *p*-methoxybenzylation of hydroxy and amide groups at room temperature by NaO*t*Bu and DMSO, *Tetrahedron Lett.*, **60**, 151277 (2019).
- 2) Yanagi, M. Ueda Y., Ninomiya R., Imayoshi A., Furuta T., Mishiro K., Kawabata T., Synthesis of 4-deoxy pyranoside via catalyst-controlled site-selective toluoylation of abundant sugars, *Org. Lett.*, **21**, 5006–5009 (2019).
- 3) Murahashi R., Eguchi H., Akizuki R., Hamada S., Furuta T., Matsunaga T., Endo S., Ichihara K., Ikari A., Chrysin enhances anticancer drug-induced toxicity mediated by the reduction of claudin-1 and 11 expression in a spheroid culture model of lung squamous cell carcinoma cells, *A. Sci. Rep.*, **9**, 13753 (2019).
- 4) Irie Y., Hanaki M., Murakami K., Imamoto T., Furuta T., Kawabata T., Kawase T., Hirose K., Minobe Y., Akagi K., Yanagita R. C., Irie K., Synthesis and biochemical characterization of quasi-stable trimer models of full-length amyloid  $\beta$ 40 with a toxic conformation. *Chem. Commun.*, **55**, 182–185 (2019).
- 5) Marunaka K., Fujii N., Kimura T., Furuta T., Hasegawa H., Matsunaga T., Endo S., Ikari A., Rescue of tight junctional localization of a claudin-16 mutant D97S by antimalarial medicine primaquine in Madin-Darby canine kidney cells. *Sci. Rep.*, **9**, 9647 (2019).
- 6) Hamada S., Wang S., Murai T., Xing Y., Inoue T., Ueda Y., Sasamori T., Kawabata T., Furuta T., Synthesis of axially chiral binaphthothiophene delta-amino acid derivatives bearing chalcogen bonds. *Heterocycles*, **101**, 328–338 (2020).
- 7) Nishino R., Hamada S., Elboray E. E., Ueda Y., Kawabata T., Furuta T., Axial chirality in biaryl *N,N*-dialkylaminopyridine derivatives bearing an internal carboxy group. *Chirality*, **32**, 588–593 (2020).
- 8) Masakado S., Kobayashi Y., Takemoto Y., Photo-irradiation-promoted aminoetherification of glycals with *N*-acyliminoiodinane and alcohols. *Heterocycles*, **101**, 453–460 (2020).
- 9) Saito M., Murakami S., Nanjo T., Kobayashi Y., Takemoto Y., Mild and chemoselective thioacylation of amines enabled by the nucleophilic activation of elemental sulfur. *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 8130–8135 (2020).
- 10) Izumi S., Kobayashi Y., Takemoto Y., Stereoselective synthesis of 1,1' - disaccharides by organoboron catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **59**, 14054–14059 (2020).
- 11) Hayama N., Kobayashi Y., Sekimoto E., Miyazaki A., Inamoto K., Kimachi T., Takemoto Y., A solvent-dependent chirality-switchable thia-Michael addition to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acids using a chiral multifunctional thiourea catalyst. *Chem. Sci.*, **11**, 5572–5576 (2020).
- 12) Takeuchi H., Fujimori Y., Ueda Y., Shibayama H., Nagaishi M., Yoshimura T., Sasamori T., Tokitoh N., Furuta T., Kawabata T., Solvent-dependent mechanism and stereochemistry of Mitsunobu glycosylation with unprotected pyranoses. *Org. Lett.*, **22**, 4754–4759 (2020).
- 13) Hamada S., Sugimoto K., Elboray E. E., Kawabata T., Furuta T., Chemoselective oxidation of *p*-methoxybenzyl ethers by an electronically tuned nitroxyl radical catalyst. *Org. Lett.*, **22**, 5486–5490 (2020).
- 14) Taha A. G., Elboray E. E., Kobayashi Y., Furuta T., Abbas-Temirek H. H., Aly M. F., Nitro-substituted benzaldehydes in the generation of azomethine ylides and retro-1,3-dipolar cycloadditions. *J. Org. Chem.*, **86**, 547–558 (2021).
- 15) Murai T., Lu W., Kuribayashi T., Morisaki K., Ueda Y., Hamada S., Kobayashi Y., Sasamori T., Tokitoh N., Kawabata T., Furuta T., Conformational control in dirhodium(II) paddlewheel catalysts supported by chalcogen-bonding interactions for stereoselective intramolecular C–H insertion reactions. *ACS Catal.*, **11**, 568–578 (2021).
- 16) Imayoshi A., Lakshmi B. V., Ueda Y.,

Yoshimura T., Matayoshi A., Furuta T., Kawabata T., Enantioselective preparation of mechanically planar chiral rotaxanes by kinetic resolution strategy. *Nat. Commun.*, **12**, 404 (2021).

## 総説

- 1) Kobayashi Y., Takemoto Y., Reactions catalyzed by 2-halogenated azolium salts: from halogen-bond donors to Brønsted-acidic salts. *Synlett*, **31**, 772–783 (2020).
- 2) Kobayashi Y., Takemoto Y., Regio- and stereoselective glycosylation of 1,2-*O*-unprotected sugars using organoboron catalysts. *Tetrahedron*, **76**, 131328 (2020).
- 3) 浜田翔平, 古田 巧, 近年のニトロキシル型酸化触媒の展開, *京都薬科大学紀要*, **1**, 71–86 (2020).

## 解説、報告書等

- 1) 浜田翔平, DNA encoded library の多様性拡大を指向した有機合成, *有機合成化学協会誌*, **78**, 813–815 (2020).
- 2) 古田 巧, カルコゲン結合による触媒分子空間の制御, *化学と工業*, **74**, 93 (2021).

## 創薬科学系 薬品化学分野

### 1. アルツハイマー病治療薬を目指した BACE1 阻害剤の創製研究

我々は、アルツハイマー病の発症原因の一つと考えられているアミロイドβペプチド (Aβ) の産生に関与するプロテアーゼ (BACE1: β-site APP cleaving enzyme) を標的としたペプチド性阻害剤の開発研究を行っている。

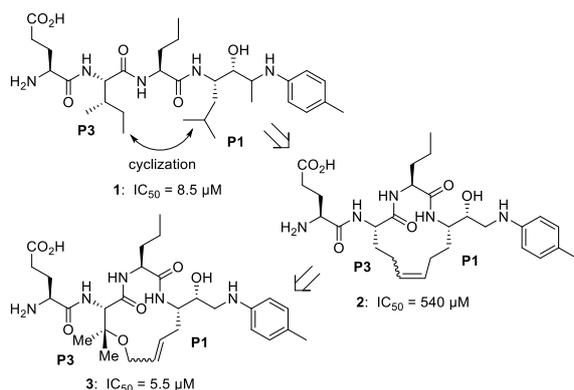


図 1: P3-β-分枝架橋型阻害剤 **3** の設計

本研究では、これまでに見出した高活性誘導体 **1** の P1-P3 間に架橋構造を導入した 13 員環の環状阻害剤 **2** を基盤として、P3-β 位に分枝鎖を有する新規架橋型 BACE1 阻害剤 **3** を合成した (図 1)。阻害剤 **3** は親化

合物 **2** と比較して大幅な活性の向上が認められ、P3 位への分枝鎖の導入の有効性を明らかにした。

また P1' 位芳香環の最適構造を探索するため、これまでに確立した合成法に基づいて種々の P1' 誘導体 **4** を合成し、活性評価を行った (表 1)。その結果、R 基にフェニル酢酸を導入した entry **4** で活性の大幅な向上が認められた。S1' ポケット内の適切な位置にカルボン酸を配置できたことが、活性向上の理由だと推測している。

entry	R	IC <sub>50</sub> (μM)	entry	R	IC <sub>50</sub> (μM)
1		12	3		45
2		5.5	4		0.58

表 1: P1'位の構造活性相関

### 2. SARS 治療薬を目指した SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の創製研究

我々は、重症呼吸器症候群 (Severe Acute Respiratory Syndrome: SARS) の治療薬開発を目標に、発症原因である SARS コロナウイルスの増殖に必須の SARS 3CL プロテアーゼに対する阻害剤の開発研究を行っている。

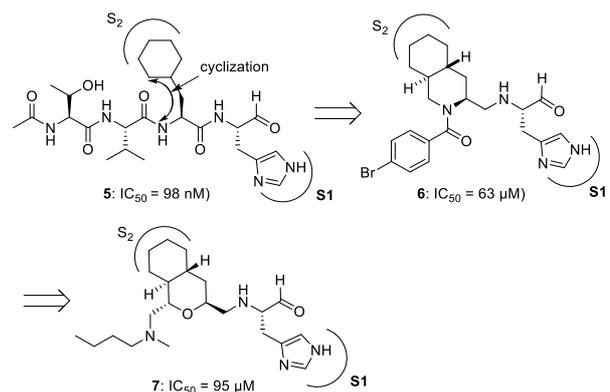


図 2: デカヒドロイソキノリン型阻害剤 **7** の設計

これまでにペプチドアルデヒド型阻害剤 **5** を基にデカヒドロイソキノリン型阻害剤 **6** の設計と合成、活性評価を行い、この疎水性縮環骨格が阻害活性を有することを明らかにしている。本研究では、縮環構造中の窒素原子を酸素原子に置換したオクタヒドロイソク

メン骨格を基に、新たな相互作用部位を導入した新規阻害剤 **7** の合成を行った (図 2)。活性評価の結果、阻害剤 **7** は中程度の活性を示し、本新規縮環骨格が阻害剤として機能しうることを見出した。

### 3. 抗がん剤への応用を目指した EGFR 二量化阻害剤の創製研究

多くの癌細胞で過剰に発現している EGFR は、がん治療の標的として多くの研究が行われている。我々は、EGFR の活性化機序の一つである二量化に着目し、新規抗がん剤の開発を目標に、二量化阻害剤の開発研究を行っている。

これまでに見出したペプチド **8** は、EGFR の二量化を弱いながら阻害することが示されていた。本研究では、**8** の作用部位同定のために、光反応基とフルオレセインを有する誘導体 **9** を合成した。本誘導体は **8** と同程度の二量化阻害能を有していることを確認している。続いて、recombinant EGFR (rEGFR) を用いて、UV 照射による架橋形成について検討を行ったところ、UV 照射をしたサンプルにおいてのみ蛍光が観察され、**9** と rEGFR の間での光架橋による共有結合の形成が確認できた (図 3)。

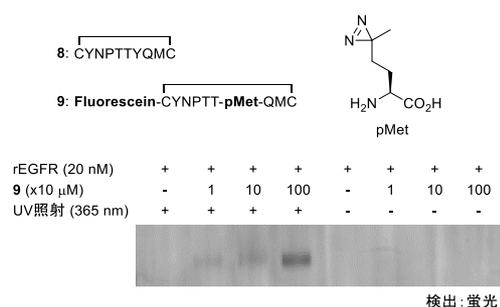


図 3: 誘導体 **9** の構造と光架橋確認試験

### 論文リスト

- 1) Yoshizawa S., Hattori Y., Kobayashi K., Akaji K., *Bioorg. Med. Chem.*, **28**, 115273 (2020).
- 2) Yamaguchi A., Inuki S., Tokimizu Y., Oishi S., Ohno H., *J. Org. Chem.*, **85**, 2543-2559 (2020).
- 3) Miller S., Son Y. L., Aikawa Y., Makino E., Nagai Y., Srivastava A., Oshima T., Sugiyama A., Hara A., Abe K., Hirata K., Oishi S., Hagihara S., Sato A., Tama F., Itami K., Kay A. A., Hatori M., Hirota T., *Nat. Chem. Biol.*, **16**, 676-685 (2020).
- 4) Sasaki T., Sonoda T., Tatebayashi R., Kitagawa Y., Oishi S., Yamamoto K., Fujii N., Inoue N., Uenoyama Y., Tsukamura H., Maeda K-I., Matsuda F., Morita Y., Matsuyama S., Ohkura S., *J. Reprod. Dev.*, **60**, 351-357 (2020).

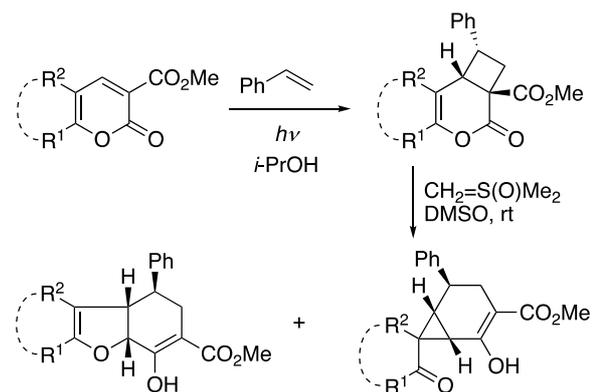
- 5) Matsuoka T., Inuki S., Miyagawa T., Oishi S., Ohno H., *J. Org. Chem.*, **85**, 8271-8278 (2020).
- 6) Matsuoka J., Inuki S., Matsuda Y., Miyamoto Y., Otani M., Oka M., Oishi S., Ohno H., *Chem. Eur. J.*, **26**, 11150-11157 (2020).
- 7) Tranter D., Paatero A. O., Kawaguchi S., Kazemi S., Serrill J. D., Kellosalo J., Vogel W. K., Richter U., Mattos D. R., Wan X., Thornburg C. C., Oishi S., McPhail K. L., Ishmael J. E., Paavilainen V. O., *ACS Chem. Biol.*, **15**, 2125-2136 (2020).
- 8) Takeuchi H., Inuki S., Nakagawa K., Kawabe T., Ichimura A., Oishi S., Ohno H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **59**, 21210-21215 (2020).

### 創薬科学系 薬品製造学分野

薬品製造学分野では、医薬品を始めとする生物活性有機化合物に含まれる複素環骨格の新規構築法の開発や、難治性疾患治療薬の創製を指向した天然有機化合物およびその誘導体の合成研究に取り組んでいる。以下に 2019-2020 年の主な研究成果を示す。

#### 1. 環歪み解消を駆動力とした骨格変換反応の開発

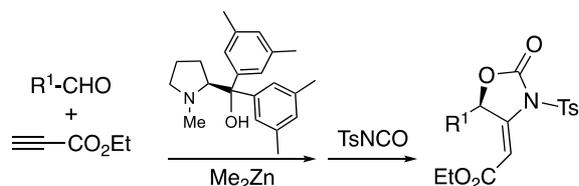
3-位にエステル基を有する  $\alpha$ -ピロン誘導体とアルケンとの [2+2] 光環化付加反応により  $\alpha$ ,  $\beta$  位にシクロブタン環が縮環した 3-オキサビシクロ [4.2.0] オクタ-4-エン-2-オン誘導体を合成し、ジメチルスルホキシニムメチリドとの反応を検討した。その結果、シクロブタン環の歪み解消を駆動力とする骨格変換反応が進行し、テトラヒドロベンゾフラン誘導体およびビシクロ [4.1.0] ヘプテン誘導体が得られることを見出した。



#### 2. 2-オキサゾリジノン誘導体のエナンチオ選択的ワンプット合成反応開発

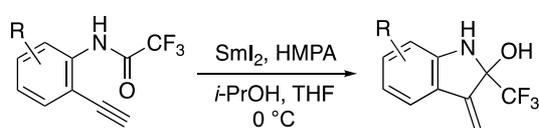
光学活性な 2-オキサゾリジノン骨格は生物活性物質に含まれる重要な複素環骨格の一つである。その簡便な供給法の確立を目的に検討した結果、独自に開発したプロリノール触媒とジメチル亜鉛存在下、アルデ

ヒドとプロピオレート、イソシアナートを反応させることにより、ワンポットで2-オキサゾリジノン誘導体を高エナンチオ選択的に合成できることを見出した。



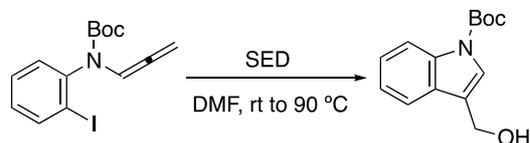
### 3. SmI<sub>2</sub>を用いた2-トリフルオロメチルインドリン誘導体合成反応の開発

*N*(2-エチルフェニル)-トリフルオロアセトアミドにヨウ化サマリウムを作用させることにより、合成例の少ない2位にCF<sub>3</sub>基を持つインドリン誘導体の合成法の開発に成功した。



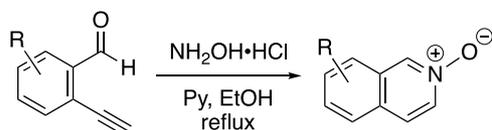
### 4. SEDを用いたインドール-3-カルビノール誘導体合成反応の開発

*N*-アレニル-2-ヨードアニリン誘導体に super electron donors (SED) を反応させることにより、アブラナ科植物に含まれる抗腫瘍活性インドール-3-カルビノールを合成することに成功した。



### 5. 酸化剤を用いないイソキノリン*N*-オキシド誘導体合成反応の開発

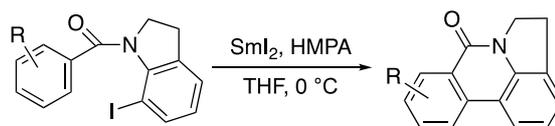
2-エチルベンズアルデヒド誘導体にピリジン存在下、ヒドロキシルアミンを反応させることにより、高価な金属触媒や爆発性のある酸化剤を用いないイソキノリン*N*-オキシドの実用的な合成法を開発した。



### 6. SmI<sub>2</sub>を用いたピロロフェナンスリジノン誘導体合成反応の開発

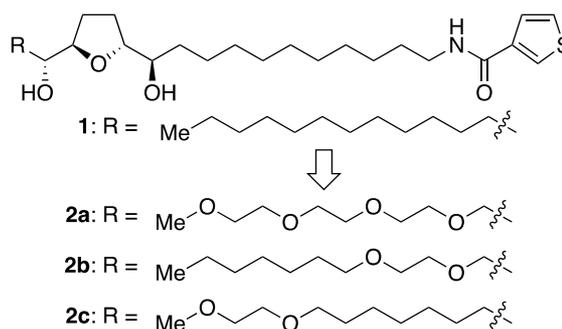
独自に開発したヨウ化サマリウムを用いるラジカル閉環反応を応用し、抗腫瘍活性を有するヒガンバナアルカロイドの基本骨格であるピロロフェナンスリジノ

ン骨格の新規構築反応を開発した。また、本法を天然物合成へと応用した。



### 7. 水溶性向上を指向しエチレングリコール単位を導入したアセトゲニン誘導体の合成と生物活性評価

熱帯・亜熱帯産のバンレイシ科植物由来のアセトゲニン類の構造をヒントに合成展開したチオフエンカルボキサミド誘導体 **1** は強力な抗腫瘍活性を示すが、分子中に含まれる長いアルキル鎖の存在により水溶性が低いことが課題である。そこで、アルキル鎖部分の一部をエチレングリコール単位に置換した3種の誘導体 **2a-c** を新たに合成した。その結果、エチレングリコール単位を THF 環近傍に導入することにより、活性を維持したまま水溶性を向上させることができることが明らかになった。



### 論文リスト

- 1) Minoru Ozeki, Ayumi Hachino, Takashi Shigeta, Aya Niki, Natsuko Kobayashi, Hideki Mizutani, Akihiro Nakamura, Ayano Horie, Kenji Arimitsu, Tetsuya Kajimoto, Shinzo Hosoi, Hiroki Iwasaki, Naoto Kojima, Masayuki Yamashita, Ikuo Kawasaki. A facile and convenient synthesis of trisubstituted (*E*)-*a,b*-unsaturated esters by tandem acetylation-E1CB reaction. *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, 67, 71-74.
- 2) Shingo Ueno, Park Pyoyun, Yukio Tosa, Takashi Maoka, Naoto Kojima, Masayuki Yamashita, Masafumi Inoue, Tamio Ueno. Mosquito larvicidal and antifungal isoquinoline alkaloids from Papaveraceae. *Jpn. J. Environ. Entomol. Zool.* **2019**, 30, 51-61.

- 3) Takayuki Nishiguchi, Masayuki Yamashita, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui. Crystal Structure of Zinc (II) Complexes with 2-ethyl-3-hydroxy-4*H*-pyran-4-thione and 2-ethyl-3-hydroxy-4*H*-pyran-4-selenone. *Crystallogr. Rep.* **2019**, 64, 1099-1102.
- 4) Toru Tanaka, Shoki Inoue, Takuya Miura, Yun-Han Hsieh, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Naoto Kojima, Masayuki Yamashita. Facile preparation of 2-oxo-2*H*-1-pyran-3-carboxylates with the electron-withdrawing group at the 5-position. *Heterocycles*, **2020**, 100, 429-439.
- 5) Takuya Matsumoto, Akinobu Akatsuka, Shingo Dan, Hiroki Iwasaki, Masayuki Yamashita, Naoto Kojima. Synthesis and cancer cell growth inhibition effects of acetogenin analogs bearing ethylene glycol units for enhancing the water solubility. *Tetrahedron* **2020**, 76, 131058.
- 6) Takahiro Matsumoto, Daisuke Imahori, Kaduki Achiwa, Youhei Saito, Tomoe Ohta, Tatsusada Yoshida, Naoto Kojima, Masayuki Yamashita, Yuji Nakayama, Tetsushi Watanabe. Chemical structures and cytotoxic activities of the constituents isolated from *Hibiscus tiliaceus*. *Fitoterapia*, **2020**, 142, 104524.
- 7) Toshio Fujiwara, Yuka Taniguchi, Yuri Kokuryu, Yuumi Baba, Daiki Kawano, Yuuki Kawakami, Shouta Suzuki, Yukiteru Katsumoto, Minoru Ozeki, Hiroki Iwasaki, Ichiro Takahashi, Naoto Kojima, Masayuki Yamashita, Shinzo Hosoi. Application of a novel chromophoric reagent, 2,2'-binaphthyl-3,3'-dicarbonyl cyanide, to the absolute configuration determination of chiral secondary alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 151984.
- 8) Yuto Kondo, Seikou Nakamura, Sayaka Ino, Haruka Yamashita, Souichi Nakashima, Masayuki Yamashita, Hisashi Matsuda. Asymmetric nitrogen-containing dimer from aerial parts of *Mercurialis leiocarpa* and its synthesis by mimicking generation process through radical intermediates. *Chem. Pharm. Bull.* **2020**, 68, 520-525.
- 9) Naoto Kojima, Hiromi Hayashi, Hiroki Iwasaki, Masayuki Yamashita. Syntheses of C2'-fluorinated analogs of solamin. *Chem.*

*Pharm. Bull.* **2020**, 68, 675-678.

## 創薬科学系 生薬学分野

### 1. 京都府産九条ねぎ (*Allium fistulosum* 'Kujou') を素材とした含硫黄成分の探索

ネギの含硫黄成分の生合成過程の考察および抽出条件の検討を行うことで、京都府産九条ねぎ葉鞘部から、テトラヒドロジフロフラン骨格を有する多環式含硫黄化合物 kujounin A<sub>1-3</sub>、B<sub>1-3</sub> およびテトラヒドロチオオフェン骨格を有する含硫黄化合物 allium sulfoxide A<sub>1-3</sub> と名付けた計 9 種類の化合物を得た。それらの新規化合物は、各種スペクトルの詳細な解析によりその相対立体配置を決定した。加えて、kujounin A<sub>1</sub> および allium sulfoxide A<sub>1</sub> に関しては、X 線単結晶構造解析によりその絶対立体配置を決定した。<sup>1)</sup>

### 2. メラノーマ細胞選択的に影響を与える物質に関する研究

マメ科植物 *Cassia auriculata* の種子部より新規アントラセノン二量体を見出し、B16 melanoma 4A5 細胞のメラニン生成を抑制することを明らかにした。<sup>2)</sup> その中でメラノーマ細胞選択的に細胞毒性を示す可能性が示唆されたことから、総たんぱく質の変化を比較することで作用様式を検討し、Cdc42-Rac1-RhoA および Wnt-β-catenin シグナル伝達経路介してある種のがん細胞選択的な増殖抑制を示すことが明らかとなった。<sup>3)</sup>

### 3. 神経新生による認知症治療薬シードの探索および開発

神経新生を戦略とした認知症の治療薬開発を目的に、神経細胞様突起進展を示す物質の探索および開発をおこなった。ハス (*Nelumbo nucifera*) に特徴的なアポルフィン型アルカロイドの数種に培養細胞における神経様突起進展の促進作用を見出し、これらが *in vitro* 血液脳関門モデルをよく通過することを明らかにした。<sup>4)</sup> また、オオバゲッキツ (*Murraya Koenigii*) の葉部 (一般名: カレーリーフ) に特徴的なカルバゾール型のアルカロイドにも同様の作用が認められ、これを基に合成した誘導体がアルツハイマーモデルマウスを用いた *in vivo* 試験において空間認知機能の改善傾向を示した。<sup>7)</sup>

### 4. 三黄瀉心湯の薬効寄与成分解明に関する統計学的検討

高血圧の随伴症状に用いられる三黄瀉心湯について、有効成分とされる成分の寄与度を検討するため、血管弛緩作用と成分含量の関係性について主成分分析および主成分回帰分析をおこない、血管弛緩作用には berberine や baicalin などといった成分の寄与が大きい

ことを明らかにした。<sup>6)</sup>加えて、これらの成分の反復投与により、自然発症高血圧モデルラットの血圧上昇や心臓壁の肥大を抑制することが確かめられた。<sup>68)</sup>

## 5. カブ (*Brassica rapa* var. *rapa*) の酵素群を利用した spirobrassinin 類の合成

ファイトアレキシンのひとつである spirobrassinin の不斉全合成には多段階の工程を要し多数の有機試薬を必要とする。一方、spirobrassinin は L-tryptophan を出発原料として多段階を経て合成され、環化前駆体から spirobrassinin への環化反応は CYP71CR1 の関与によって進行することが明らかとなっている。本研究では、ファイトアレキシシン合成酵素を発現させたカブに環化前駆体およびその誘導体を添加し、天然型スピロオキシインドール spirobrassinin および半天然型スピロオキシインドール (S)-(-)-5-methylspirobrassinin を得ることに成功した。さらに、ファイトアレキシシン合成酵素を発現させたカブに L-tryptophan および 5-methyl-DL-tryptophan を添加し、L-tryptophan から (S)-(-)-spirobrassinin を、5-methyl-DL-tryptophan から (S)-(-)-5-methylspirobrassinin を得た。また、そのエナンチオマー過剰率を明らかにし立体選択的に反応が進行することを見出した。<sup>13)</sup>

## 6. アーティチョーク葉部含有セスキテルペンラクトン類の iNOS 誘導抑制作用と作用様式

アーティチョーク (*Cynara scolymus* L.) 葉部抽出物に RAW264.7 細胞における LPS 刺激による NO 産生に対する強い抑制作用を見出した。含有セスキテルペンラクトン類に LPS 刺激による iNOS の誘導抑制作用を見出し、NF- $\kappa$ B および STAT 1 の活性化を抑制することを明らかにした。さらに、標的タンパク質の探索を目的に主要成分 cynaropicrin と親和性を示すタンパク質の解明を試みた結果、毒性発現に関わると推定される ATP/ADP translocase 2 (adenine nucleotide translocase 2; ANT2) が検出された<sup>14)</sup>。

### 論文リスト

- 1) Masashi Fukaya, Seikou Nakamura, Ryota Nakagawa, Manami Kinka, Souichi Nakashima, Hisashi Matsuda. Cyclic sulfur-containing compounds from *Allium fistulosum* 'Kujou'. *J. Nat. Med.*, **73**, 397–403 (2019).
- 2) Weicheng Wang, Yi Zhang, Souichi Nakashima, Seikou Nakamura, Tao Wang, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda. Inhibition of melanin production by anthracenone dimer

glycosides isolated from *Cassia auriculata* seeds. *J. Nat. Med.*, **73**, 439–449 (2019).

- 3) Weicheng Wang, Souichi Nakashima, Seikou Nakamura, Yoshimi Oda, Hisashi Matsuda. Anti-proliferative effect of auriculataoside A on B16 melanoma 4A5 cells by suppression of Cdc42-Rac1-RhoA signaling protein levels. *J. Nat. Med.*, **73**, 450–455 (2019).
- 4) Hisashi Matsuda, Seikou Nakamura, Souichi Nakashima, Masashi Fukaya, Masayuki Yoshikawa. Biofunctional Effects of Thiohemiaminal-Type Dimeric Sesquiterpene Alkaloids from Nuphar Plants. *Chem. Pharm. Bull.*, **67**, 666–674 (2019).
- 5) Mamiko Yano, Souichi Nakashima, Yoshimi Oda, Seikou Nakamura, Hisashi Matsuda. BBB-permeable aporphine-type alkaloids in *Nelumbo nucifera* flowers with accelerative effects on neurite outgrowth in PC-12 cells. *J. Nat. Med.*, **74**, 212–218 (2020).
- 6) Jianbo Wu, Souichi Nakashima, Marina Shigyo, Mutsumi Yamasaki, Sumire Ikuno, Aoi Morikawa, Shigehiko Takegami, Seikou Nakamura, Atsuko Konishi, Tatsuya Kitade, Hisashi Matsuda. Antihypertensive constituents in Sanoshashinto. *J. Nat. Med.*, **74**, 421–433 (2020).
- 7) Mamiko Yano, Souichi Nakashima, Shiori Kasa, Seikou Nakamura, Kaneyasu Nishimura, Yoshimi Oda, Kazuyuki Takata, Hisashi Matsuda. Accelerative effects of carbazole-type alkaloids from *Murraya koenigii* on neurite outgrowth and their derivative's *in vivo* study for spatial memory. *J. Nat. Med.*, **74**, 448–455 (2020).
- 8) Jianbo Wu, Souichi Nakashima, Seikou Nakamura, Hisashi Matsuda. Effects of Sanoshashinto on left ventricular hypertrophy and gut microbiota in spontaneously hypertensive rats. *J. Nat. Med.*, **74**, 482–486 (2020).
- 9) Pattreeya Tungcharoen, Chatchai Wattanapiromsakul, Pimpimon Tansakul, Seikou Nakamura, Hisashi Matsuda, Supinya Tewtrakul. Anti-inflammatory effect of isopimarane diterpenoids from *Kaempferia galanga*. *Phytother. Res.*, **34**, 612–623 (2020).
- 10) Masashi Fukaya, Seikou Nakamura, Hitoshi Hayashida, Daisuke Noguchi, Souichi Nakashima, Taichi Yoneda, Hisashi Matsuda.

Structures of cyclic organosulfur compounds from garlic (*Allium sativum* L.) leaves. *Front. Chem.*, **8**, 00282 (2020).

- 11) Yuto Kondo, Seikou Nakamura, Sayaka Ino, Haruka Yamashita, Souichi Nakashima, Masayuki Yamashita, Hisashi Matsuda. Asymmetric nitrogen-containing dimer from aerial parts of *Mercurialis leiocarpa* and its synthesis by mimicking generation process through radical intermediates. *Chem. Pharm. Bull.*, **68**, 520–525 (2020).
- 12) Kaori Ryu, Seikou Nakamura, Koya Miyagawa, Souichi Nakashima, Hisashi Matsuda, Synthesis of 1-Methoxy-1*H*Indoles with a Heterocyclic Moiety via Unstable Indole Isothiocyanate by Using Enzyme from Brassicaceae Plant, *Heterocycles*, 103 (2020).
- 13) Kaori Ryu, Seikou Nakamura, Souichi Nakashima, Hisashi Matsuda, One-pot enantioselective synthesis of (*S*)-spirobrassinin and non-natural (*S*)-methylspirobrassinin from amino acids using a turnip enzyme, *J. Nat. Med.*, **75**, 308–318 (2021).
- 14) Tomoko Matsumoto, Souichi Nakashima, Seikou Nakamura, Yasunao Hattori, Tomoshige Ando, Hisashi Matsuda, Inhibitory effects of cynaropicrin related sesquiterpene lactones from leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.) on induction of iNOS in RAW264.7 cells and its high-affinity proteins, *J. Nat. Med.*, **75**, 381–392 (2021).

### 2019, 2020 年度受賞

#### 学会受賞等リスト (2019 年度)

第 36 回和漢医薬学会学術大会 優秀発表賞

受賞者：矢野 真実子

演題：ハス花部含有成分の神経様突起伸長促進作用

演者：矢野真実子<sup>1</sup>、中嶋聡一<sup>1</sup>、尾田好美<sup>1,2</sup>、平尾みなみ<sup>1</sup>、中村誠宏<sup>1</sup>、松田久司<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>京都薬大、<sup>2</sup>N. T. H. 研)

日本生薬学会第 66 回年会 優秀発表賞 (口頭発表の部)

受賞者：中嶋 聡一 助教

演題：Bryonia cretica に含まれる、アクチン脱重合制御タンパク質 cofilin 結合性成分の解析と作用

演者：中嶋聡一、森田萌子、尾田好美、太田綾子、中

村誠宏、松田久司

日本生薬学会第 66 回年会 優秀発表賞 (ポスター発表の部)

受賞者：細田 依里

演題：血液脳関門透過性ハス特徴成分の神経突起伸長促進作用

演者：細田依里<sup>1</sup>、矢野真実子<sup>1</sup>、中嶋聡一<sup>1</sup>、尾田好美<sup>1,2</sup>、中村誠宏<sup>1</sup>、松田久司<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京都薬大、<sup>2</sup>N. T. H. 研)

日本薬学会第 139 年会 優秀ポスター発表賞

受賞者：野口 大輔

演題：クロタネソウ (*Nigella damascena*) 種子から得られた dolabellane 型ジテルペン damasterpene 類の化学構造

演者：野口大輔、中村誠宏、小川慶子、林田仁志、中嶋聡一、松田久司

#### 学会受賞等リスト (2020 年度)

第 70 回 日本薬学会関西支部大会 優秀ポスター発表賞

受賞者：井上 拓美

演題：縮環構造内に硫黄を持つ二核ロジウム触媒とアミド型 [7]ヘリセンの合成

演者：井上拓美<sup>1</sup>、中村梨那<sup>1</sup>、村井琢哉<sup>1</sup>、笹森貴裕<sup>2</sup>、浜田翔平<sup>1</sup>、小林祐輔<sup>1</sup>、古田 巧<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>京都薬大、<sup>2</sup>名古屋市システム自然科学)

第 70 回 日本薬学会関西支部大会 優秀ポスター発表賞

受賞者：黒川 真由

演題：ビアリアルジカルボン酸からのフェナントリジノン誘導体のワンポット合成

演者：村井琢哉<sup>1</sup>、Yongning Xing<sup>2</sup>、黒川真由<sup>1</sup>、浜田翔平<sup>1</sup>、小林祐輔<sup>1</sup>、川端猛夫<sup>2</sup>、古田 巧<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京都薬大、<sup>2</sup>京大化研)

日本薬学会第 141 年会 学生優秀発表賞

受賞者：大谷 拓也

演題：大環状 BACE1 阻害剤における架橋部分枝構造の導入

演者：大谷拓也、小林数也、服部恭尚、赤路健一

日本薬学会第 141 年会 学生優秀発表賞

受賞者：松本 卓也

演題：超原子価ヨウ素反応剤と求核剤を用いるβ,γ置換γブチロラクトン誘導体合成法の開発

演者：松本卓也、岩崎宏樹、山下正行、小島直人

日本薬学会第 141 年会 学生優秀発表賞

受賞者：安藤 翔太

演題：アセトゲニン誘導体 JCI-20679 の活性化と NFAT1

発現低下を介して膠芽腫細胞の増殖を抑制する

演者：安藤翔太、小島直人、茂山千愛美、藤田 貢、

飯居宏美、中田 晋

日本薬学会第 141 年会 学生優秀発表賞

受賞者：井上 拓美

演題：縮環構造内に硫黄を持つ二核ロジウム触媒と

[7]ヘリセン様化合物の合成

演者：井上拓美、中村梨那、村井琢哉、笹森貴裕、浜

田翔平、小林祐輔、古田 巧

日本生薬学会 学術貢献賞 (2019 年度)

受賞者：松田 久司 教授

演題：伝承薬物に含まれる生体機能分子の薬理学的解

明研究

日本生薬学会 学術奨励賞 (2019 年度)

受賞者：中嶋 聡一 助教

演題：神経新生による認知症の治療を指向した神経細

胞分化促進作用物質の探索および開拓

1st AASP (Asian Association of Schools of Pharmacy) Young Scientist Conference 2020 1<sup>st</sup> winner of poster presenter (2019 年度)

演題：Blood Brain Barrier permeable accelerators on neurite outgrowth “aporphine type alkaloids from *Nelumbo nucifera*”

演者：○Souichi Nakashima, Mamiko Yano, Yoshimi Oda, Minami Hirao, Seikou Nakamura, Hisashi Matsuda

第 70 回 日本薬学会関西支部大会 関西支部奨励賞 (2020 年度)

受賞者：浜田 翔平 助教

演題：ニトロキシル型酸化触媒による *p*-メトキシベンジル基の脱保護

Journal of Natural Medicines Award (論文賞) (2020 年度)

Jianbo Wu, Souichi Nakashima, Marina Shigyo, Mutsumi Yamasaki, Sumire Ikuno, Aoi Morikawa, Shigehiko Takegami, Seikou Nakamura, Atsuko Konishi, Tatsuya Kitade, Hisashi Matsuda, Antihypertensive constituents in Sanoshashinto. *J. Nat. Med.*, **74**, 421–433 (2020).

○吉澤 慎一郎 (薬品化学分野) 2020 年 3 月 20 日授与  
【学位論文題目】オクタヒドロイソクロメン構造を核とする SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の設計と合成

○呉 剣波 (生薬学分野) 2020 年 3 月 20 日授与  
【学位論文題目】Research on the *in vitro* vasorelaxant constituents of Sanoshashinto and antihypertensive effects in spontaneously hypertensive rats

○矢野 真実子 (生薬学分野) 2020 年 3 月 20 日授与  
【学位論文題目】アポルフィン型アルカロイド *N*-methylassimilobine, assimilobine およびカルバゾール型アルカロイド 9-benzyl-9*H*-carbazol-4-ol の神経様突起伸展促進作用

○松本 卓也 (薬品製造学分野) 2021 年 3 月 20 日授与  
【学位論文題目】アセトゲニンチオフェン誘導体のテトラヒドロフラン環部分の立体異性体及びエチレンジリコール導入水溶性アナログの合成とヒトがん細胞増殖抑制活性の評価

○謝 昀翰 (薬品製造学分野) 2021 年 3 月 20 日授与  
【学位論文題目】3-Oxa-2-oxobicyclo[4.2.0]oct-4-ene-1-carboxylate の合成とスルホキソニウムメチリドとの反応

○松本 朋子 (生薬学分野) 2021 年 3 月 20 日授与  
【学位論文題目】セスキテルペンラクトン cynaropicrin の RAW264.7 細胞における iNOS 誘導抑制作用および親和性を示すタンパク質の解明研究

○笠 香織 (生薬学分野) 2021 年 3 月 20 日授与  
【学位論文題目】アブラナ科植物の多段階酵素反応に基づくエナンチオ選択的 spirobrassinin 類およびその関連化合物の合成研究

FRONTIER NEWS No. 33, 34

2021 年 5 月 編集・発行

京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター  
〒607-8412 京都市山科区御陵四丁野町1番地  
TEL: 075-595-4639, Fax: 075-591-4775