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）

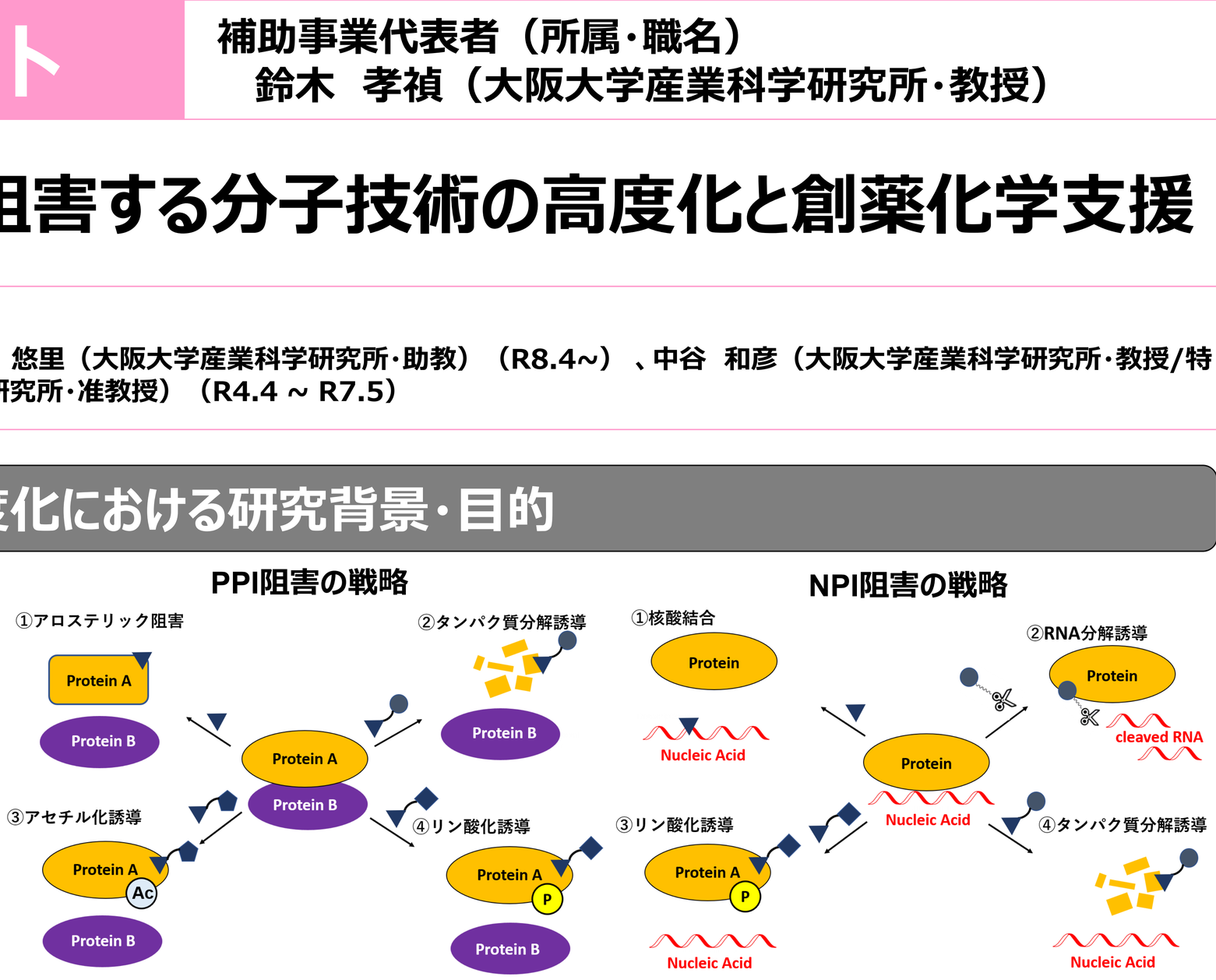
高度化における研究背景・目的

現状と課題

- **重要性**: PPI（タンパク質間）やNPI（核酸-タンパク質間）の相互作用は、多くの疾患に関与する。
- **課題**: 従来の酵素等とは異なり、PPI・NPIを効率よく阻害する手法は未確立の未開拓領域である。

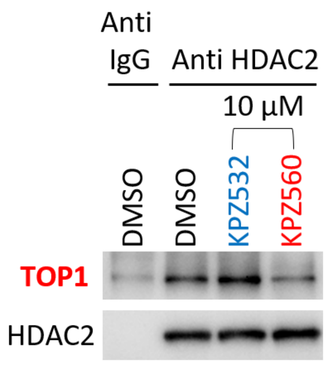
研究目的と戦略

- **目的**: 阻害技術を高度化し、新しいタイプの新規モダリティを創出する。



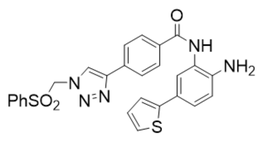
高度化の成果

1. ヒストン脱アセチル化酵素を標的としたアロステリックPPI阻害薬



KPZ532: 非induced-fit型阻害薬

KPZ560: induced-fit型阻害薬



KPZ560

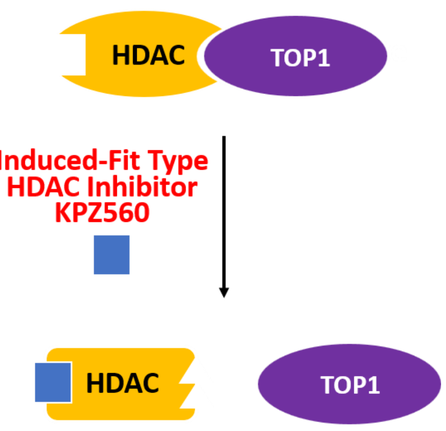


図1-1. HDAC2-TOP1相互作用を阻害するアロステリック型阻害薬

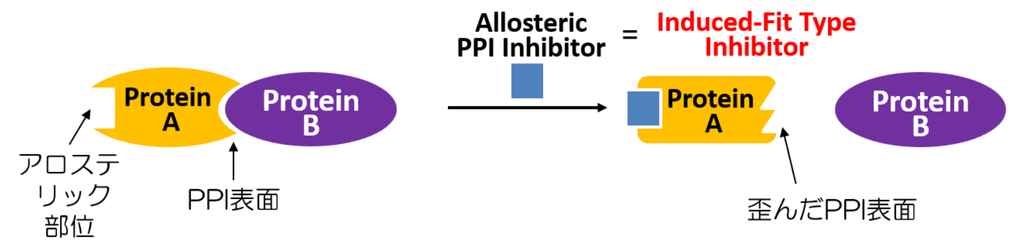


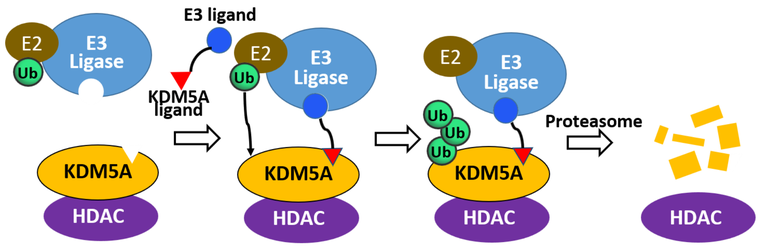
図1-2. induced-fit型阻害薬によるアロステリック型PPI阻害

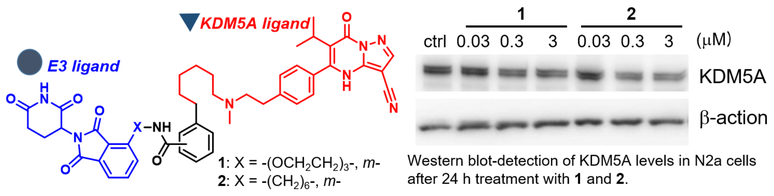
induced-fit型ヒストン脱アセチル化酵素2（HDAC2）阻害薬がHDAC2とトポイソメラーゼ1（TOP1）間の相互作用を阻害し（図1）、強力ながん細胞増殖阻害活性を示した。
（Itoh, Y.; Suzuki, T. *et al*. *J. Med. Chem.* 2023, *66*, 1517.）

⇓

induced-fit型阻害剤は、一般的なアロステリックPPI阻害剤として利用できる可能性

2. タンパク質分解誘導によるPPI阻害





Western blot-detection of KDM5A levels in N2a cells after 24 h treatment with **1** and **2**.

図2-1. KDM5 PROTACの創製

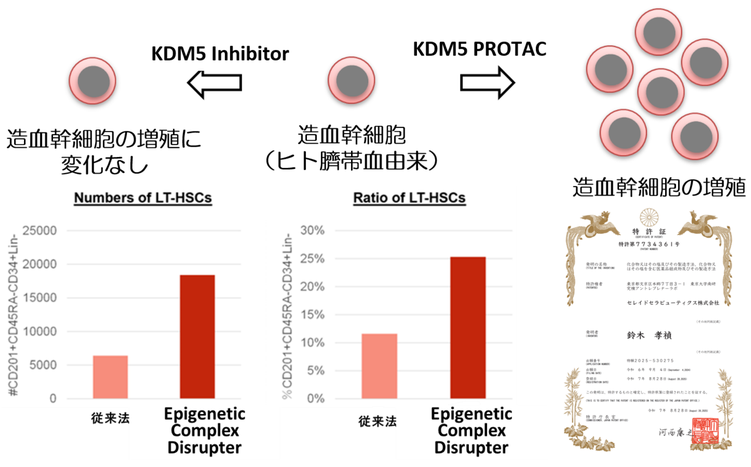


図2-2. KDM5 PROTACの造血幹細胞増殖促進作用

本研究で創製したKDM5 PROTACは、KDM5を分解することにより、KDM5-HDAC1/2相互作用を阻害し（図2-1）、KDM5 PROTACは、顕著な造血幹細胞増殖促進作用を示した（図2-2）（特許第7734361号）。

⇓

遺伝性血液疾患の細胞治療を目指すセレイドセラピューティクス（株）にライセンスアウトへ

3.核酸結合分子によるNPI阻害

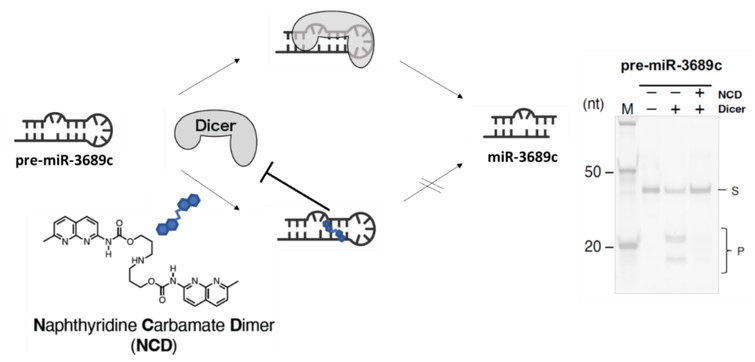


図3-1. pre-miR-3689c結合小分子NCDによるDicer-RNA相互作用阻害

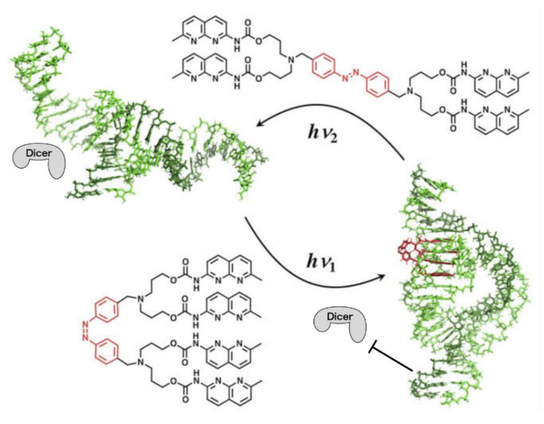


図3-2. 光によるpre-microRNAへの結合およびDicer-RNA相互作用の制御

pre-miR-3689cに結合することによりDicer-RNA相互作用を阻害し、miR-3689cの生成を阻害する小分子化合物NCDを見出した（図3-1）。
光によりpre-microRNAへの結合およびDicer-RNA相互作用を制御する分子技術を構築した（図3-2）。
（Dohno, C.; Nakatani, K. *et al*. *Nucl. Acids Res.* 2023, *51*, 9533.）

今後の発展

- 本研究で構築したアロステリック阻害やPROTAC、NPI阻害技術をさらに汎用化させ、多様な疾患標的に対する新規モダリティの創出を進める。
- 企業との連携やライセンスアウトを強化し、開発した分子技術の実用化および臨床応用に向けた創薬展開を加速させる。