モダリティ探索ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
細谷　孝充（東京科学大学 IIR 生材研・教授）

ヒット化合物の迅速高機能化技術の高度化による生命科学・創薬研究支援

補助事業分担者（所属・職名）
喜井　勲（信州大学　学術研究院（農学系）・教授）

概要

【背景】 バイオ医薬品が隆盛を極める一方で、それらでは対応しきれない疾患に対処するために、相補的に利用できる低分子医薬品の開発が今なお重要である。特に、新しい低分子医薬品の創出が停滞気味であることから、最先端の基礎研究成果を基盤にこの状況を革新し得るアカデミア創薬の取り組みが重要性を増している。これに対して、近年、創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業（PDIS，H24～28年度）や創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS，H29～R3年度）などの創薬関連プログラムが推進された結果、大規模ケミカルライブラリーを用いるハイスループットスクリーニング（HTS）の支援基盤が整備され、目的の生物活性を示すヒット化合物を効率よく見出すための環境が整いつつある。
ヒット化合物を起点とする生命科学・創薬研究は、医薬品としての性質向上を目指した構造展開に代表されるように、その誘導体の化学合成により大きく推進される。加えて、ヒット化合物の作用機序が未知の場合には、標的同定プローブを合成し用いることで、標的分子を明らかにでき、効率的な構造最適化研究が可能になるとともに、新たな作用機序に基づく画期的新薬"ピカ新"開発の端緒になり得る。さらに、化合物の局在を細胞あるいは個体レベルで明らかにする際には、検出部位を導入した誘導体を用いたイメージング技術が有効であり、ここで得られる情報は創薬や基礎生命科学を大きく進展させうる。また、高い薬効を示しながら体内動態などに難があり、単独では医薬品として利用困難なヒット化合物については、高い標的部位選択性を有する抗体に連結したADCとすることで、がん治療薬などとしての利用が可能になる。このように、被支援者の目的に応じてヒット化合物を化学改変し、対応する機能性部位を導入した誘導体を迅速に取得するための合成技術が、生命科学・創薬研究の進展を支える基盤としてきわめて重要である。

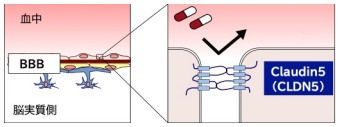
【目的】 本補助事業課題では、独自の有機化学に基づく合成技術を有する研究者で構成した体制により、スクリーニング等からヒット化合物が見出された際に、被支援者の研究を一気に進められるよう、高機能化分子の迅速な開発と構造展開を中心とする以下の合成支援に取り組む。

1）ヒット化合物創出ユニットの支援等を経て興味深い生物活性を示すヒット化合物が見出された際に、構造活性相関（SAR）研究による活性向上を目指した構造最適化を行う。
2）生命科学・創薬研究に重要な知見をもたらす、標的同定プローブやイメージングプローブ等を開発する、あるいはその活用法を技術的アドバイスで支援する。
3）動態に課題がある高活性化合物などについて、抗体に連結した抗体薬物複合体（ADC）の開発を支援する。

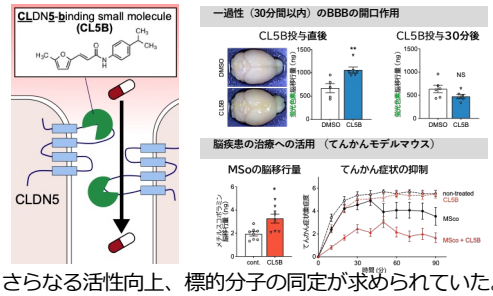
支援の内容・成果

代表的支援例： Claudin-5を標的とする血液脳関門制御剤の開発に関する構造展開と標的同定支援
（被支援者：大阪大学 岡田欣晃教授）

目的：安全かつ汎用性の高い脳内薬物送達技術の開発



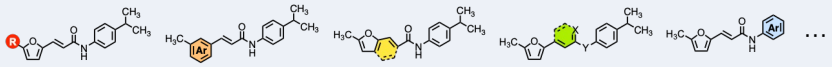
CL5B: 薬物脳内送達を促進する化合物



さらなる活性向上、標的分子の同定が求められていた。

本事業での支援内容

① 構造活性相関研究：70種以上の類縁化合物を合成・提供



・ヒット化合物**CL5B**よりも高活性な化合物の取得
・逆の活性である、BBBを強化し化合物取り込みを抑制する化合物の取得

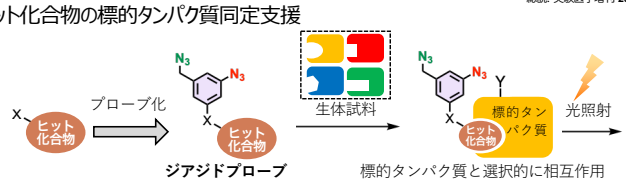
② ジアジドプローブ候補分子、コンジュゲート化候補分子を合成・提供

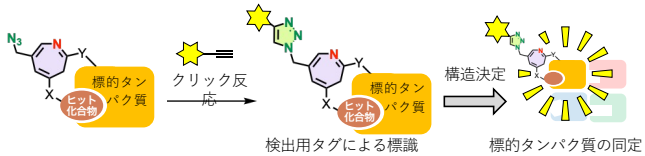
③ 論文投稿
・化合物8種の物性データを収集し実験項を作成
・成果の一部について共著論文が受理された（*J. Control. Release* **2025**, *388*, 114314.）

④ 特許申請
・明細書における実施例を34例作成し、国内特許を出願
（特願2024-082779、国内優先出願：特願2025-010830）
・明細書における実施例を26例加筆し、PCT出願（PCT/JP2025/018138）

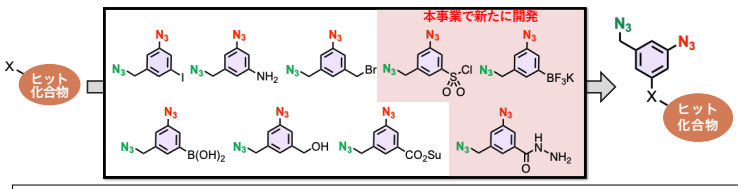
■ 独自の光親和性標識法である「ジアジドプローブ法」による
ヒット化合物の標的タンパク質同定支援

Org. Biomol. Chem. **2004**, *2*, 637.
総説: 実験医学増刊 **2024**, *42*, 205.

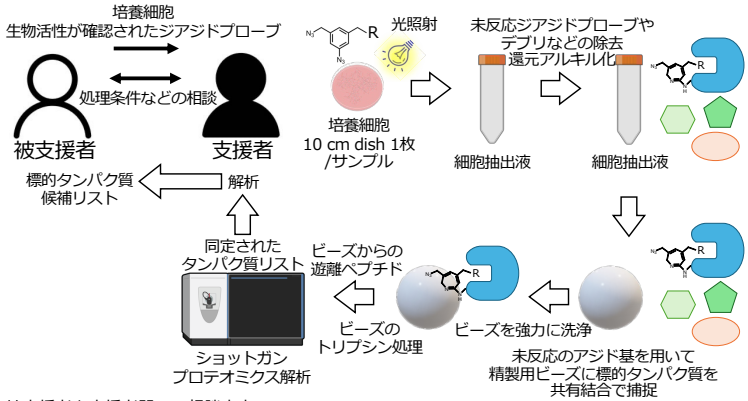




■ ジアジドプローブの迅速合成を可能とするビルディングブロック



■ 培養細胞を用いてジアジドプローブの標的タンパク質を網羅的に同定する手法の確立



被支援者と支援者間での相談内容
標的同定実験の開始前の情報共有
①ジアジドプローブの生物活性が確認された培養細胞の種類
②ジアジドプローブの有効濃度
③活性のないプローブの有無や競合阻害に使う元化合物の有効濃度
標的同定実験の完了後の相談
④標的タンパク質候補リストに生物活性に関与するタンパク質が含まれるかどうかの確認
⑤再現性確認のための再実験や処理条件の変更などについての相談

本研究に関して、開示すべきCOI関係にある企業等はない。