モダリティ探索ユニット

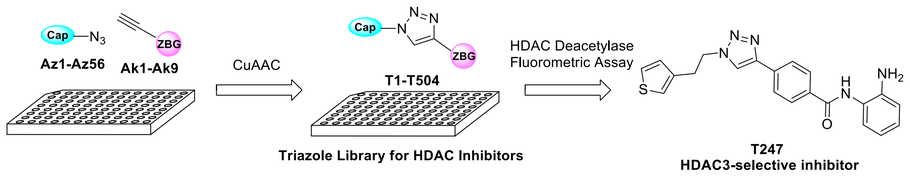
補助事業代表者（所属・職名）
鈴木　孝禎（大阪大学産業科学研究所・教授）

生体高分子間相互作用を阻害する分子技術の高度化と創薬化学支援

補助事業分担者（所属・職名）
山下　泰信（大阪大学産業科学研究所・助教）（R7.6~）、高田　悠里（大阪大学産業科学研究所・助教）（R8.4~）、中谷　和彦（大阪大学産業科学研究所・教授/特任教授）（R4.4 ~ R8.3）、伊藤　幸裕（大阪大学産業科学研究所・准教授）（R4.4 ~ R7.5）

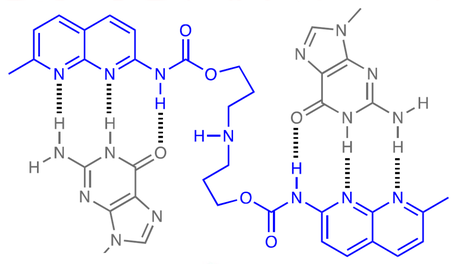
概要

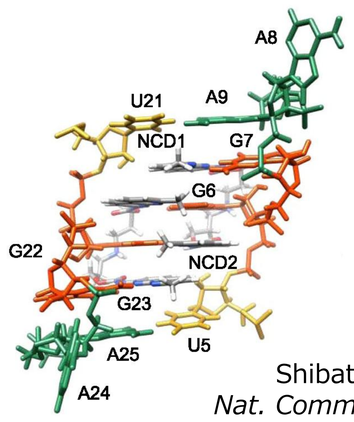
クリックケミストリーを利用したリード創出



Suzuki, T. *et al. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9562.;
Miyake, Y.; Suzuki, T. *et al. ACS Catal.*, **2020**, *10*, 5383. *etc.*

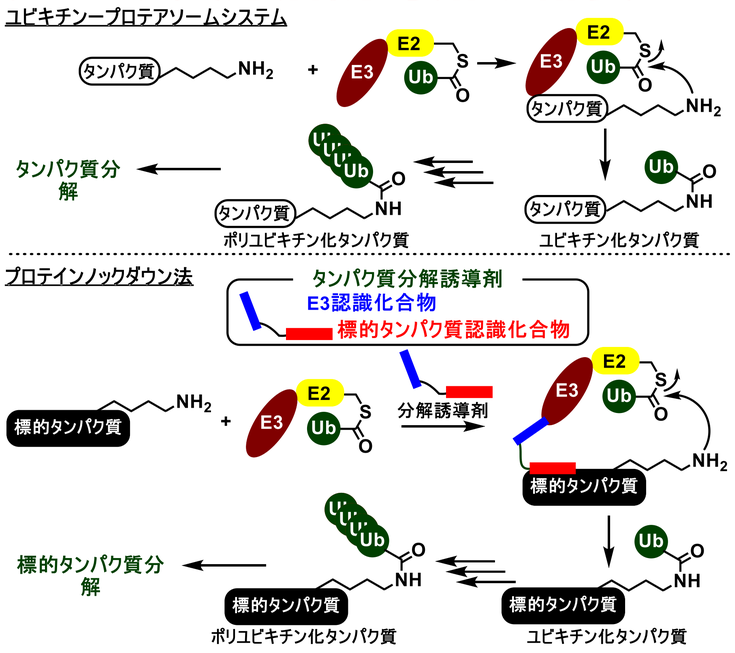
核酸を標的とするリガンドの創出





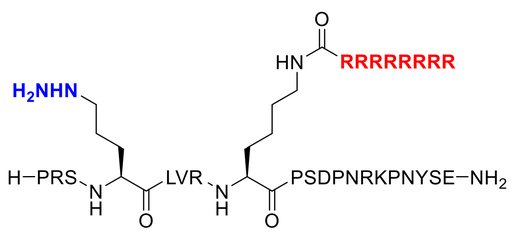
Shibata, T.; Nakatani, K. *et al.*
Nat. Commun. **2021**, *12*, 236. *etc.*

タンパク質分解誘導剤の創製



Itoh, Y. *et al*. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5820. *etc.*

ペプチド系PPI阻害薬の創製



Itoh, Y.; Suzuki, T. *et al*.
J. Med. Chem. **2016**, *59*, 1531. *etc.*

上記の分子技術を用いて、タンパク質、核酸を標的とした小～中分子のリード化合物の創出、構造最適化をADMETを考慮しながら行った。

支援の内容と成果

1.「虚血性網膜症治療を目指したKDM3A阻害剤の探索」 依頼者：沖 昌也 教授 (福井大 学術研究院工学系部門)
連携・融合ユニット：辻川教授、春田特任教授、金光特任准教授、薬効・安全性評価ユニット：中川晋作教授とのユニット間連携

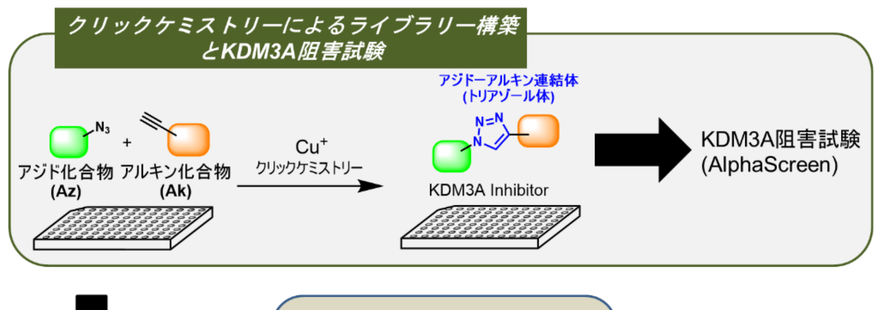


図1-1. クリックケミストリーを利用したKDM3A阻害薬リード創出

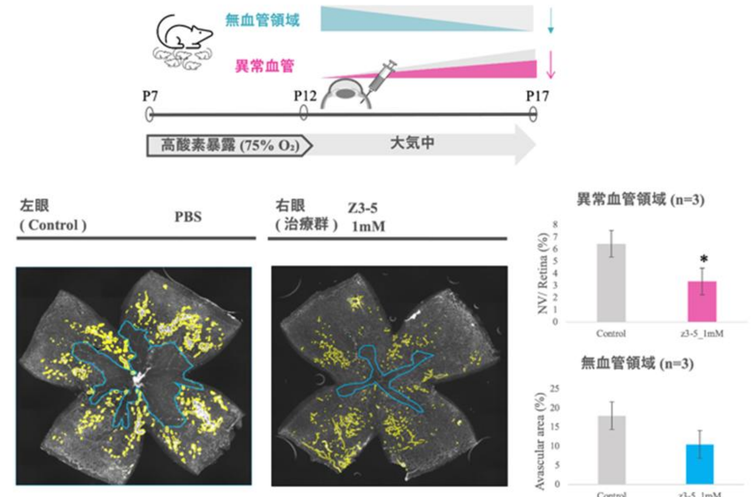


図1-2. KDM3A阻害剤の異常血管新抑制効果

- クリックケミストリーを用いたフォーカスドライブラリーの構築とそのスクリーニングにより、**高い活性・選択性を示すKDM3A阻害剤z3-5**を見出した（図1-1）。
- z3-5は、**高い抗虚血性網膜症治療効果**を示した（図1-2）。
（特願2024-225581）

⇓

Fast Track Projectへ
（代表者：山下泰信）

2.　「ヘテロクロマチン化阻害薬の創製のための研究支援」 依頼者：立花　誠　教授 (大阪大 生命機能研究科)

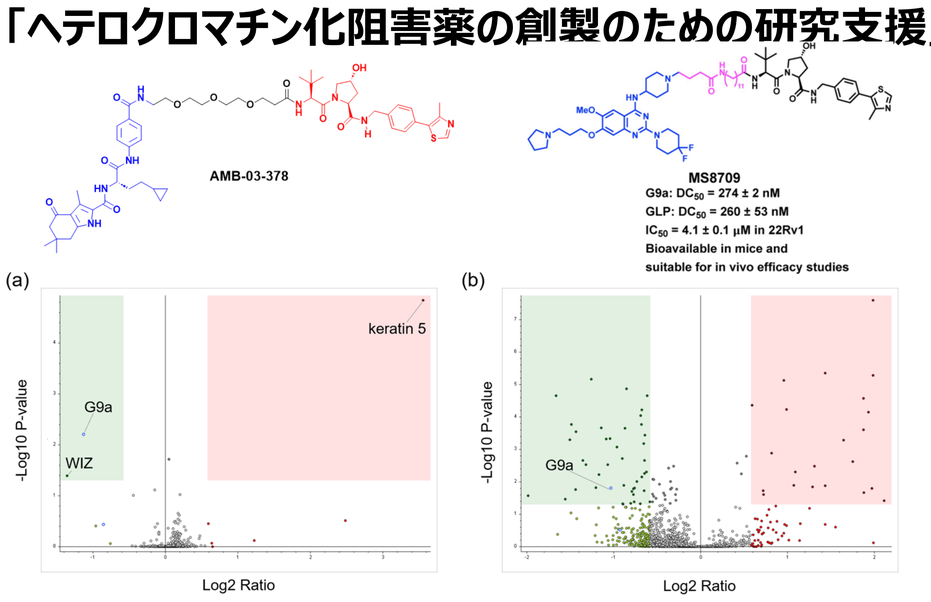


図2-1. G9a PROTACsによるタンパク質分解

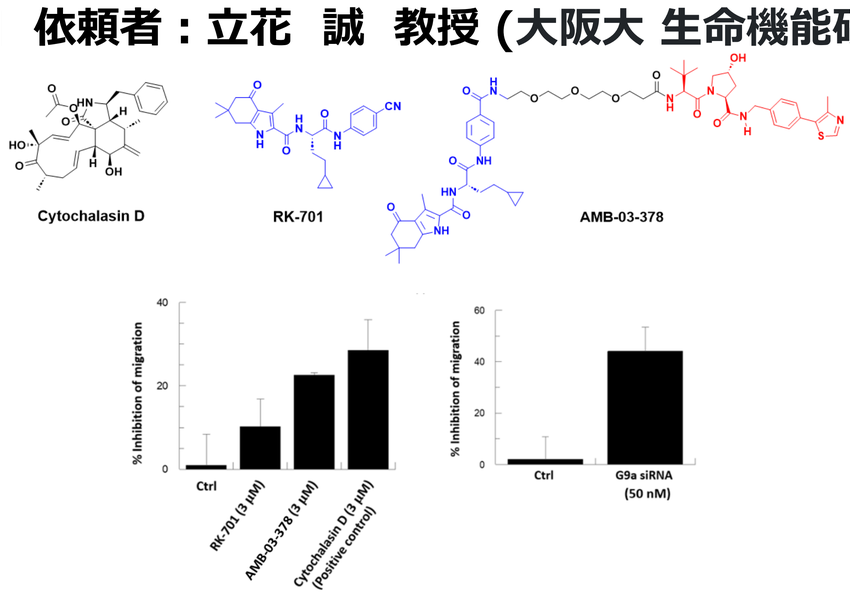


図2-2. G9a PROTACによる細胞遊走活性阻害

- ヘテロクロマチン形成に関わるヒストンメチル基転移酵素G9a選択的な分解誘導剤（PROTAC）を創製した（図2-1）。
- G9a PRPTACは、**細胞遊走活性を顕著に阻害**した（図2-2）。
（Mukherjee A, Yamashita Y, Tachibana, M, Suzuki T. *et al*. J. Med. Chem. 2025, 68, 18258.）

3.「精神疾患の治療を目指したHDAC阻害薬の創製研究」 依頼者：内田 周作 教授 (東京科学大 難治疾患研究所)
薬効・安全性評価ユニット：楠原洋之教授、連携・融合ユニット：金光佳世子特任准教授とのユニット間連携

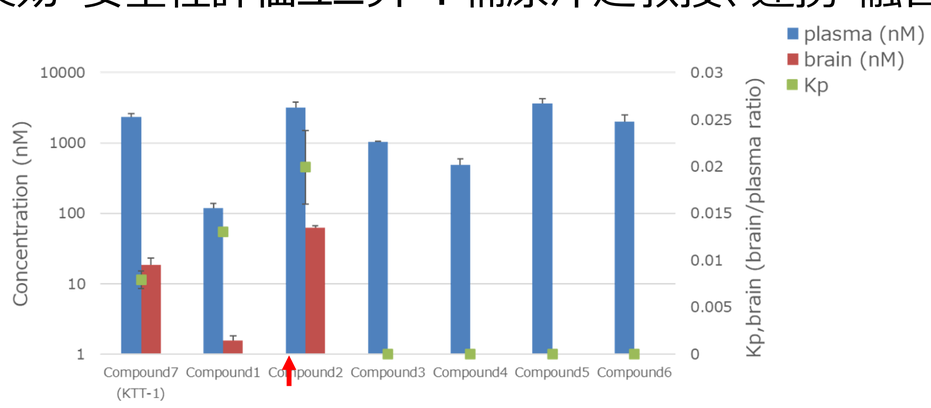


図3-1. HDAC2阻害薬の脳移行性

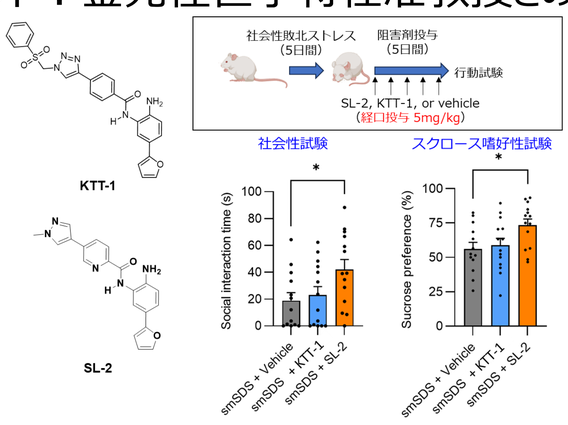


図3-2. HDAC2阻害薬SL-2の抗うつ効果

- 化合物２（SL2)が親化合物７（KTT-1）よりも高い脳移行性を示した（図3-1）。
- SL2は、**経口投与で顕著な抗うつ活性**を示した（図3-2）。
（Tojo T, Kanamitsu K, Kusuhara H, Suzuki T. *et al*. J. Med. Chem. in revision.）

今回のポスター発表に関連して、開示すべき利益相反はありません。