

袖岡有機合成化学研究室

Synthetic Organic Chemistry Laboratory

主任研究員 袖 岡 幹 子
SODEOKA, Mikiko

当研究室では、有機合成化学を基盤として様々な生物現象の解明に貢献する低分子有機化合物を“つくる”ことを目指している。独自のアイデアでユニークな活性を有する分子を設計し自分の手で合成して（“つくって”）その生物科学的な機能を解明していくこと、また新しい有機反応を独自に開発し効率よく“つくる”ことに挑戦している。有機合成化学の発展に貢献するとともに、生命化学研究にも寄与することを目指している。現在は、細胞内情報伝達を司るタンパク質リン酸化酵素（プロテインキナーゼ）や脱リン酸化酵素（プロテインホスファターゼ）に対する阻害剤設計、細胞死を抑制する低分子化合物の合成とその作用機序の解明、生理活性天然物の全合成およびその誘導体合成、ヒトシアリダーゼに対する阻害剤の創製等の研究を展開している。なお、本年度より袖岡幹子が主任研究員に就任、袖岡有機合成化学研究室へ名称を変更した。

1. 細胞内情報伝達酵素の活性を制御する低分子化合物の創製

(1) プロテインキナーゼC制御分子の合成と活性評価（平井，大窪^{*1}，袖岡）

プロテインキナーゼC（PKC）は細胞内情報伝達を司る重要なセリン-スレオニン型タンパク質リン酸化酵素である。そのサブタイプの1つであるPKC α の活性化機構は模式的には提案されているものの、分子レベルでの解析は未だに達成されていない。詳細な活性コンホマーの解析を目指し、C1ドメインに結合する新規リガンドの開発を行った。当研究室ではすでにジアシルグリセロールやホルボールエステルから設計したisobenzofuranone誘導体が、C1ドメインに結合してPKC α を活性化することを見いだしている。モデリングの結果から、このisobenzofuranone誘導体のベンゼン環上のフェノール性水酸基に結合したアルキル基と細胞膜との相互作用がPKC活性化に重要な役割を果たすと推定された。そこでまず、PKC α が活性化するためにはC1ドメインのどの方向に膜が存在すれば活性化能を最も強く発現するかを検討するため、isobenzofuranoneのフェノール性水酸基の位置異性体を合成してその活性を評価することとした。

7位置換isobenzofuranoneは2*R*体の結合能が2*S*体よりも高いことが分かっていたので、2*R*体を不斉合成するルートをStille coupling反応、不斉ジヒドロキシル化を鍵反応として確立した。また、6位、5位および4位置換体は同様の反応をベースとしてラセミ体を合成し、光学分割して両対称体を得ることができた。

合成した各種誘導体は、C1bへのドメインへの結合試験とPKC α の活性化試験を行い評価した。その結果、7位および6位置換の誘導体のほとんどは、C1bドメインに強く結合しPKC α を活性化した。7位と6位では若干の活性に違いはあるものの、これらのアルキル鎖の向きはPKC α の活性化に重要であることが分かった。対照的に5位および4位置換の誘導体はC1bドメイン結合能が低くなり、PKC α の活性化能も弱まっていた。また4位置換の誘導体の中で、C1bドメインに結合しながらもPKC α を全く活性化しない

ものを見いだすことができた。これは、この誘導体がPKC α を不活性コンホマーで安定化していることを意味すると考えることができる。以上のisobenzofuranone誘導体の構造活性相関の結果から、PKC α の活性化が起こる際に、C1bドメインの細胞膜への向きが大きく変化していると考えられる。

(2) 目的志向型ライブラリー法によるチロシンホスファターゼ阻害剤の開発（住吉^{*1}，平井，袖岡）

プロテインチロシンホスファターゼ（PTP）の阻害剤設計において、活性中心を認識するコア構造をもとに各種誘導体を合成していく目的指向型ライブラリー法は、ランダムライブラリー法に比べ効率のよい戦略である。本年度は、L-アスコルビン酸をコア骨格としたライブラリーの合成を検討した。以前当研究室で開発した固相担持*N*-ヒドロキシスクシンイミドを用い、アルコールとアミンとから効率よくカーバメートを構築する方法を利用して、6-アミノアスコルビン酸と種々のアルコールから対応するカーバメート化合物を約40種類、また5-デオキシアスコルビン酸の6位アルコールと種々のアミンからさらに約40種類の化合物を合成することができた。これらのアスコルビン酸-カーバメートライブラリー化合物のPTP1Bに対する活性阻害試験を行ったところ、中程度の阻害活性を示すいくつかの化合物を見いだすことができた。

(3) DSP（両特異性プロテインホスファターゼ）選択的阻害剤の開発（平井，袖岡；白井，長田（長田抗生物質研究室））

両特異性プロテインホスファターゼ（DSP）の1つであるVHRの阻害剤として単離された天然物RK-682は、プロテインチロシンホスファターゼ（PTP）の一種であるCD45など他の酵素に対しても阻害活性を有することが知られている。当研究室でのこれまでのRK-682の構造活性相関研究から、アニオン性の3-アシルテロン酸構造がVHR阻害に重要であることが明らかになっている。一方RK-682の細胞膜透過性が低いという問題は、このアニオン性の構造の寄与によるものと考えられる。そこで、より選択的で細胞膜透過性の誘導体を開発すべく検討を行った。PTPと

DSPの活性中心は、似通った配列を有しながらもその深さに違いがありDSPの方が浅いポケットを有することが知られている。そこでDSP選択的阻害剤となるようにRK-682の電荷を消去し、構造を直線型から分岐型になるような分子の設計を検討した。種々検討した結果、PTPの1種であるPTP1Bを全く阻害せず、一方でRK-682と同程度のVHRの阻害活性を維持した誘導体を見いだすことに成功した。

(4) PP2B選択的阻害剤の開発(飯塚^{*1}, 松倉, 袖岡)

セリン/スレオニン型プロテインホスファターゼであるPP2Bには、免疫抑制剤FK-506などに代表される阻害剤がよく知られている。これら阻害剤はイムノフィリンと呼ばれるタンパク質と複合体を形成してPP2Bの酵素活性を阻害する。当研究室ではイムノフィリンを介さず低分子化合物単独でPP2Bを阻害する化合物の創製に取り組んでおり、すでにノルカンタリジンの誘導体のdi-benzoate体が、類縁酵素であるPP1やPP2Aを阻害せず、イムノフィリン非存在下でPP2Bのみを選択的に阻害することを見いだしている。本年度はより高活性な化合物を開発すべく、様々な誘導体の合成を検討するため、合成法の改良を行った。以前の合成ルートでは、カンタリジン骨格構築の際、Diels-Alder反応の効率が悪く再現性に乏しかった。そこで反応条件を検討した結果、超高压反応装置を用いると効率よく反応が進行することを見いだした。本改良合成法により10種類以上の誘導体の合成に成功した。

(5) ヒトシアリダーゼ(Neu3)の阻害剤に向けた新規ガングリオシドアナログの創製(渡邊^{*1}, 平井, 袖岡)

Neu3は最近クローニングされた比較的新しい生体内酵素であり、大腸がんなどの様々ながんや糖尿病などとの関わりが示唆されている。ヒトシアリダーゼは計4種類知られているが、その中でNeu3は基質特異性が高く、主にガングリオシドの末端のシアル酸グリコシド結合を切断する。Neu3選択的阻害剤はNeu3の機能解明だけでなく、新しい分子標的治療薬として期待される。ウィルスシアリダーゼに対する既存の阻害剤は全くNeu3に対しては効果がなく、新たなリード化合物を創製する必要がある。そこで本年度はNeu3の高い基質特異性に着目し、新規ガングリオシドアナログの設計と合成を検討した。

2. 新規細胞死抑制剤の創製と作用機序解明研究(関根^{*2}, 袖岡)

細胞死(アポトーシスやネクローシス)は、最も重要な生体内イベントのひとつであり、これらを抑制する化合物は様々な疾病の治療薬となり得ると期待される。これまでに当研究室では新規細胞死抑制剤としてIM-12を見いだしている。本年度は、IM-12をもとにさらなる誘導体展開を行い、その構造活性相関を明らかにするとともに、さらにより高活性な誘導体の開発を目指した。その結果、IM-12より高い細胞死抑制活性を示し、かつ毒性も低い新規誘導体IM-54の開発に成功した。ネクローシスは、神経変性疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病)や虚血性疾患(脳硬塞、心筋梗塞)をはじめとして様々な疾患への関与が示唆されているものの、未だその分子メカニズムの詳細は明らかとなっていない。IM-54は、アポトーシスを抑制せず、ネクローシスを選択的に抑制することから、既存の化合物と

は異なるユニークな作用機序を有すると考えられる。IM-54をバイオプローブとして用いた細胞生物学的研究により、ネクロシスシグナル伝達機構の解明に貢献しうると考えている。

3. 生理活性天然物の全合成と構造活性相関研究に向けた誘導体合成

(1) スピロファンジンAの合成研究(清水, 佐藤^{*1}, 村越^{*1}, 袖岡)

抗カビ活性を有するスピロファンジンAの全合成研究における共通中間体の大量合成を行い、基本骨格6,6-スピロアセタールの効率的構築法を見いだした。また、側鎖の合成を行った。

(2) リベロマイシンA誘導体の合成および活性(清水, 藤倉^{*1}, 村越^{*1}, 袖岡)

リベロマイシンAはisoleucyl-tRNA合成酵素阻害活性に基づく強いタンパク合成阻害活性を有する。本年度は安定でかつ強い活性を期待してその2,3-ジヒドロ体の合成を行った。また、5-OTBS体は成熟破骨細胞に選択的な細胞死活性を有するので、そのシリル誘導体を合成した。

(3) フィトステノンの生理作用に関する研究(清水, 鈴木^{*3})

5-カンペステノンの機能性食品としての開発を検討するため、5-カンペステノンを主成分とするフィトステノン混合物を発酵法により製造した。この物質のICRマウスに対する薬効を調べたところ、血清脂質、体脂肪および体重における低下効果が認められた。

^{*1} 研修生, ^{*2} 基礎科学特別研究員, ^{*3} 共同研究員

1. Synthesis of small molecule modulators of enzymes controlling intracellular signal transduction

(1) Synthesis of protein kinase C (PKC) modulators and evaluation of their biological activities

Protein kinase C (PKC) is a family of enzymes that play important roles in intracellular signal transduction. We designed a series of novel PKC ligands having an isobenzofuranone template, based on the proposed interaction of DAG (1, 2-diacyl-*sn*-glycerol), a physiological PKC ligand, with the PKC δ C1B ligand-binding domain. We have developed an efficient synthetic route to the isobenzofuranone derivatives using the Stille coupling reaction and asymmetric dihydroxylation as key steps. Since interaction of the hydrophobic alkyl chain of the isobenzofuranone derivatives with the lipid membrane is expected to be critical for PKC activation, we were interested in the synthesis of the isobenzofuranone derivatives having the hydrophobic alkyl chain at various positions of the benzene ring. All four regioisomers were synthesized, and their activities as PKC ligands were evaluated. The isobenzofuranone derivatives having a 7-or 6-alkyl group bound to PKC α C1b domain strongly, on the other hand, 5-or 4-substituted derivative showed lower affinity toward PKC α C1b domain. Effects of these synthetic ligands on the PKC α phosphorylation activity were also examined. While the 7-or 6-substituted derivative was found to be a strong activator of PKC α , the 5-substituted derivative activated PKC α only weakly. Surprisingly, the 4-substituted derivative showed no activation

of PKC α even at high concentration at which significant binding to PKC α was observed. These results suggest that position of the hydrophobic chain is critical for the PKC activation.

(2) Construction of a library focused on protein tyrosine phosphatase inhibitors

Aiming at developing PTP (protein tyrosine phosphatase) /DSP (dual-specificity phosphatase)-selective inhibitors, a library of compounds having a "core" structure that can interact with the conserved catalytic site of PTP/DSP as a phosphate mimic and having "various" substituents that may interact with the unique region of each enzyme was synthesized. Construction of a new library having L-ascorbic acid as a "core" structure was examined. We have already developed an efficient method for carbamate synthesis using a polymer-supported N-hydroxysuccinimide (NHS). Using this method an ascorbic acid-carbamate library was synthesized. The carbamate derivatives were prepared either from 6-amino-ascorbic acid and various alcohols, or from 5-dehydroxy-ascorbic acid and various amines. The inhibitory activity of these compounds (about 80 compounds) toward PTP1B (PTP) were tested, and several compounds showed the moderate inhibitory activity.

(3) Development of VHR-selective inhibitors

RK-682 was isolated as an inhibitor of a dual specificity protein phosphatase VHR, but this compound also showed inhibition to several other enzymes such as a protein tyrosine phosphatase CD45. We have already examined structure-activity relationships of RK-682 derivatives, and the 3-acetyltetronic acid anion structure was found to be critical for the inhibition of VHR. However, the highly anionic character of the 3-acetyl-tetronic acid structure in RK-682 might prevent penetration of the cell membrane, and also contribute to the non-selective interaction with other enzymes. Thus, to create a more specific inhibitor which can be effectively incorporated into cells, further structural modification of RK-682 was performed. We found that a non-anionic derivative of RK-682 strongly inhibited VHR but not PTP1B.

(4) Development of PP2B-selective inhibitors

The immunosuppressant drugs FK506 and cyclosporine A bind to immunophilins, and these complexes selectively inhibit PP2B (serine/threonine phosphatase), leading to the suppression of T-cell proliferation. Thus, it is of interest to find a direct and selective inhibitor of PP2B that does not involve the immunophilins as a biological tool for studies of PP2B and also as a candidate therapeutic agent. We have already developed a selective inhibitor having a norcantharidin skeleton. For further structure-activity relationship studies, this year we focused on the improvement of the synthetic route to the norcantharidin derivatives. Using this synthetic route, new derivatives were efficiently prepared.

(5) Synthesis of a novel ganglioside analogue for human sialidase (Neu3) inhibitor

Human sialidase Neu3 is implicated as a key enzyme in several serious diseases such as certain cancers and diabetes. Neu3 is a plasma membrane sialidase that selectively hydrolyzes a terminal α -sialoside in ganglioside. Since a virus sialidase inhibitor such as 5AcNue2en, a transition state analogue, was not effective for inhibition of Neu3, we envisioned the synthesis of a substrate mimic-type inhibitor of Neu3. Design and synthesis of a novel ganglioside analogue was examined.

2. Development of novel cell death inhibitors

Cell death signaling is currently one of the hottest topics in biological research. We have already found the indolylmaleimide derivatives (IM derivatives) as selective inhibitors for necrotic cell death. The new various IM derivatives were synthesized and their inhibitory activity was tested using an assay protocol developed in our laboratory. IM-54 was found to be the most potent inhibitor to the necrotic cell death, and it is expected to be a powerful bioprobe for clarifying the unique signaling pathway of the necrotic cell death.

3. Total synthesis of biologically active natural products and the synthesis of their derivatives for structure-activity relationship studies

(1) Synthetic studies of spirofungin A

The 6,6-spiroacetal of spirofungin A, an antifungal antibiotic isolated from the genus *Streptomyces*, was effectively prepared via a common intermediate which was easily prepared. The several side-chain units were also prepared.

(2) Synthesis of reveromycin A derivatives and their biological activities

The 2,3-dihydro- and 5-silyloxy derivatives of reveromycin A, an inhibitor of isoleucyl-tRNA synthetase, were prepared and their inhibitory activities assayed.

(3) Research on the physiological effect of phytostenone

To examine the development of the functional food of 5-campestenone, a phytostenone mixture of which the major component was 5-campestenone was manufactured from the fermentation method. When the pharmacological effect of this material on ICR mice was investigated, decreased action in serum lipid, body fat and body weight was recognized.

Staff

Head

Dr. Mikiko SODEOKA

Members

Dr. Takeshi SHIMIZU

Ms. Hiroko MATSUKURA

Dr. Go HIRAI

Ms. Kumiko HARATA

Dr. Kosuke DODO*

*Special Postdoctoral Researcher

in collaboration with

Dr. Hiroyuki OSADA (Antibiotics Lab.)

Dr. Takeo USUI (Antibiotics Lab.)

Visiting Members

Dr. Toshiro SUENAGA (Sankyo Chem. Ind., Ltd.)

Dr. Kunio SUZUKI (Technoflora Co.)

Trainees

Mr. Makoto FUJIKURA (Fac. Eng., Tokyo Denki Univ.)

Mr. Masato IIZUKA (Fac. Eng., Tohoku Univ.)

Mr. Katsunori MURAKOSHI (Fac. Eng., Tokyo Denki Univ.)

Mr. Megumi OHKUBO (Fac. Eng., Tohoku Univ.)

Mr. Tomoharu SATOH (Fac. Eng., Tokyo Denki Univ.)

Mr. Hirokazu SUMIYOSHI (Fac. Eng., Tohoku Univ.)

Mr. Toru WATANABE (Fac. Eng., Tohoku Univ.)

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

Adachi H., Suzuki H., Miyazaki Y., Iimura Y., and Hoshino M.: "Structure and photochemistry of nitrocobalt (III) tetraphenylporphyrin with axial triphenylphosphine in toluene solutions", *Inorg. Chem.* **41**, 2518-2524 (2002). *

Matsuo G., Kawamura K., Hori N., Matsukura H., and Nakata T.: "Total synthesis of Brevetoxin-B", *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 14374-14376 (2004). *

Hamashima Y., Suzuki T., Shimura Y., Shimizu T., Umebayashi N., Tamura T., Sasamoto N., and Sodeoka M.: "An efficient catalytic enantioselective fluorination of β -ketophosphonates using chiral palladium complexes", *Tetrahedron Lett.* **46**, 1447-1450 (2005). *

(総 説)

平井剛, どの孝介, 袖岡幹子: "低分子阻害剤によるタンパク質リン酸化の制御: 構造変化と選択性", *実験医学 (増刊)* **23**, 199-204 (2005).

口 頭 発 表 Oral Presentations

(国際会議等)

Sodeoka M.: "Acid-base catalysis using chiral palladium complexes", 2004 Gordon Research Conf. on Organic Reactions and Processes, Bristol, USA, July (2004).

Hamashima Y., Yagi K., Takano H., Shimura Y., Tamas L., and Sodeoka M.: "An efficient enantioselective fluorination catalyzed by chiral palladium complexes", 15th Int. Conf. on Organic Synthesis (IUPAC-ICOS-15), Nagoya, Aug. (2004).

Sodeoka M.: "Acid-base catalysis using chiral palladium complexes", 2nd Int. COE Symp. for Giant Molecules and Complex Systems, (MEXT), Sendai, Nov. (2004).

Suzuki T., Hamashima Y., Takano H., Shimura Y., and Sodeoka M.: "An efficient enantioselective electrophilic fluorination of various oxindole derivatives catalyzed by chiral palladium complexes", 2nd Int. COE Symp. for Giant Molecules and Complex Systems, (MEXT), Sendai, Nov. (2004).

Sasamoto N., Hamashima Y., Hotta D., Somei H., Umebayashi N., and Sodeoka M.: "Catalytic asymmetric addition of β -ketesters to various imines using chiral Pd complexes", 2nd Int. COE Symp. for Giant Molecules and Complex Systems, (MEXT), Sendai, Nov. (2004).

Sumiyoshi H., Hirai G., Baba Y., and Sodeoka M.: "Synthesis of L-ascorbic acid derivatives using polymer-bound

N-hydroxysuccinimide and evaluation as PTP1B inhibitors", 2nd Int. COE Symp. for Giant Molecules and Complex Systems, (MEXT), Sendai, Nov. (2004).

Sodeoka M.: "Development of Intracellular Signal Transduction Modulators", 80th Anniversary Japan Soc. for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry Int. Symp., Tokyo, Nov. (2004).

(国内会議)

袖岡幹子: "タンパク質リン酸化制御分子の開発", 早大産創研シンポジウム「ゲノム創薬時代のケミカルゲノミクスアプローチ」, 東京, 4月 (2004).

平井剛, 生越洋介, 渡邊亨, 清水忠, 馬場良泰, 袖岡幹子: "Isobenzofuranone 誘導体による PKC 活性化: 異常活性化と構造活性相関", 第1回東北大バイオサイエンスシンポジウム「生命分子ネットワーク研究最前線」, 仙台, 5月 (2004).

袖岡幹子: "プロテインキナーゼC制御分子の設計と合成", GlaxoSmithKline Symp. 2004: Protein Kinases as Targets for Drug Discovery, つくば, 7月 (2004).

志村雄太, 田村俊裕, 染井秀徳, 濱島義隆, 袖岡幹子: "Pd錯体とアミン塩を用いた触媒的不斉 aza-Michael 反応及びプロトン化反応の開発", 第37回有機金属若手の会夏の学校, (有機合成化学協会, 近畿化学協会), 京田辺, 7月 (2004).

鈴木俊明, 高野久, 濱島義隆, 袖岡幹子: "オキンドール類の触媒的不斉フッ素化反応の開発", 第37回有機金属若手の会夏の学校, (有機合成化学協会, 近畿化学協会), 京田辺, 7月 (2004).

笹本直樹, 染井秀徳, 堀田大道, 濱島義隆, 袖岡幹子: "パラジウム錯体を用いた β -ケトエステルの触媒的不斉 Mannich 型反応の開発", 第37回有機金属若手の会夏の学校, (有機合成化学協会, 近畿化学協会), 京田辺, 7月 (2004).

飯塚雅人, 蛭川望, 清水忠, 馬場良泰, 袖岡幹子: "カンタリジン誘導体を鍵とした PP2B 選択的阻害剤の開発", 第39回天然物化学談話会, 淡路, 7月 (2004).

大窪恵, 生越洋介, 渡邊亨, 清水忠, 平井剛, 袖岡幹子: "プロテインキナーゼC制御分子の設計と合成", 第39回天然物化学談話会, 淡路, 7月 (2004).

袖岡幹子: "プロテインキナーゼCの形とはたらきの制御", 形とはたらき研究会, 東京, 8月 (2004).

清水忠, 渡邊亨, 生越洋介, 大窪恵, 平井剛, 袖岡幹子: "Protein Kinase C (PKC) C1 ドメイン結合リガンドによる PKC の活性制御", 第17回基礎有機化学連合討論会, 仙台, 9月 (2004).

染井秀徳, 志村雄太, 田村俊裕, 濱島義隆, 袖岡幹子: "アミン塩を鍵とする Pd 触媒を用いた不斉 aza-Michael 反応および不斉プロトン化反応の開発", 第17回基礎有機化学連合討論会, 仙台, 9月 (2004).

袖岡幹子: "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応", 有機合成化学協会・関東支部シンポジウム, 東京, 9月 (2004).

濱島義隆, 染井秀徳, 志村雄太, 田村俊裕, 袖岡幹子: "アミン塩と Pd 錯体を利用するアミンの触媒的不斉付加反応および不斉プロトン化反応の開発", 第30回反応と合成の進歩シンポジウム, (日本薬学会), 札幌, 10月 (2004).

- 志村雄太, 染井秀徳, 濱島義隆, 袖岡幹子: “Pd 触媒とアミン塩を用いた触媒的不斉 aza-Michael 反応の開発”, 第 43 回日本薬学会東北支部大会, 秋田, 10 月 (2004).
- 住吉紘一, 平井剛, 馬場良泰, 袖岡幹子: “固相担持 N-hydroxysuccinimide を用いた L-アスコルビン酸誘導体の合成と Protein Tyrosine Phosphatase (PTP) に対する阻害活性評価”, 第 86 回有機合成シンポジウム, (有機合成化学協会), 東京, 11 月 (2004).
- 袖岡幹子: “パラジウムと水の共同作業で光学活性分子をつくる”, さきがけ報告会, (科学技術振興機構), 東京, 12 月 (2004).
- 志村雄太, 染井秀徳, 濱島義隆, 袖岡幹子: “Pd 錯体とアミン塩を用いた触媒的不斉 aza-Michael 反応の開発”, 第 4 回多元物質科学研究所発表会, 仙台, 12 月 (2004).
- 袖岡幹子: “パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応”, 理研シンポジウム「第 1 回有機金属化学研究の最前線」, 和光, 12 月 (2004).
- 袖岡幹子: “パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応の開発”, SORST ジョイントシンポジウム「進化する有機合成化学」, 東京, 1 月 (2005).
- 袖岡幹子: “細胞内制御分子の開発研究”, 学術創成研究「生物新機能と創薬をめざす生体内分子科学」第 7 回シンポジウム, 大阪, 1 月 (2005).
- 住吉紘一, 平井剛, 馬場良泰, 袖岡幹子: “L-アスコルビン酸をコアとしたフォーカスライブラリーの構築とプロテインチロシンホスファターゼ阻害活性の評価”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 志村雄太, 染井秀徳, 濱島義隆, 袖岡幹子: “Pd 錯体を用いた触媒的不斉 aza-Michael 反応と反応機構に関する考察”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 清水忠, 渡邊亨, 生越洋介, 平井剛, 袖岡幹子: “Protein Kinase C α (PKC α)C1 ドメイン結合リガンドによる活性制御”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 大窪恵, 清水忠, 平井剛, 袖岡幹子: “Protein Kinase C (PKC) 制御分子の設計と合成”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 清水猛, 藤倉真人, 村越克典, 中田忠, 袖岡幹子: “Reveromycin A 誘導体の合成研究”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 清水猛, 佐藤智陽, 村越克典, 袖岡幹子: “Spirofungin A の全合成研究”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 鈴木俊明, 濱島義隆, 高野久, 志村雄太, 袖岡幹子: “オキシインドール類の触媒的不斉フッ素化反応の開発”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 飯塚雅人, 清水忠, 蛭川望, 馬場良泰, 松倉弘子, 袖岡幹子: “カンタリジン誘導体を鍵とした Protein Phosphatase 2B (PP2B) 選択的阻害剤の開発”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 笹本直樹, 濱島義隆, 堀田大道, 染井秀徳, 梅林夏子, 袖岡幹子: “キラルパラジウム錯体を用いた β -ケトエステルのイミン類への触媒的不斉付加反応の開発”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- どど孝介, 加藤美穂, 清水忠, 高橋昌弘, 袖岡幹子: “新規細胞死抑制剤の開発研究合成および活性評価”, 日本薬学会第 125 年会, 東京, 3 月 (2005).
- 平井剛, 清水忠, 大窪恵, 渡邊亨, 生越洋介, 袖岡幹子: “プロテインキナーゼ C の制御分子の合成と活性評価”, 日本化学会第 85 春季年会, 横浜, 3 月 (2005).