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）

FTP

虚血性網膜症を対象とした新規低分子薬およびペプチド―薬物複合体の創製

若手枠代表者（所属・職名）
山下　泰信（大阪大学産業科学研究所・助教）

補助事業分担者（所属・職名）
吉野　龍ノ介（筑波大学医学医療系・助教）、道上　雅孝（大阪公立大学・大学院理学研究科）
沖　昌也（福井大学工学系部門 工学領域・教授）

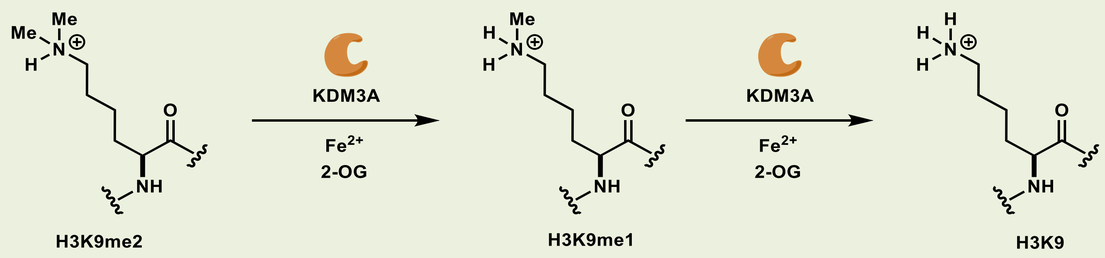
Fast Track Project　背景・目的

虚血性網膜症
異常血管新生により、網膜に虚血領域および異常血管の形成が起き、重大な視力の低下をきたす眼の疾患

現在の薬物治療
→血管新生に関わるタンパク質VEGF（血管内皮増殖因子）を標的とした抗VEGF治療薬

課題
- 異常血管新生を一時的に減少させる効果しかないため頻回投与が必要になる
- 正常血管新生に対しても影響を与えるため副作用の懸念がある
- 虚血領域の形成に対する十分な治療効果が得られない

ヒストン脱メチル化酵素3A (KDM3A)
Fe^{2+} 及び 2-oxoglutaric acid(2OG)依存性酸化酵素
ヒストンH3の9番目のリジン残基(H3K9)からメチル基を除去



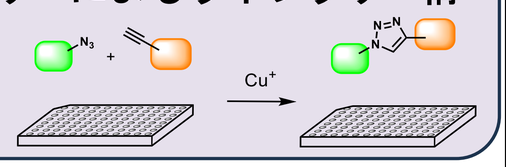
分担者の沖が、虚血性網膜症の発症および進行にKDM3Aが関与していることを見出している

本プロジェクトの目的
虚血性網膜症治療薬の開発を志向した新規KDM3A阻害薬の開発

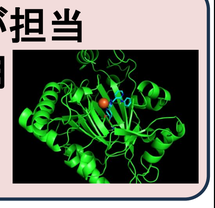
Fast Track Project　連携体制

高い阻害活性を有する新規KDM3A阻害薬の開発

山下（モダリティ探索ユニット）が担当
クリックケミストリーによるライブラリー構築を活用



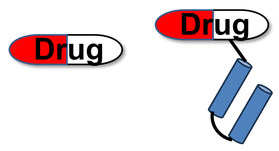
*吉野（インシリコ解析ユニット）*が担当
ドッキングシミュレーションを活用した新規KDM3A阻害薬の開発



VEGF標的ペプチドを基盤としたPDCの開発

道上（ヒット化合物創出ユニット）が担当
VEGF標的HLHペプチドを基盤としたペプチド―薬物複合体(PDC)の創製





開発した薬物

虚血性網膜症モデルマウスに対する薬理学的試験
虚血性網膜症モデルマウスを用いた薬理学的評価（沖が担当）

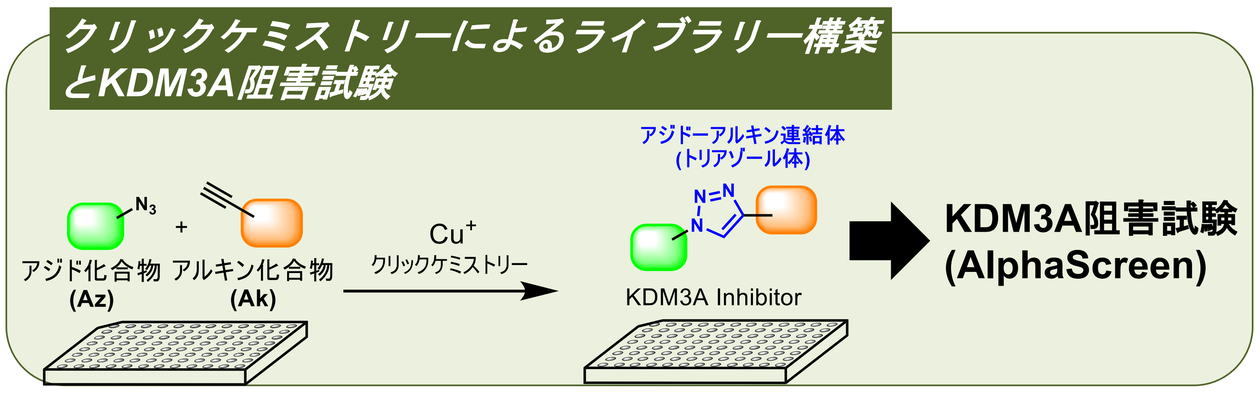


モダリティ探索ユニット、インシリコ解析ユニット、ヒット化合物創出ユニットの若手研究者によるユニット間連携

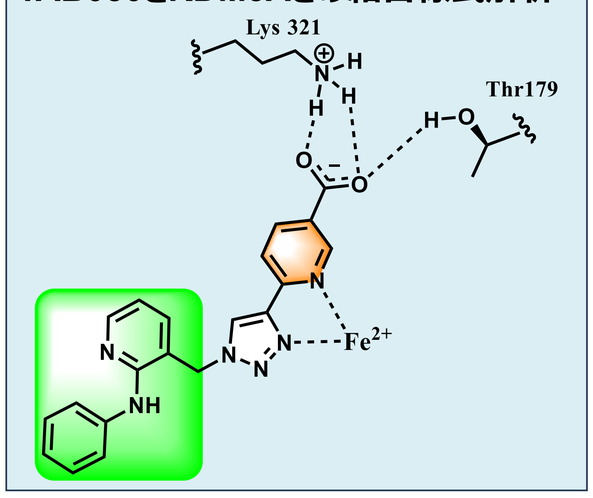
その他のユニット間連携
- 開発した薬物の安全性試験、イメージングMS測定
―薬効・安全性評価ユニット大阪大学中川晋作教授―
- 開発した薬物の物理化学的特性および代謝安定性試験
―連携・融合ユニット大阪大学辻川和丈教授―
- 薬物の網膜内濃度の定量等
―薬効・安全性評価ユニット東京大学楠原教授、金光准教授―

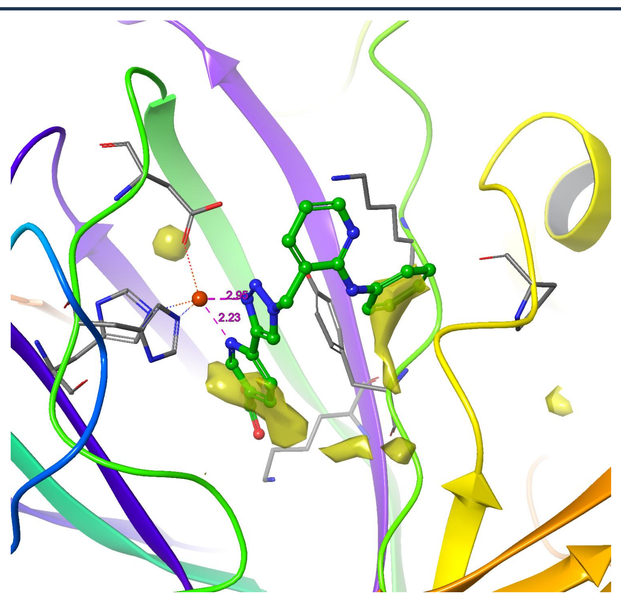
Fast Track Projectの成果

クリックケミストリーによるライブラリー構築とKDM3A阻害試験



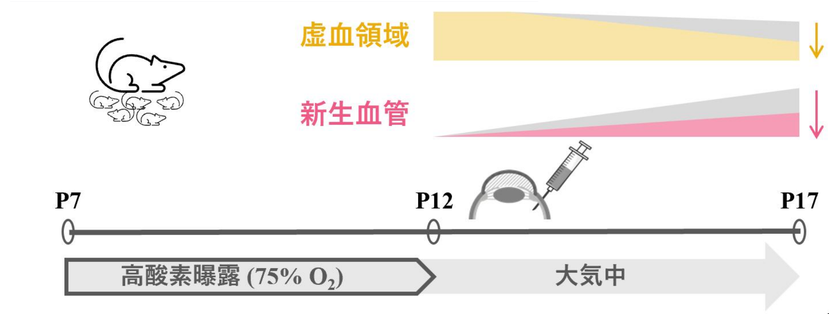
ドッキングシミュレーションによるTAB050とKDM3Aとの結合様式解析

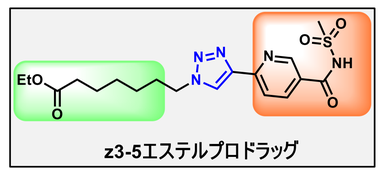


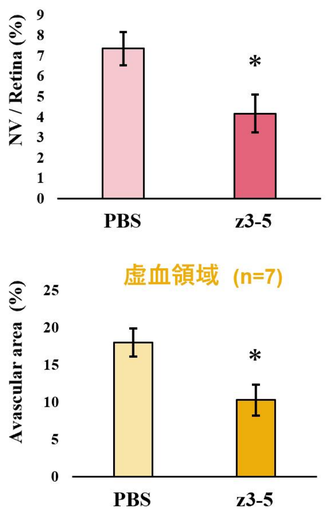


TAB050とKDM3Aの結合様式を基に、より高活性が期待されるアジド、アルキンフラグメントを設計、合成、スクリーニングし、新規阻害薬z3-5を同定

開発した薬物の薬理学的効果







虚血性網膜症モデルマウスに z3-5エステルプロドラッグを硝子体内投与した結果、虚血領域および異常血管領域を有意に減少させることを見出した

今後の課題

- 候補化合物の高活性化・最適化
ドッキングシミュレーションを活用し、阻害活性を増強する。
- 眼内薬物動態の解明
網膜移行性、局在、眼内滞留性を評価する。
- 薬効・作用機序・安全性の検証
モデルマウスでの治療効果と分子機序を確認する。