モダリティ探索ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
竹本佳司（京都大学大学院薬学研究科・教授）

精密合成技術に基づくハイブリッド型ニューモダリティ創製の創薬支援

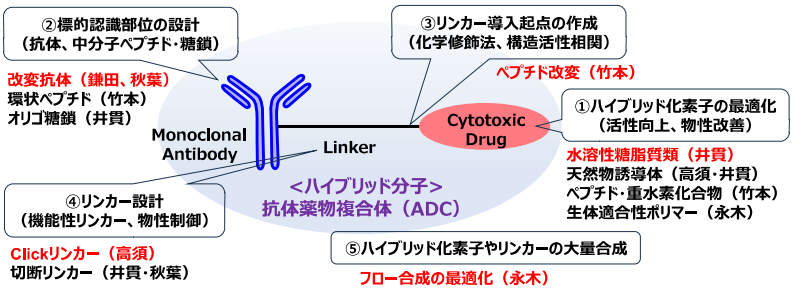
補助事業分担者（所属・職名）
高須清誠（京都大学大学院薬学研究科・教授）、永木愛一郎（北海道大学大学院理学研究院・教授）、鎌田春彦（医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センター・プロジェクトリーダー）、井貫晋輔（徳島大学大学院医歯薬学研究部・教授、京都大学大学院薬学研究科・連携教授）、秋葉宏樹（京都大学大学院薬学研究科・講師）

概要

➢ 背景と目的

ケミカルライブラリーには、分子構造、機能、物性などの観点から幅広いケミカルスペースが求められる。従来の平面性複素環低分子に加え、sp³構造を多く含む天然物、タンパク質間相互作用の制御に有利なペプチドや核酸などの中分子、さらには抗体などの高分子へと、その対象は拡大している。現在、これら3領域におけるケミカルスペースのさらなる拡充を目指し、新たな合成技術の開発や誘導体展開が進められている。一方、抗体–薬剤結合体（ADC）に代表されるように、異なる機能を有する分子同士を連結したハイブリッド分子は、新たな創薬モダリティとして大きな注目を集めている。**本事業では、このような異種分子を自在に連結・ハイブリッド化する合成技術を基盤として、創薬ニューモダリティの探索および最適化を支援した。**

➢ ハイブリッド分子創製のための要素技術

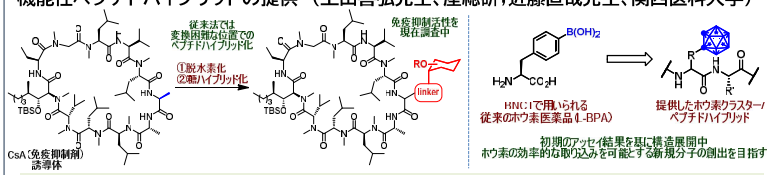


支援の内容と成果

支援数４９件(学内２４件、学外２５件)

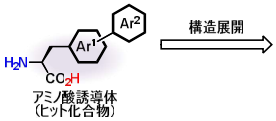
京大・竹本

機能性ペプチドハイブリッドの提供 （上田善弘先生、産総研；近藤直哉先生、関西医科大学）



✓既存法では合成困難な新規ハイブリッド化素子を利用してハイブリッド分子を合成・提供

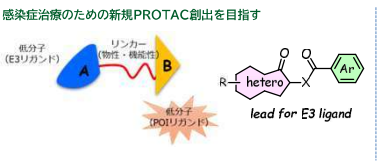
B型肝炎ウィルス治療薬創製に向けた化合物の構造展開支援 （竹内文彦先生、京都大学）

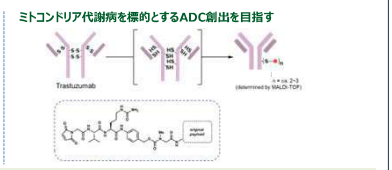


✓ヒット化合物創出ユニットで見出された化合物の構造展開により高活性を示す化合物Xを取得（ユニット間連携：D4-1）
✓cccDNAを減少させる画期的な化合物であり、初の根治治療薬となる可能性

京大・高須

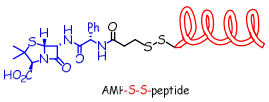
ハイブリッド化合物の構造展開支援 （金玟秀先生、京都大学；平島一輝先生、岐阜大学）





✓ライブラリー提供／リガンド・ペイロードの構造展開／リンカーの設計と最適化を実施

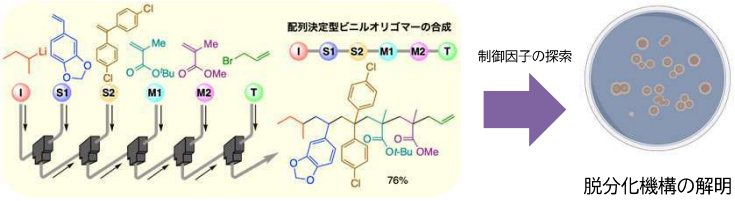
抗菌薬ハイブリッド化による薬物動態の向上（河野健一先生、広島大学）



✓ ペプチドによる膜通過性の向上
✓ 外膜透過後にAmpが切り出される工夫
✓ アンピシリン耐性株への効果：100倍以上活性向上

K. Kawano, K. Takasu, *et al. ACS Infect. Dis.*, **2022**, *8*, 2339.

北大・永木



最大6成分のユニットを連結可能、それぞれのユニットに官能基を導入可能
（理論上の組み合わせ総数：1万通り以上）

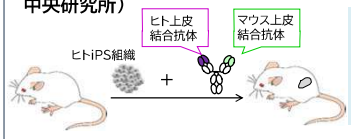
Nagaki, A. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202416875.

支援先：蟹江 慧 准教授（近畿大学）

間葉系幹細胞の脱分化機構の制御因子となりうる小分子の探索のため、ライブラリー10数種類を提供

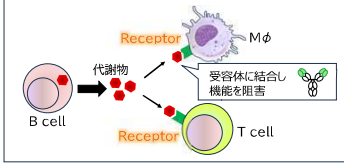
基盤研・鎌田

ヒト上皮とマウス上皮をブリッジする2重特異性抗体の作製（高橋武司博士、（公財）実験動物中央研究所）



✓異種間の組織移植時の生着不具合の解消を目的とした二重特異性抗体の作製と提供
✓ホスト組織に発現する抗原と移植する細胞に発現する抗原に結合可能な人工抗体
✓目的とする標的への二重特異性抗体を作製・提供

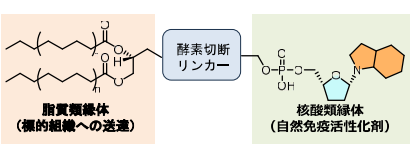
免疫代謝物受容体に特異的な抗体の作製（Sidonia Fagarasan特定教授、京都大学　大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター）



✓免疫細胞の機能を調整する免疫代謝物の受容体に対する抗体の作製と提供
✓依頼された抗体のCHO細胞での発現デザインを終了
✓ヒト化抗体の発現・精製を完了

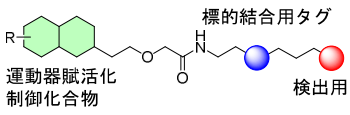
徳島大、京大・井貫

自然免疫活性化剤を免疫組織に送達する複合分子の設計・合成支援（高橋健先生、京都大学）



✓自然免疫活性化作用を有する核酸類縁体を免疫組織へ送達するためのコンジュゲートモダリティ
✓標的送達のための脂質素子の設計・合成
✓コンジュゲート体の設計・合成
⇒ 標的免疫細胞で機能することを確認

運動器賦活化制御化合物の構造展開と機能化支援（淺原弘嗣先生、東京科学大学）
ユニット間連携：F1-1

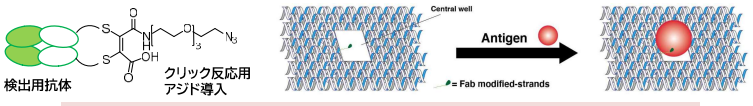


✓標的同定のために、標的結合タグと検出用タグを同一分子に組み込んだ機能性ハイブリッド化合物を設計・合成
⇒ 複数の標的候補タンパク質を検出

＊本プロジェクトは「Fast Track Project」に採択されており、井貫が研究参画者として参画

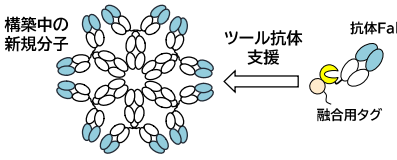
京大・秋葉

抗体修飾DNAナノ構造体を利用したセンサーの創製（葛谷明紀先生、関西大学）



✓DNAナノ構造体を利用した抗原検出センサー構築のための修飾抗体提供
⇒抗原検出系の構築完了

抗体の分子連結による新規分子作製（真壁幸樹先生、山形大学）



✓多価効果を利用した新規抗体フォーマットの創出
✓支援者が評価系を有するツール抗体のパーツ提供
⇒パイロットスケールの提供完了

COIの開示：本演題に関連して、事業代表者および事業分担者に開示すべきCOIはありません。