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）

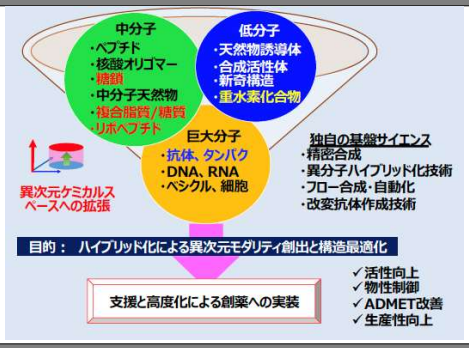
精密合成技術に基づくハイブリッド型ニューモダリティ創製の創薬支援

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）

高度化における研究背景・目的

➢ **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、**異次元ケミカルスペースの構築**を目指し、異なる機能を有する複数分子を**自在にハイブリッド化する合成技術**を開発し、**創薬ニューモダリティの創製に向けた基盤技術の確立を進めた。**



1．解決すべき課題

✓２分子連結に必要な官能基を適切な場所に導入する精密合成技術の不足
✓ハイブリッド化反応に利用できる官能基が限定的
✓物性・ADMET特性の理解・改善法の研究が不十分

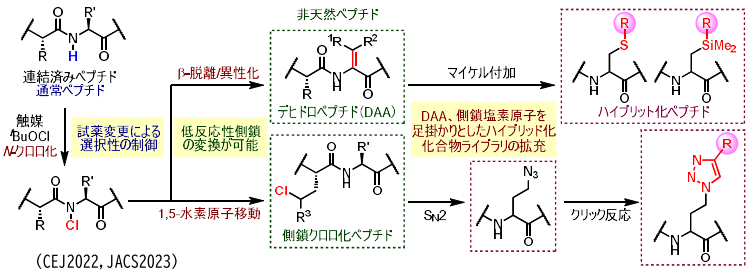
2．本事業の目標

（1）ハイブリッド素子の精密合成
（天然物、重水素化体、糖脂質等）
（2）標的認識部位の設計
（改変抗体を利用した連結反応 ）
（3）リンカー導入起点の作成
（官能基直接導入法の開発）
（4）多彩なハイブリッド化法の開発
（機能性リンカーの設計、スケールアップフロー合成）

高度化の成果

京大・竹本

N-ハロペプチド法を基盤とした化学修飾法の開発とハイブリッド化への展開



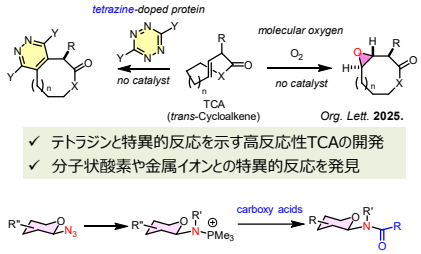
(CEJ2022, JACS2023)

✓ **反応性官能基の事前導入を必要としない**新たなペプチド化学修飾法を実現
✓ **ハイブリッド化素子としての有用性**を実証するとともに、人工ペプチド化合物ライブラリも構築

京大・高須

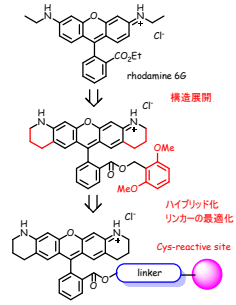
加藤博章教授（京都大学）との共同研究

✓**新規ハイブリッド化技術の開発**



✓ テトラジンと特異的反応を示す高反応性TCAの開発
✓ 分子状酸素や金属イオンとの特異的反応を発見
✓ アジドを出発物とする第三級アミド結合形成反応の開発
✓ 糖ペプチド、糖脂肪酸ライブラリーの構築

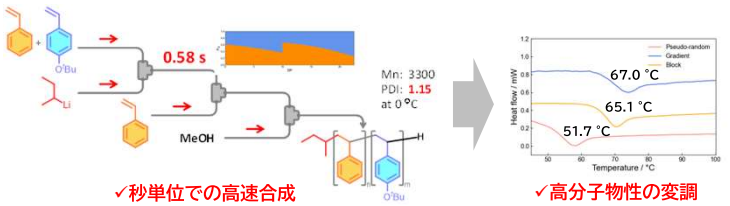
✓**トランスポーターの構造生物学**



✓ トランスポーターの基質認識過程を解明

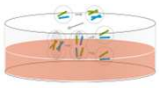
北大・永木

高度化：フロー合成技術を用いた精密配列制御ポリスチレンの供給
✓フロー合成によるアニオン共重合の精密制御



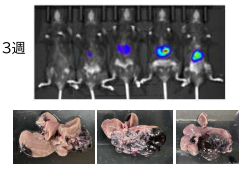
✓秒単位での高速合成　✓高分子物性の変調

➡高分子材料表面の**濡れ性・接着性の精密制御**が期待
細胞培養足場への展開を模索中



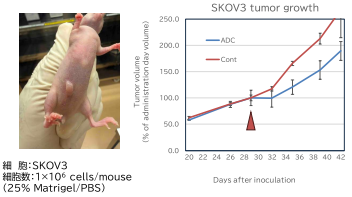
基盤研・鎌田

免疫調節化合物のin vivo評価系の構築とその薬効評価



マウス：C57BL/6J
細胞：B16F10-Luc(1 x 10⁶ cells/mouse)
イメージング：
発光基質をip → およそ15分後イメージ取得(露光時間1分)

HER2発現腫瘍移植モデルによるADCのin vivo評価系の構築

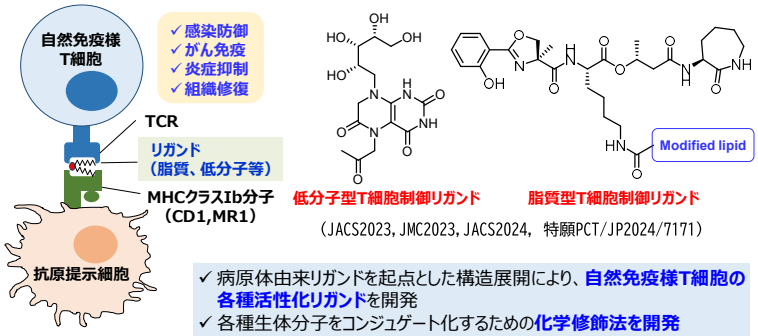


細 胞：SKOV3
細胞数：1×10⁶ cells/mouse
(25% Matrigel/PBS)

抗体-化合物ハイブリッド分子のin vivo活性評価を目的としたマウスモデルの構築
✓アジュバント分子の抗体コンジュゲートの薬効評価(メラノーマ肝移植)モデルの構築
✓乳がん細胞を標的とした抗体薬物複合体の評価系を構築

徳島大、京大・井貫

免疫調節化合物を基盤としたコンジュゲートモダリティの創製

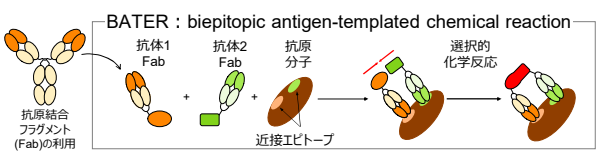


(JACS2023, JMC2023, JACS2024, 特願PCT/JP2024/7171)

✓ 病原体由来リガンドを起点とした構造展開により、**自然免疫様T細胞の各種活性化リガンド**を開発
✓ 各種生体分子をコンジュゲート化するための**化学修飾法を開発**

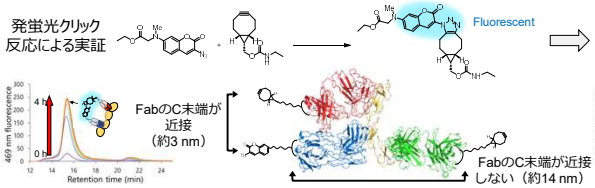
京大・秋葉

抗原上化学反応による新規創薬モダリティの創製



抗体の結合する エピトープの近接 に依存した化学反応の創成

(ACIE2023, CEJ2025)



今後の発展

・継続中の支援を全て年度内に完了させるとともに、支援と高度化で得られた知見の知財化、さらには社会実装の可能性について関係部署と協議のもと検討する。
・本事業を通じて形成した異分野のアカデミア研究者との繋がり、さらに共同研究の機会を絶やさずさらに発展させるため、学内の他のBINDSメンバーとも連携しながら、創薬支援拠点としての機能を継続、維持してゆきたい。
・他部局が保有するユニークな化合物も一括管理することで、薬学研究科で保有している“化合物ライブラリー”を京都大学の知的財産を集約した化合物ライブラリーに発展させる。
・独自の化合物ライブラリーを有する創薬支援センターを設立し、京阪奈周辺の産官学研究機関に対して創薬支援を実施する“実践創薬研究ハブ拠点”として新たな機能を担う。