モダリティ探索ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
岩渕　好治（東北大学薬学科・教授）

特異な構造を有する新規ケミカルスペースの開拓と創薬

補助事業分担者（所属・職名）
徳山 英利（東北大学薬学研究科・教授）、吉戒 直彦（東北大学薬学研究科・教授）、重野 真徳（東北大学薬学研究科・教授）、植田 浩史（東北大学生命科学研究科・教授）、有本 博一（東北大学生命科学研究科・教授）、榎本 賢（東北大学農学科・教授）、安立 昌篤（東北大学薬学科・准教授）、 尾﨑 太郎（東北大学薬学科・准教授）、笹野 裕介（東北大学薬学研究科・准教授）

高度化における研究背景・目的｜低分子創薬の枠を広げる新規ケミカルスペース

背景

低分子医薬品は依然として重要である一方、従来型の平面的な低分子だけでは、PPIなどの難標的や新規創薬ターゲットへの対応が難しい。

中分子・天然物・三次元骨格・キメラ型化合物は、新たな創薬モダリティとして期待されるが、合成・供給・構造展開が難しい。

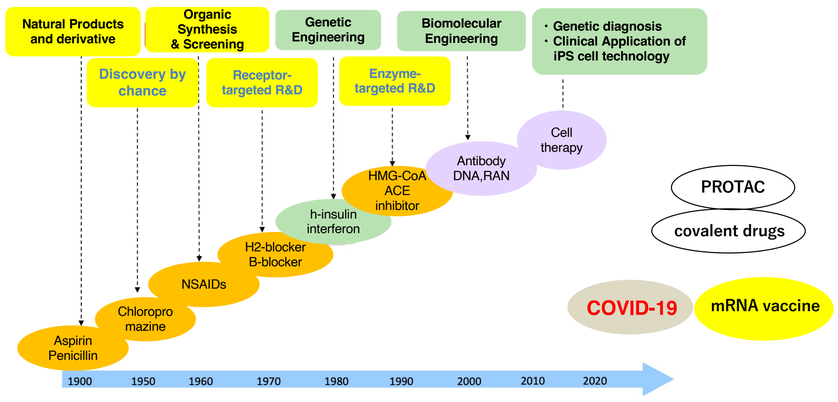
目的

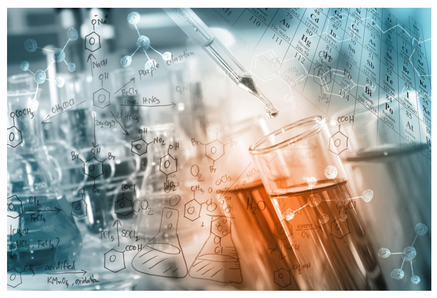
特異構造化合物の卓越した合成技術を高度化し、東北大学化合物ライブラリーにユニークな化合物群を提供する。

高度化研究で得られた技術を、ヒット化合物の構造展開・リード最適化・標的探索支援に活用する。

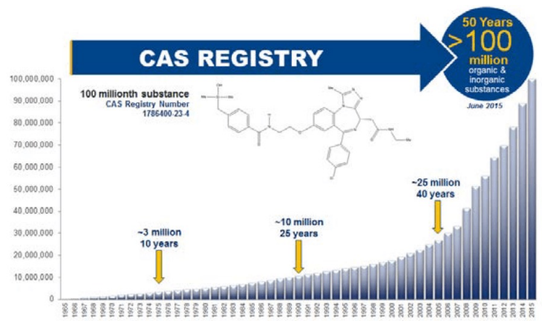
第2期の到達点

9つの高度化テーマを推進し、新規なsp^3豊富骨格、中分子二量体、天然物様分子、含ヘテロ元素複素環、キメラ型化合物の合成方法論および反応データベースの開発を通じて、新規ケミカルスペースを開拓し、創薬支援に展開する。





The Birth of Synthetic Organic Chemistry ～196 y.



Chemicals in the hands of mankind ～10^8



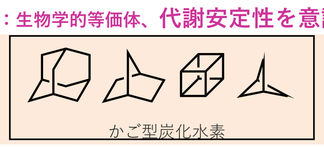
Diversity in Chemical Space ～10^{60}

高度化の成果｜9テーマを4つの創薬化学基盤へ集約

1. 三次元・sp^3-rich骨格

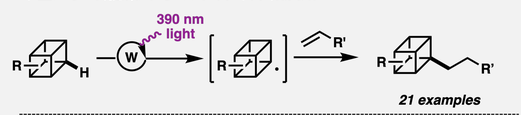
芳香環偏重から脱却する三次元ケミカルスペースを開拓：生物学的等価体、代謝安定性を意識した創薬展開

かご型炭化水素を標的とするC-H官能基化

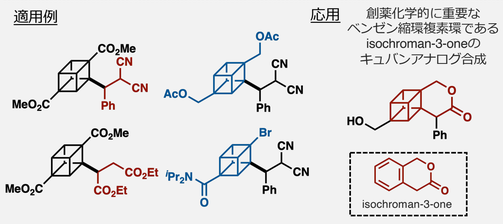


・創薬化学における三次元的重要素子
・医薬品に頻繁に現れる芳香環単位の生物学的等価体(バイオイソスター)

・キュバンの触媒的 C–H アルキル化反応

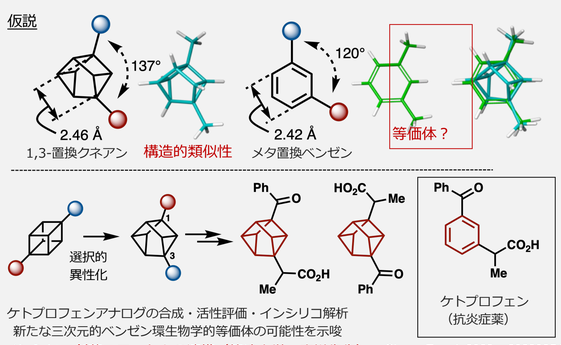


適用例　応用　創薬化学的に重要なベンゼン縮環複素環であるisochroman-3-oneのキュバンアナログ合成



ベンゼン環の生物学的等価体:キュバンを官能基化する新たな手法を開発

・楔型炭化水素クネアンの生物学的等価体としての適用可能性検証

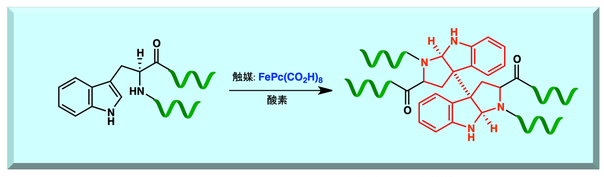


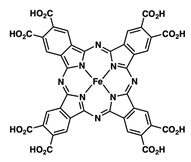
ケトプロフェンアナログの合成・活性評価・インシリコ解析
新たな三次元的ベンゼン環生物学的等価体の可能性を示唆
インシリコ創薬ユニットとの連携（筑波大学　広川先生）　*Chem. Eur. J.* 2023, e202303548.

2. 中分子・天然物・特殊ペプチド

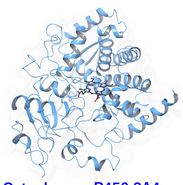
トリプトファンを起点とした二量体型化合物ライブラリーの構築　徳山英利教授

多様な分子の二量化を指向した酸化反応の高度化

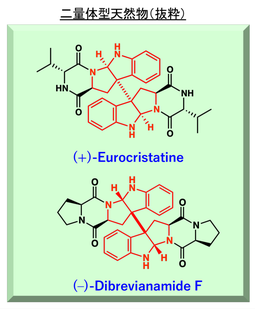




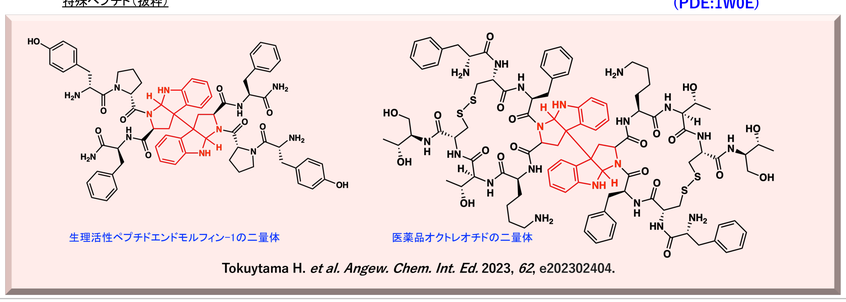
酵素模倣型触媒



二量体型天然物（抜粋）



特殊ペプチド（抜粋）

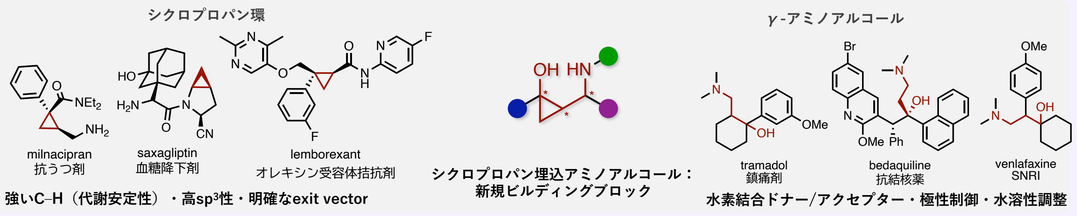


Tokuytama H. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, *62*, e202302404.

3. 反応・合成技術の高度化

高度官能基化シクロプロパンの立体選択的合成法の開発

シクロプロパン環　γ-アミノアルコール

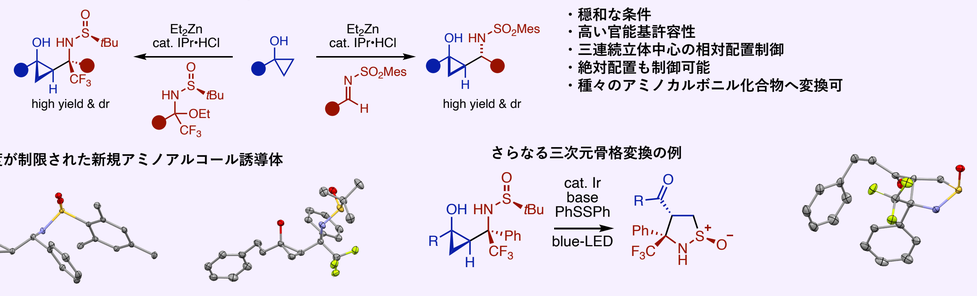


強いC–H（代謝安定性）・高sp^3性・明確なexit vector

シクロプロパン埋込アミノアルコール：新規ビルディングブロック

水素結合ドナー/アクセプター・極性制御・水溶性調整

【本研究】シクロプロパン埋込γ-アミノアルコールの合成法：イミンのジアステレオ選択的シクロプロピル化



・穏和な条件
・高い官能基許容性
・三連続立体中心の相対配置制御
・絶対配置も制御可能
・種々のアミノカルボニル化合物へ変換可

配座自由度が制限された新規アミノアルコール誘導体

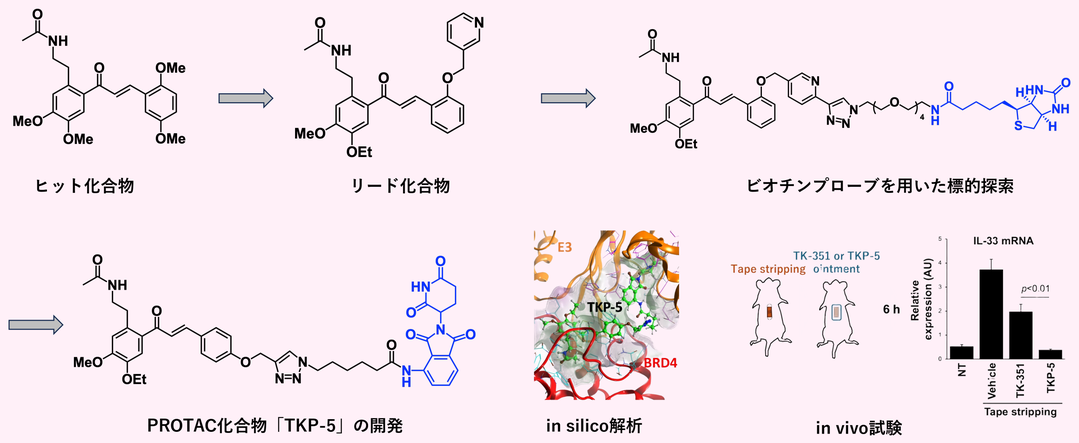
さらなる三次元骨格変換の例

Yoshikai, N. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2025, *64*, e202511646.

4. キメラ型化合物・TPD・Fast Track

固相パラレル合成、膜透過性ポリマー、インシリコ解析を統合し、中分子・PROTAC創薬の迅速支援基盤を構築

＜皮膚損傷誘導モデルで効果を示すPROTAC開発にてロールモデルを提示＞



今後の発展｜AI・データ駆動型インシリコと有機合成を接続する共創型支援へ

AIが候補空間を広げる

生成化学、多目的最適化、ADMET予測、反応条件探索により、候補構造・合成仮説を大きく広げる。

創薬化学が検分する

合成可能性、構造展開性、評価系への適合性、標的妥当性、知財性を人の判断と実験で見極める。

実化合物で検証する

予測候補を迅速に合成・供給し、SAR、物性、薬効、安全性、標的同定へつなぐ。支援から共創へ発展。

第3期に向けたメッセージ

AIは候補空間を広げる。東北大拠点は、特異構造合成・構造展開・実化合物検証によって候補を創薬シーズへ収束させる。
第2期で構築した合成・支援・ユニット連携・人材育成を基盤に、AI時代の創薬化学ハブへ発展させる。