ヒット化合物創出ユニット

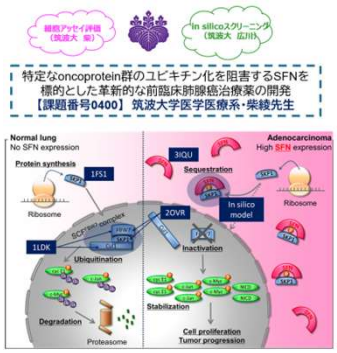
補助事業代表者（所属・職名）
津本浩平（東京大学大学院工学系研究科・教授）

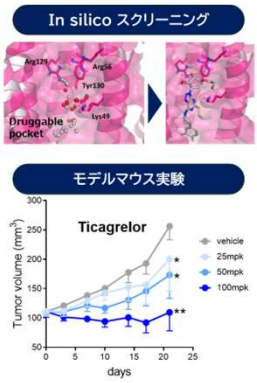
FTP

ユニット連携によるSBDDプラットフォームの構築

補助事業分担者（所属・職名）
山本雅貴（理化学研究所・部門長）、広川貴次（筑波大学・教授）、安田公助（東京大学創薬機構・特任准教授）、長門石曉（東京大学・准教授）

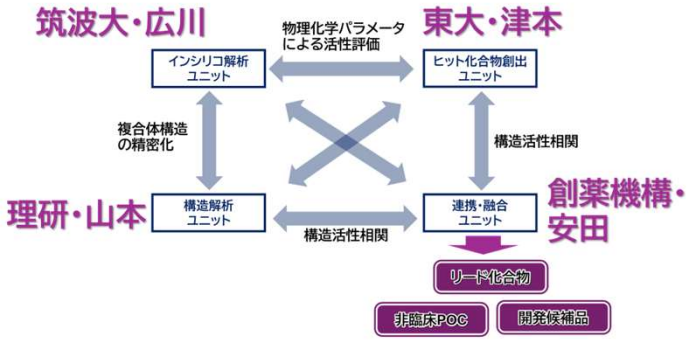
Fast Track Project　背景・目的





■耐性化しやすい肺腺癌治療における新しい治療選択肢に。
■手術不適応の早期肺腺癌に対する治療薬となる可能性。
■Stratifin-SKP1結合を標的とした阻害薬のオリジナリティは高い。

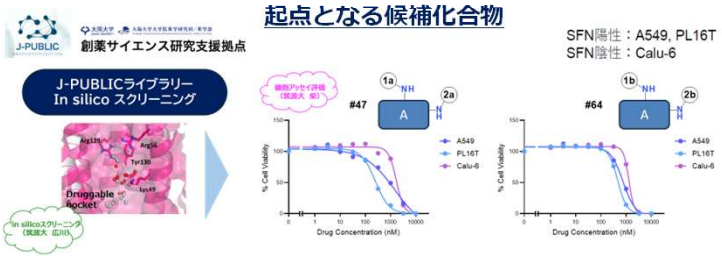
Fast Track Project　連携体制



バーチャルスクリーニングから阻害活性を示す薬剤を選抜
→有効な作用機序をベースにリード創出

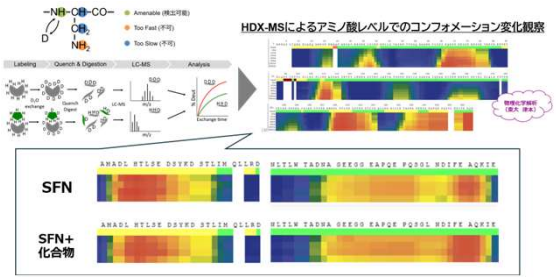
Fast Track Projectの成果

起点となる候補化合物



■J-PUBLIC（連携・融合ユニット 辻川 和丈先生)から、チカグレロール誘導体よりも高活性な、新規ヒット候補化合物#47と#64を取得
■2つの化合物の母骨格は共通 → SAR展開によるリード創出に有望

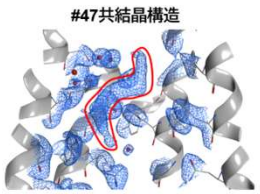
物理化学測定によるSFNと化合物の相互作用解析

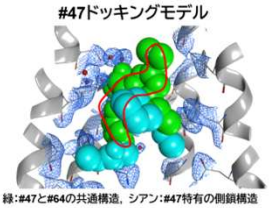


複合体結晶構造　×　インシリコ複合体計算

化合物の結合によって構造変化したSFN構造をいち早く共有し、J-PUBLICヒット化合物のドッキングモデルをブラッシュアップ

- 山本グループより、J-PUBLIC化合物の共結晶構造情報を共有。化合物結合によって構造変化した精密なSFNの構造情報を用いて、#47ついてドッキングを実施
- #47と#64の共通骨格部位が化合物の電子密度と想定される部位（右図赤枠）にフィットしたドッキングモデルを取得
- ブラッシュアップされたドッキングモデルを基に優先してSINCHO法とChemTS（AI）を融合したシステムにより高活性化化合物をデザイン

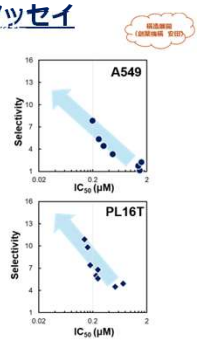




緑：#47と#64の共通構造，シアン：#47特有の側鎖構造

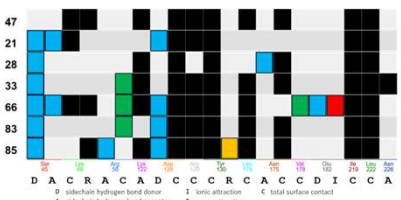
Focusedライブラリによる細胞アッセイ

	-R1	-R2	SFN依存性細胞株 IC_{50} (μM) A549	PL16T	IC_{50} ratio to Calu-6* A549	PL16T
47	1a	2a	1.5	0.25	1.1	6.8
56	1c	2c	1.4	0.52	1.7	4.5
33	1d	2d	1.6	0.73	2.2	4.9
66	1e	2e	0.47	0.16	3.3	9.8
21	1c	2f	0.31	0.18	4.4	7.4
28	1f	2f	0.32	0.23	4.4	6.0
85	1f	2g	0.26	0.25	5.3	5.6
83	1f	2h	0.20	0.14	7.8	10.9



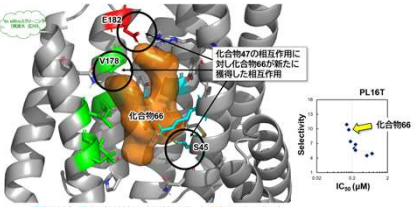
✓化合物の活性および選択性が向上

化合物ドッキング計算による相互作用解析



#47に比べ#21～#85で相互作用残基が増えている

黒以外の色付きビットは、新規相互作用を示す



今後の課題

■ 創薬機構へバトンタッチ（2026年度～）

	-R1	-R2	PL16T IC_{50} (μM)	IC_{50} ratio Calu-6/PL16T
33	1d	2d	0.73	4.9
85	1f	2g	0.25	5.6
28	1f	2f	0.23	6.0
21	1c	2f	0.18	7.4
66	1e	2e	0.16	9.8
83	1f	2h	0.14	10.9

