

喜多村 徳昭

Yoshiaki Kitamura

所属 Affiliation

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・助教

(創薬科学専攻・生命分子化学研究領域)

岐阜大学工学部・助教 (化学・生命工学科)

United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences, Gifu University; Assistant Professor (Field of Biological Molecular Sciences, Medicinal Sciences Division)

Faculty of Engineering, Gifu University; Assistant Professor (Department of Chemistry and Biomolecular Sciences)

専門 Research Area	有機化学, 創薬化学 Organic Chemistry, Medicinal Chemistry
研究課題 代表的な研究	<p>① 実用的な有機合成手法の開拓</p> <p>近年、グリーンケミストリーの観点から環境に優しい有機合成手法の開発が求められている。我々は、環境負荷低減型反応の開発に取り組んでおり、これまでに不均一系 Pd 触媒 (Pd/C) を用いた温和な条件下での炭素-炭素結合形成反応を開発している。本反応は従来必須であった高価で有毒なリガンドの添加が不要で、Pd/C の定量的な回収、再利用が可能である。また、絹の主成分であるフィブロインを担体とした官能基選択的接触還元触媒 (Pd/Fib) や金属担持量を大幅に低減させたポリマー担持型 Cu 触媒 (Cu/HP20) などの開発に成功している。Cu/HP20 は Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) 反応に適用可能である。我々は、Cu/HP20 の開発過程で、エチニル基の隣接位にヘテロ原子が存在する末端アルキンがアジド化合物と効率良く反応することを見出した。さらに本知見を踏まえて、CuAAC 反応に適した種々の末端アルキンプロブの開発ならびにそれらの簡便合成を行ってきた。</p> <p>② 核酸医薬創製に繋がる有用な技術の創出</p> <p>核酸オリゴマーを基本構造とする核酸医薬は、従来の低分子医薬品や抗体医薬品では狙えない mRNA 等の分子を標的にできることから、現在世界中で精力的に開発が行われている。短鎖機能性 RNA である short interfering RNA (siRNA) や microRNA (miRNA) は RNA 干渉により配列特異的に遺伝子発現を抑制することから、臨床応用が特に期待されている。我々は、化学修飾核酸の導入、あるいは siRNA や miRNA が有する 3'末端 2 塩基突出部位の化学修飾により、臨床応用にあたり問題となっている体内酵素による分解や標的遺伝子以外の遺伝子発現の抑制 (オフターゲット効果) が克服可能であることを見出した。また、核酸オリゴマーを簡便に化学修飾できる手法の開発に取り組んでおり、核酸オリゴマーに導入可能な末端アルキンを用いて、これまでに核酸オリゴマーの体内動態解析に有用な PET 標識に適用可能なリガンドフリー高速 CuAAC 反応の開発に成功している。本反応は従来必須であったリガンドが不要で、かつ室温で迅速に進行し、DNA、RNA を問わず任意の核酸オリゴマーの化学修飾に利用できる。これまでの知見を活かし、現在新規機能性核酸の創製や核酸オリゴマーの実用的合成法の開発を進めている。</p> <p>③ 多様性指向型合成を念頭においた医薬品候補化合物の設計および合成</p> <p>従来の医薬品合成では、主に入手可能な原料から一つずつ順に付け足していく方法 (直線的合成) が採られている。しかし、複雑な構造を有する医薬品の場合、膨大な費用と労力を要する。そこで近年、必要となる合成中間体をあらかじめ調製し、これらを結合して組み立てていく方法 (収束的合成) のような多様性指向型合成が注目を集めている。直線的合成よりも目的物を効率的に合成できるだけでなく、従来合成できなかった新規誘導体を創製することが可能である。我々は、構造が非常に複雑でこれまで全合成が容易でなかったマクロライド系抗生物質の収束的合成による実用的全合成経路の開発に成功し、本手法を用いて、臨床候補化合物であるソリスロマイシンをはじめ、300 種類以上の新規マクロライド系抗生物質を合成した。画期的な新薬創出を目指し、合成経路の終盤の工程で CuAAC 反応をはじめとする官能基選択性の高い反応を利用して多様性指向型合成が可能な医薬品候補化合物の設計および合成を進めている。</p>
Main Research Projects	<p>① Development of practical organic synthesis methods</p> <p>In recent years, demand has grown for the development of environmentally friendly organic synthesis methods from the perspective of green chemistry. Accordingly, we have been working to develop chemical reactions that pose less of a burden on the environment. We successfully realized a carbon-carbon bond formation reaction under mild conditions by using heterogeneous Pd catalysts (Pd/C). This reaction does not require the use of expensive and toxic ligands, which are essential in conventional reactions, and it is possible to quantitatively</p>

recover the Pd/C for reuse. We have also successfully developed fibron-supported catalysts (Pd/Fib; fibron is the main component of silk) as well as polymer-supported copper catalysts with a reduced amount of metal (Cu/HP20). Cu/HP20 can be used for Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC). During development of Cu/HP20, we found that terminal alkynes with heteroatoms at the adjacent position of the ethynyl group react efficiently with azides. Based on this finding, we developed several terminal alkyne probes suitable for the CuAAC reaction and synthesized them using simple methods.

② **Creation of useful technologies leading to the discovery of oligonucleotide therapeutics**

Oligonucleotide therapeutics, which are based on nucleic acid oligomers, are the focus of intensive development efforts because they can target molecules such as mRNA that are impossible to target using conventional small molecules and antibodies. Short interfering RNAs (siRNAs) and microRNAs, which are short functional RNAs, are of particular clinical interest because they suppress gene expression in a sequence-specific manner. We have found that the use of chemically modified nucleic acids or chemical modification of two overhang nucleotides at the 3' end of siRNAs or miRNAs can overcome problems such as degradation by endogenous enzymes and suppression of off-target genes (the off-target effect). We are also working to develop simple chemical modification methods for nucleic acid oligomers. Using terminal alkynes that can be introduced into nucleic acid oligomers, we successfully developed ligand-free rapid CuAAC, which can be used to prepare PET probes for the pharmacokinetic analysis of nucleic acid oligomers. This reaction does not require ligands, which are essential for conventional reactions, and it proceeds rapidly at room temperature and can be used to chemically modify any nucleic acid oligomers in both DNA and RNA. Based on these findings, we are working to uncover novel functional nucleic acids and develop practical synthetic methods for nucleic acid oligomers.

③ **Design and synthesis of drug candidates with diversity-oriented synthesis in mind**

Conventionally, drugs are synthesized mainly through sequential addition of component raw materials (linear synthesis). However, when preparing drugs with complex structures, this approach is expensive and labor-intensive. Thus, diversity-oriented synthesis methods that produce target compounds by assembling pre-synthesized intermediates (convergent synthesis) have been attracting increasing attention. Convergent synthesis can produce target compounds more efficiently than linear synthesis and also enables the creation of novel derivatives that were previously impossible to synthesize. We successfully developed a practical convergence method for complete synthesis of macrolide antibiotics, which was difficult to achieve in the past due to their structural complexity, and synthesized more than 300 novel macrolide antibiotics, including solithromycin (a clinical candidate compound). With the aim of developing revolutionary new drugs, we are designing and synthesizing candidate compounds that can be produced via diversity-oriented synthesis using highly chemoselective reactions (e.g., CuAAC) in the last step of synthetic process.

研究業績
(過去 5 年)

1. Shintani, Y., Ohtomi, T., Shibata, A., Kitamura, Y., Hirose, K. M., Suzuki, K. G. N. and Ikeda, M. Formation of Supramolecular Nanostructures through in Situ Self-Assembly and Post-Assembly Modification of a Biocatalytically Constructed Dipeptide Hydrazide. *Chem. Eur. J.*, 28 (8), e20210442, (2022). (IF:5.236, CS:9.0) 査読あり
2. Kitamura, Y., Ohshima, Y. and Nagaya, Y. A new approach for the synthesis of *N*- β -enaminocarbonyl 2-oxazolidinones through ring transformation reactions of uracil. *Tetrahedron Lett.*, 88, 153554, (2022). (IF:2.415, CS:4.3) 査読あり
3. Shirakami, N., Kawaki, Y., Higashi, S. L., Shibata, A., Kitamura, Y., Hanifah, S. A., Wah, L. L., and Ikeda, M. Introduction of an oxidation-responsive 4-

boronobenzyl group into an oligonucleotide through a postmodification approach. **Chem. Lett.**, 50 (7), 1412–1415, (2021). (IF:1.389, CS:2.7) 査読あり

- Shirakami, N., Higashi, S. L., Kawaki, Y., Kitamura, Y., Shibata, A. and Ikeda, M. Construction of a reduction-responsive oligonucleotide via a post-modification approach utilizing 4-nitrophenyl diazomethane. **Polym. J.**, 53 (6), 741–746, (2021). (IF:3.080, CS:4.6) 査読あり
- Kitamura, Y., Kandeel, M., Kondo, T., Tanaka, A., Makino, Y., Miyamoto, N., Shibata, A., Ikeda, M. and Kitade, Y. Sulfonamide antibiotics inhibit RNAi by binding to human Argonaute protein 2 PAZ. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 30 (24), 127637, (2020). (IF:2.823, CS:5.0) 査読あり
- Ohtomi, T., Higashi, S. L., Mori, D., Shibata, A., Kitamura, Y. and Ikeda, M. Effect of side chain phenyl group on the self-assembled morphology of dipeptide hydrazides. **Pept. Sci.**, 113 (2), e24200, (2020). (IF:1.905, CS:2.7) 査読あり
- Kitamura, Y., Nagaya, Y., Ohshima, Y., Kato, D., Ohguchi, A., Katagiri, H., Ikeda, M. and Kitade, Y. NOVEL RING TRANSFORMATION OF URACILS TO 2-OXAZOLIDINONES. **Heterocycles**, 100 (4), 622–631, (2020). (IF:0.831, CS:1.2) 査読あり
- Nogimori, T., Ogami, K., Oishi, Y., Goda, R., Hosoda, N., Kitamura, Y., Kitade, Y. and Hoshino, S. ABCE1 acts as a positive regulator of exogenous RNA decay. **Viruses**, 12 (2) 174, (2020). (IF:4.911, CS:6.3) 査読あり
- Sugiura, T., Kanada, T., Mori, D., Sakai, H., Shibata, A., Kitamura, Y. and Ikeda, M. Chemical Stimulus-responsive supramolecular hydrogel formation and shrinkage of a hydrazone-containing short peptide derivative. **Soft Matter**, 16 (4), 899–906, (2020). (IF:3.679, CS:5.4) 査読あり
- Arakawa, H., Takeda, K., Higashi, S. L., Shibata, A., Kitamura, Y. and Ikeda, M. Self-assembly and hydrogel formation ability of Fmoc-dipeptides comprising α -methyl-L-phenylalanine. **Polym. J.**, 52 (8), 923–930, (2020). (IF:3.080, CS:4.6) 査読あり
- Miyamoto, N., Ohno, H., Kitamura, Y., Park, K., Sawama, Y., Sajiki, H. and Kitade, Y. Practical and reliable synthesis of 2',3',5',5''-tetradeuterated uridine derivatives. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids**, 39 (1–3), 236–244, (2020). (IF:1.167, CS:1.8) 査読あり
- Higashi, S. L., Shibata, A., Kitamura, Y., Hirosawa, K. M., Suzuki, K. G. N., Matsuura, K. and Ikeda, M. Hybrid Soft Nanomaterials Composed of DNA Microspheres and Supramolecular Nanostructures of Semi-artificial Glycopeptides. **Chem. Eur. J.**, 25 (51) 11955–11962, (2019). (IF:5.236, CS:9.0) 査読あり
- Nogimori, T., Nishiura, K., Kawashima, S., Nagai, T., Oishi, Y., Hosoda, N., Imataka, H., Kitamura, Y., Kitade, Y. and Hoshino, S. Dom34 mediates targeting of exogenous RNA in the antiviral OAS/RNase L pathway. **Nucleic Acids Res.**, 47 (1) 432–449, (2019). (IF:16.971, CS:23.5) 査読あり
- Hayakawa, M., Ohsawa, A., Takeda, K., Torii, R., Kitamura, Y., Katagiri, H. and Ikeda, M. Cyclic arylopeptoid oligomers: synthesis and conformational propensities of peptide-mimetic aromatic macrocycles. **Org. Biomol. Chem.**, 16 (44) 8505–8512, (2018). (IF:3.876, CS:6.0) 査読あり
- Kitamura, Y., Moribe, S. and Kitade, Y. Synthesis of cationic glucosamino nucleic acids for stabilizing oligonucleotides. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 28 (19) 3174–3176, (2018). (IF:2.823, CS:5.0) 査読あり
- Nagaya, Y., Kitamura, Y., Shibata, A., Ikeda, M., Akao, Y. and Kitade, Y. Introduction of 2-O-benzyl abasic nucleosides to the 3'-overhang regions of siRNAs greatly improves nuclease resistance. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 27 (19) 5454–5456, (2017). (IF:2.823, CS:5.0) 査読あり
- Kitamura, Y., Asakura, R., Terazawa, K., Shibata, A., Ikeda, M. and Kitade, Y. Nucleobase azide-ethynylribose click chemistry contributes to stabilizing oligonucleotide duplexes and stem-loop structures. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 27 (12) 2655–2658, (2017). (IF:2.823, CS:5.0) 査読あり

著書

- 喜多村徳昭, 北出幸夫, 核酸オリゴマーの簡便修飾技術に関する開発最前線, 医薬品モデルの特許戦略と技術開発動向, 技術情報協会, pp.52-61, (2019)

外部資金

(過去5年)

- 令和3年度 日揮・実吉奨学会 (研究代表者) 「核酸医薬開発の推進を目指した核酸オリゴマーの効率的合成法の開発」
- 令和2年度 有機合成化学協会研究企画賞助成金 (味の素株式会社) (研究代表者) 「カルベンを利用した核酸オリゴマーの実用的合成法の開発」
- 平成2年度 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 (研究代表者) 「新規糖尿病治療薬の開発を目指した SGLT 阻害薬候補化合物 DNA エンコードライブラリーの構築」

	<p>4. 平成 29 年度 遠藤齊治朗記念科学技術振興財団（研究代表者）「ホウ素含有ハイブリッド型 siRNA による腫瘍治療の基盤構築」</p> <p>5. 平成 29 年度 小川科学技術財団（研究代表者）「ホウ素含有ハイブリッド型 siRNA による腫瘍治療の基盤構築」研究代表者</p> <p>6. 平成 28-29 年度 科学研究費補助金（若手研究（B））（研究代表者）「反応性残基の特性を利用した高機能性短鎖 RNA の開発」</p>
受賞	<p>令和 3 年 有機合成化学協会研究企画賞（味の素研究企画賞）</p> <p>平成 27 年 日本薬学会東海支部学術奨励賞</p> <p>平成 26 年 有機合成化学協会東海支部奨励賞</p>
特許	<p>1. 特願 2011-38196, 出願日：平成 23 年 2 月 24 日, 特開 2012-188420, 公開日：平成 24 年 10 月 4 日「エチル基含有環状イミド化合物、並びに、それを用いたチオール基修飾剤及びそれを用いたアミノ基修飾剤」北出幸夫, 喜多村徳昭</p> <p>2. 特願 2009-278456, 出願日：平成 21 年 12 月 8 日, WO2011/071078, 国際公開日：平成 23 年 6 月 16 日「芳香族化合物、並びに、それを用いたオリゴヌクレオチド誘導体合成用修飾担体、オリゴヌクレオチド誘導体及びオリゴヌクレオチド構築物」北出幸夫, 喜多村徳昭</p>
略歴	<p>平成 16 年 3 月 岐阜薬科大学厚生薬学科卒業</p> <p>平成 18 年 3 月 岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程修了</p> <p>平成 19 年 12 月 岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程単位取得退学 (平成 19 年博士（薬学）取得)</p> <p>平成 20 年 1 月 岐阜大学工学部助教</p> <p>平成 25 年 4 月 米国ハーバード大学化学・生物化学科客員研究員（～平成 26 年 3 月）</p> <p>令和 3 年 12 月 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科助教（兼任）</p>