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（東北大学大学院薬学研究科・教授）

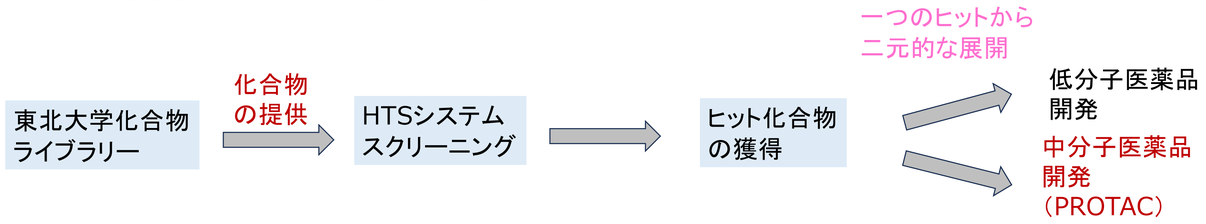
FTP

中分子創薬の迅速支援を目指した汎用的基盤技術の創出

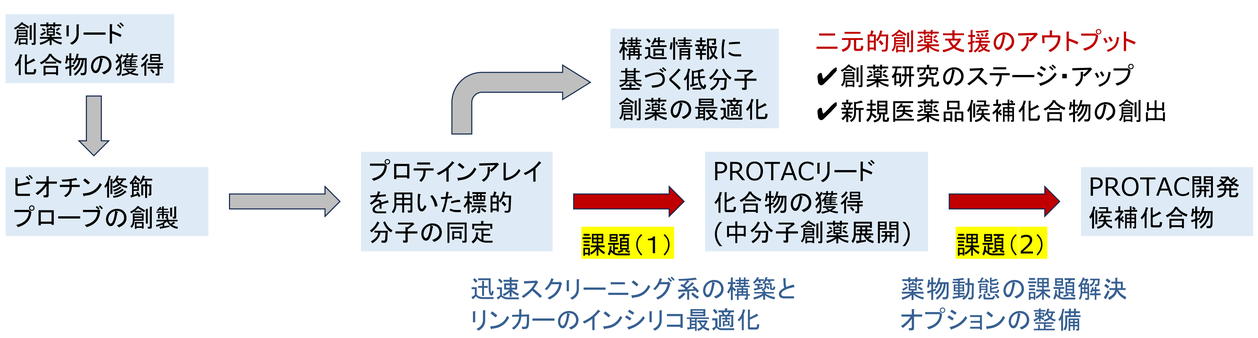
補助事業分担者（所属・職名）
土井　隆行（東北大学大学院薬学研究科・教授）、金野　智浩（東北大学大学院薬学研究科・教授）、澤崎　達也（愛媛大学ﾌﾟﾛﾃｵｻｲｴﾝｽｾﾝﾀｰ・教授）
竹田　浩之（愛媛大学ﾌﾟﾛﾃｵｻｲｴﾝｽｾﾝﾀｰ・准教授）、広川　貴次（筑波大学医学医療系・教授）、楠原 洋之（東京大学大学院薬学系研究科・教授）

Fast Track Project　背景・目的

東北大学拠点における創薬研究支援の内容

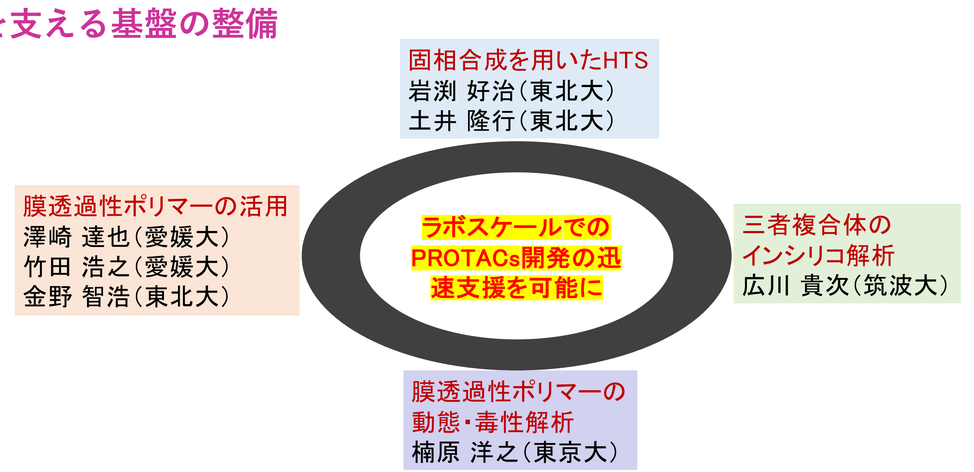


ヒット化合物の構造最適化を機軸とする中分子創薬展開のロールモデル



Fast Track Project　連携体制

PROTACsの初期スクリーニング、構造最適化、薬物動態改善、各段階を支える基盤の整備



- 安価に着手可能で、精製操作を必要としない小規模なハイスループットスクリーニング（HTS）系の構築。
- 構造活性相関の効率的な取得とインシリコ解析による高活性化合物の予測。
- 細胞ベースの中分子スクリーニングにおいて顕在化する膜透過性の課題解決に資するオプションの提供。

当ユニットでは、東北大学化合物ライブラリーを起点としたヒット化合物の創出・構造展開を支援し、多様な化合物合成技術を蓄積してきた。さらに、ユニット間の連携によるPROTACs創製の経験と基盤を活用し、ヒット化合物の構造最適化を機軸とする中分子創薬展開をBINDS内で推進する新たなロールモデルの構築を図るとともに、依頼化合物のPROTAC化を支援してきた。一方、PROTACs創薬におけるヒット化合物の獲得には、迅速なスクリーニングや中分子特有の経口バイオアベイラビリティ・膜透過性など、依然として課題が残されている。そこで本FTPでは、ユニット間の連携強化とPROTACs創薬支援の加速に向け、（1）ヒット化合物の迅速・効率的なスクリーニング系の構築・最適化、および（2）中分子の経口バイオアベイラビリティ・膜透過性に対応する技術基盤の整備に取り組んだ。

Fast Track Projectの成果

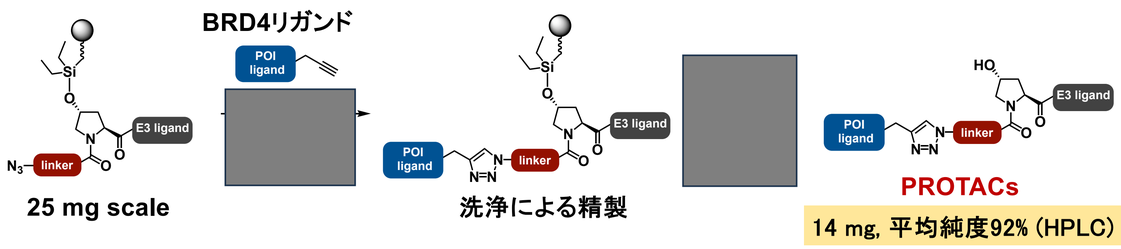
PROTACsの ①初期スクリーニング、② ③構造最適化、④薬物動態改善、各段階を支える基盤の整備

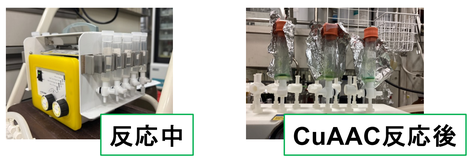
成果①: 固相ライブラリーを用いたD2B合成



Iwabuchi, Y. *et al.* Manuscript in preparation.

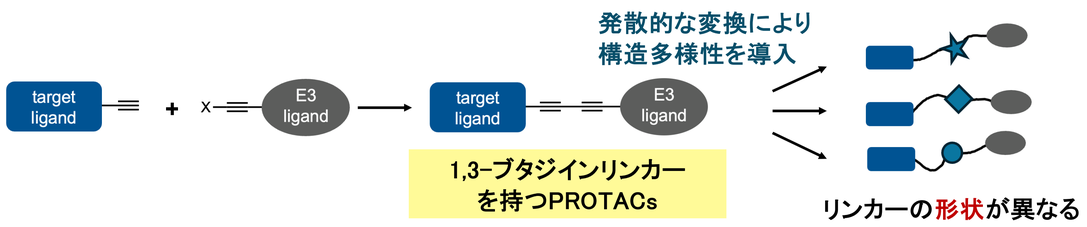
初期スクリーニング用の迅速合成スキーム



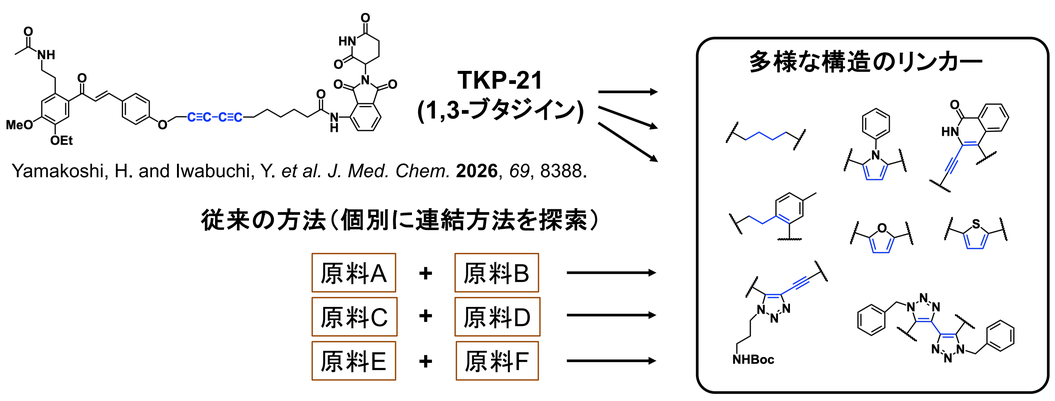


1つのアルキン化合物あたり、20種のPROTACsを高純度、かつ数日で合成可能な固相合成法

成果②: 1,3-ブタジインリンカーを利用した誘導化

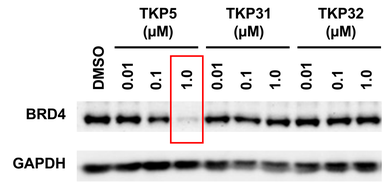


開発した方法（完成されたPROTACsの修飾）

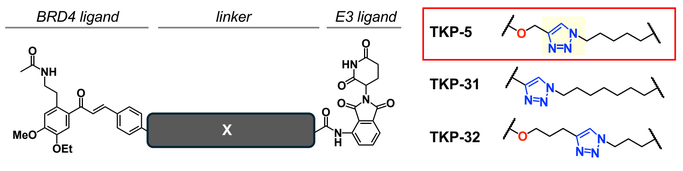


成果③ 三量体のインシリコ解析

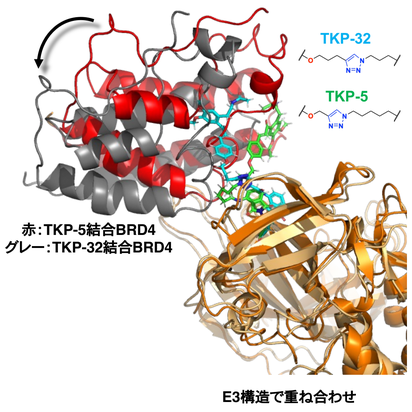
BRD4 knock down activity



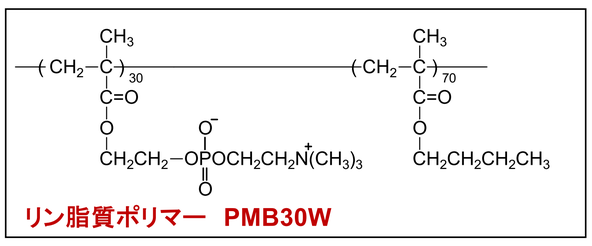
BRD4の配向変化がユビキチン化に影響すると考えられる。



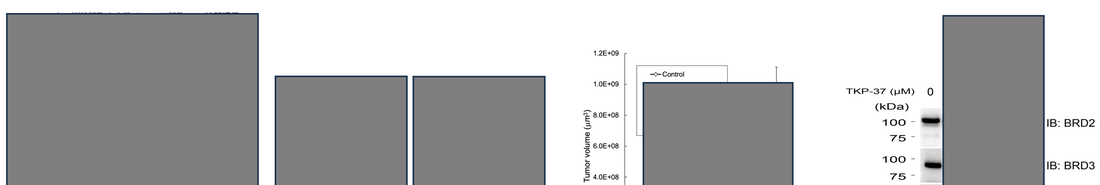
TKP-5と32の複合体比較



成果④ 細胞膜透過性ポリマー



PMB30Wは接着細胞に対し、10 mg/mL以下では細胞毒性を示すことなく膜透過性改善



PMB30Wは炎症性サイトカインIL-6産生を誘発しない

ヒト肝がん細胞(HepG2)のスフェロイド深部への蛍光性PROTAC「TKP37」導入に成功

TKP-37/PMB30Wはスフェロイドの成長を顕著に抑制

スフェロイドに対するBRD4分解能がPMB30Wによって亢進

今後の課題

①ランタンを固相とするHTS系の構築と依頼サンプルへの応用によるPROTACs合成の更なる加速、②VHLリガンドを用いたインシリコ解析、解析結果を利用した高活性かつドラックライクな化合物の獲得、③細胞膜透過性ポリマー系の最適化と代謝安定性試験、及び毒性試験を通じて基盤技術の整備を進め、PROTACs創薬を支援する基盤技術のさらなる充実を図る。さらに、これらの取り組みから得られた技術・知見を蓄積し、将来的な中分子創薬全般への支援基盤へと発展させることを目指す。