

創薬コンサルティング

[技術の概要]

専門家との創薬ブレインストーミング

最初から出口を踏まえて創薬開発を行うため、北大病院臨床開発研究センターとの連携による製薬企業OB等の専門家が加わったディスカッション、Brain storming (BS)ミーティング、創薬シーズ発掘を進めている。

- ・創薬標的とその競合状況等に関するアドバイス
- ・ハイスループット化に関するアドバイス



シーズ探索・ 創薬BSミーティング

標的タンパク質発現系と結晶化の相談

糖鎖修飾が不要な場合

糖鎖修飾が必要な場合

発現系



大腸菌



HEK293S GnTI-細胞



カイコ
バキュロウイルス

結晶化

細胞表面受容体・高等動物由来標的タンパク質・
化合物複合体の結晶構造解析の実績あり

発現系構築・結晶化技術指導

[技術の利用例]

➤ スクリーニングへの展開

2015年3月までに38件の相談会を実施し、12件がスクリーニングを実施。3件は評価系構築中。
このうち、北大病院との連携による事前評価を受けた4件について、全てスクリーニングを展開している。

➤ タンパク質発現と結晶化

- 大腸菌封入体発現およびリフォールディング、ヒト培養細胞、カイコバキュロウイルス発現系など複数の技術を使い、標的タンパク質を調製した。
- 基質・細胞表面受容体の共結晶解析から、その阻害剤化合物合成の方針を決定した。

連絡先

[所属] 北海道大学薬学研究院
創薬科学研究教育センター

[名前] 前仲勝実

[E-mail] machine_info@pharm.hokudai.ac.jp

有機合成化学による創薬支援型有機化合物創製

[技術の概要]

天然有機化合物の効率的全合成法の開発を基軸とし、「複雑な構造を有する化合物群の簡便な合成」を可能とする革新的新規反応の開発を高度化研究として行っている。

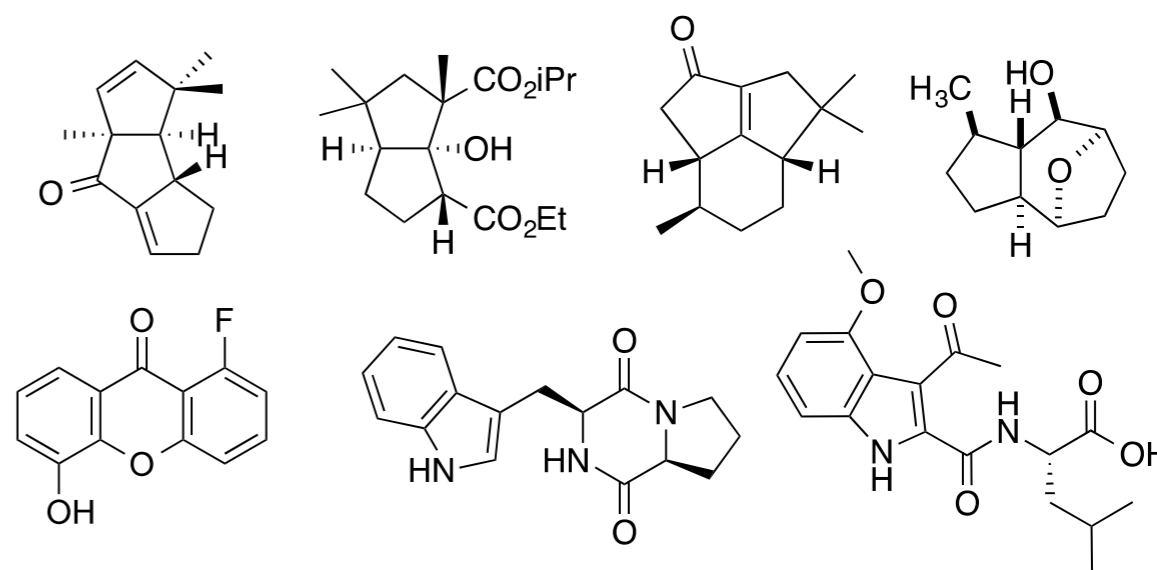
支援要請に応じて、独自に開発した合成手法を活用し、複雑な構造を有する生物活性化合物群の、ヒット化合物からリード化合物への構造最適化支援研究を推進している。

対象とする主な化合物群は以下のとおり。

- ・テルペン化合物
- ・ポリケチド化合物
- ・アルカロイド化合物
- ・異常アミノ酸を含むペプチド化合物
- ・ビアリールやキサントン様芳香族化合物

[技術の利用例]

複雑な構造を有する化合物を効率的に合成し、ヒット化合物の構造最適化を迅速に推進する。



連絡先

[所属] 東京薬科大学

[名前] 伊藤久央

[E-mail] itohisa@toyaku.ac.jp

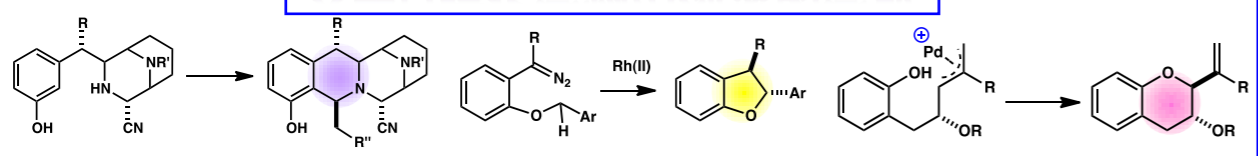
多彩な化合物合成を基盤とする創薬支援研究

[技術の概要]

有機合成化学-合理的な設計・自在な合成-

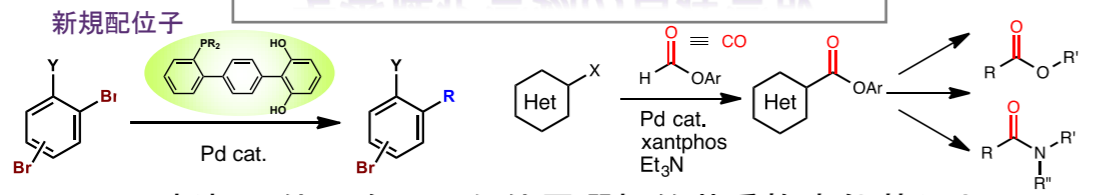


ヘテロ環化合物の効率的合成



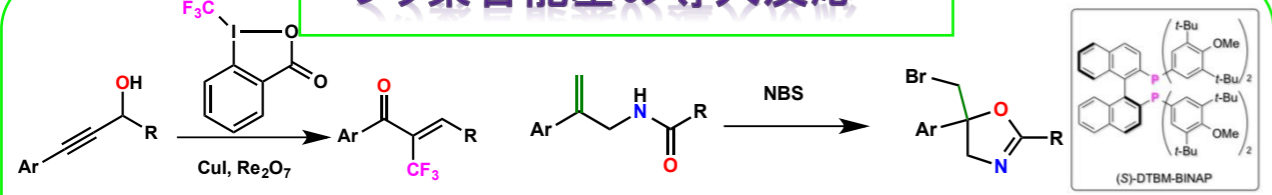
“柔軟さ”（誘導体合成）と“堅実さ”（大量合成）を兼ね備えた独自の骨格構築法を用いる合成法の開発

芳香族化合物の自在合成



新規配位子を用いた位置選択的芳香族官能基化とガス（一酸化炭素等）等価体を用いる安全・簡便カルボニル化反応

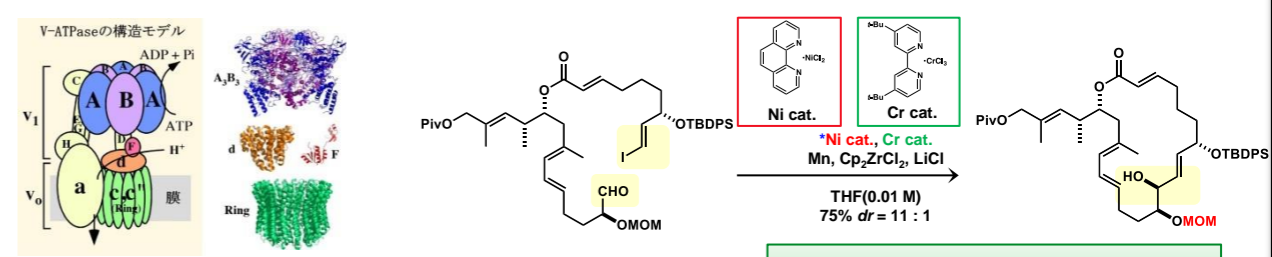
フッ素官能基の導入反応



官能基許容性の高いトリフルオロメチル化反応とエナンチオ選択的な新規ハロゲン導入反応

[技術の利用例]

V-ATPaseの構造及び機能の解明 マクロラクトン構築を基盤とする誘導体合成

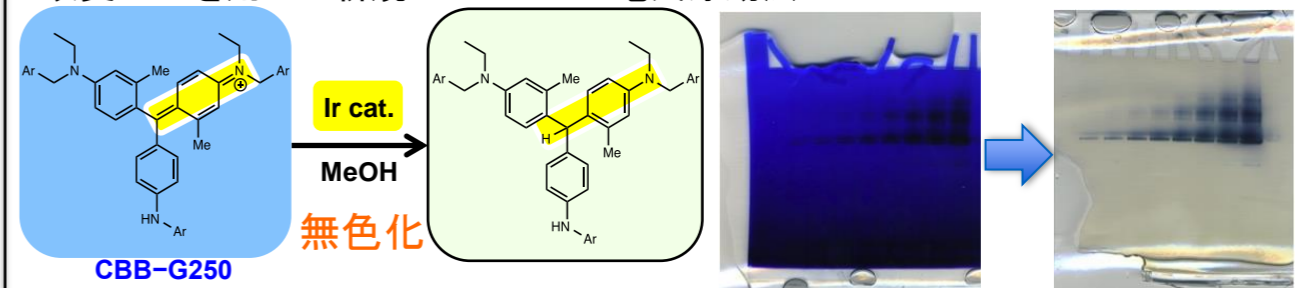


阻害剤の誘導体合成

膜タンパク質の構造解明

骨粗鬆症治療薬の探索

改変CBBを用いた新規Clear Native電気泳動法



新規泳動補助剤の効率的合成法開発

より鮮明に！

連絡先

[所属] 静岡県立大学薬学部

[名前] 菅 敏幸

[E-mail] kant@u-shizuoka-ken.ac.jp

分子触媒開発と天然物の全合成を 基盤とする創薬化学研究

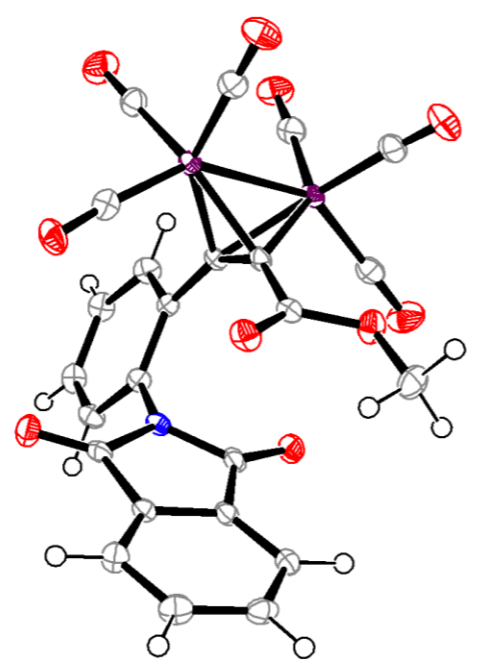
[技術の概要]

支援メニュー

低分子医薬品の開発には、目的とする化合物を確実に合成する有機合成化学の力が必要不可欠であります。本機関においては、(1)有機金属触媒および有機分子触媒の開発、(2)アルカロイド、テルペン、核酸を含む各種天然物およびその類縁体の合成を得意とする研究者が支援に携わり、化合物の確実な供給を遂行する。

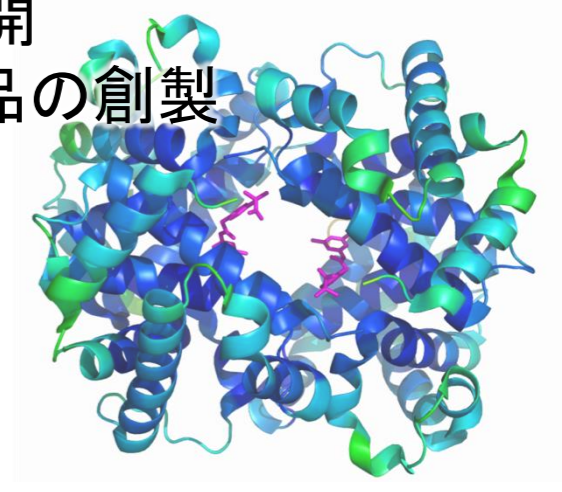
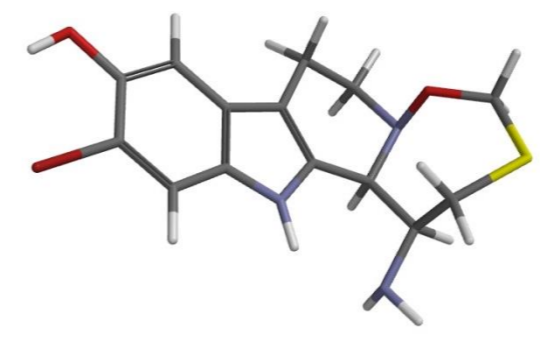
支援に供する設備名

- ・有機合成化学実験全般
- ・低分子化合物の構造解析
NMR、質量分析
X線結晶構造解析など



[技術の利用例]

- ・分子触媒を活用した短行程合成経路の開発と網羅的合成展開
- ・光学活性化合物の合成経路の開発
- ・天然物などの複雑な構造を基盤とするリード化合物の合成展開
- ・核酸を基盤とする医薬品の創製



連絡先

[所属] 名古屋大学大学院創薬科学研究科

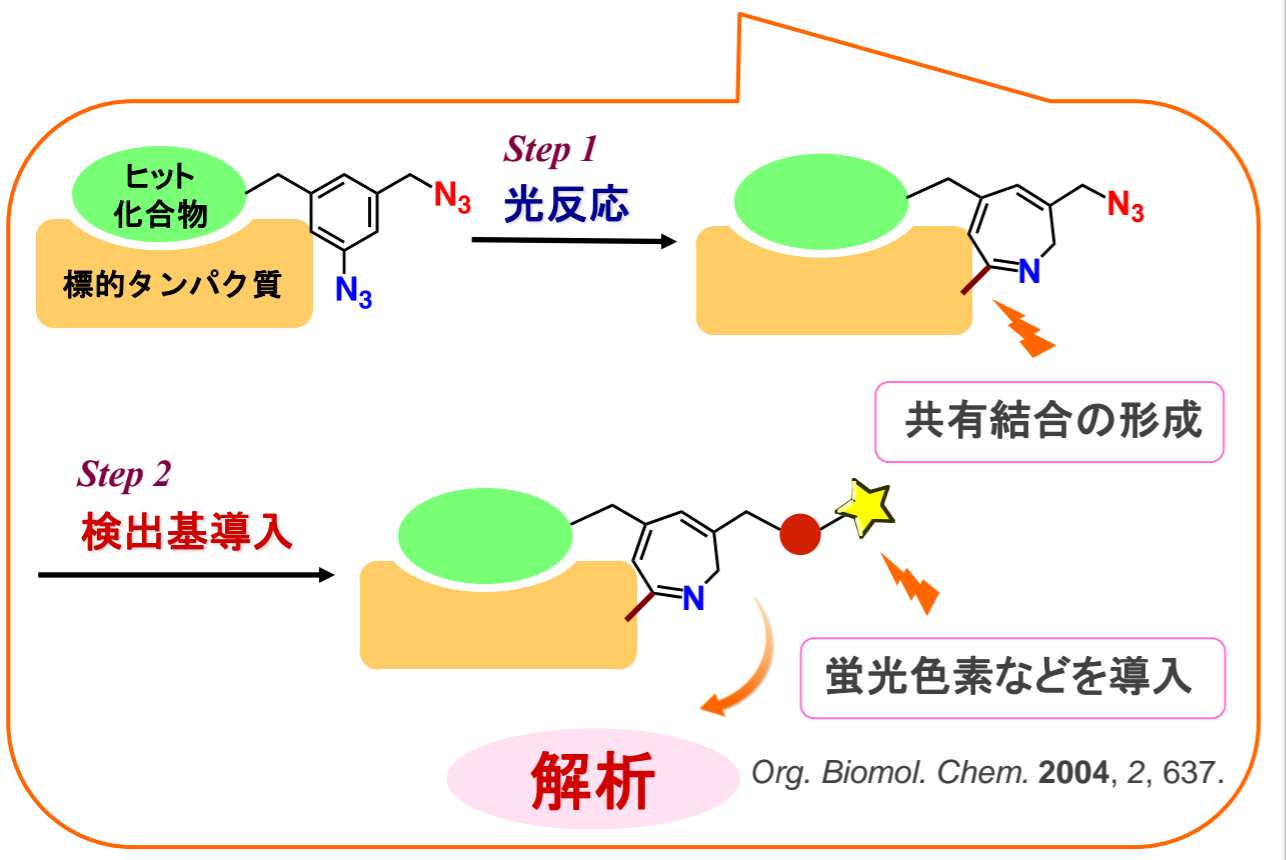
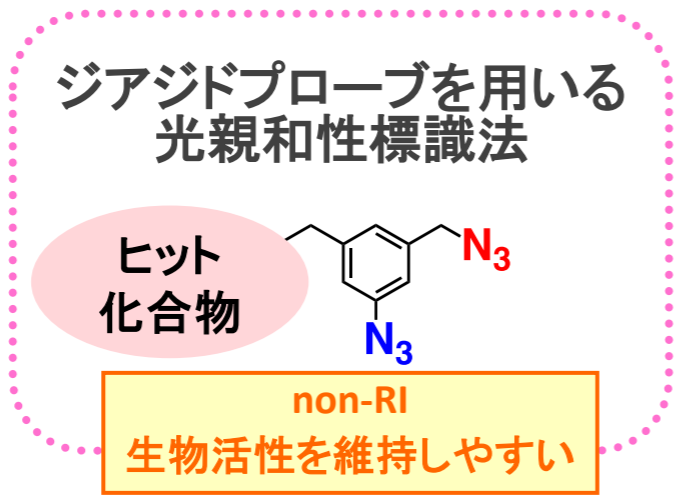
[名前] 横島 聡

[E-mail] yokosima@ps.nagoya-u.ac.jp

ヒット化合物の標的分子同定技術

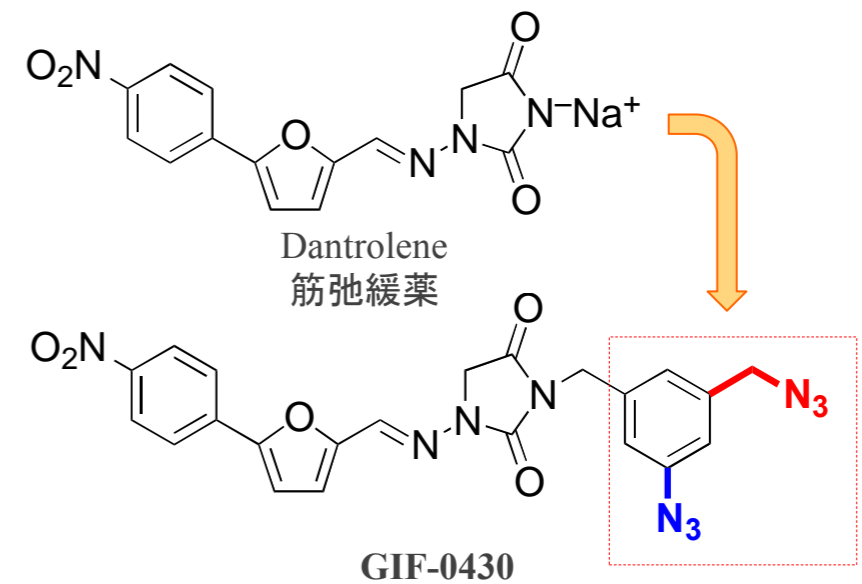
[技術の概要]

- ・ ヒット化合物の構造最適化
- ・ 標的未知
ヒット化合物の標的
同定用
プローブ化



[技術の利用例]

標的タンパク質同定に成功した例



標的タンパク質として sk-NSP11 (RTN-2C/reticulon) を同定
Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005
Diabetes 2009

連絡先

[所属] 東京医科歯科大学生体材料工学研究所

[名前] 細谷孝充

[E-mail] thosoya.cb@tmd.ac.jp

ヒット化合物の効率構造展開による医薬リード育成

[技術の概要]

フェノタイプアッセイ等、医薬創製に向けてアカデミアで見出されたヒット化合物は、その構造のままでは、活性面・安全性面・薬物動態面等の観点からは十分ではありません。さらなる構造展開が必要です。この構造展開には、創薬経験や実践等の、いわゆる現場感覚が重要です。

制御拠点合成領域岡山大学では、製薬企業出身の、創薬研究経験豊富な複数のアカデミア研究者が、化合物効率合成システムを駆使して、ヒット化合物をリード化合物へ押し上げる創薬研究技術を提供しています。



[技術の利用例]

- 1) 東京大学よりの依頼支援
“肺高血圧症治療剤創製を目指した化合物の創製”課題の合成を支援し特許出願
(特願2013-247446)
- 2) 岡山大学よりの依頼支援
“分子標的型抗癌剤(特に抗脳腫瘍治療薬剤)の創製”課題の合成を支援し特許出願
(特願2012-263317)

連絡先

[所属] 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

[名前] 宮地弘幸

[E-mail] miyachi@pharm.okayama-u.ac.jp

代謝部位の同定と代謝活性化機構の解析

[技術の概要]

- 手法：薬物代謝酵素であるシトクロムP450やその化学モデルでの反応、LC-MS分析などの技術を利用し、依頼化合物の代謝部位の同定や代謝活性化の有無、またその反応機構を明らかにすることで、優れた薬物動態特性と安全性を持つ医薬品の創製を支援する。
- 関連する機器、設備など：NMR、LC-MS、GC-MS
- 技術として有用な点：化合物の最適化プロセスにおいて、薬効と平行して薬物動態を考慮した合成展開は不可欠である。特に、良好な血中持続性を示すためにはある程度の代謝安定性が必要となる。また、代謝活性化を受ける化合物は毒性を示す可能性が高いため、そのリスクを排除した化合物の創製もまた、安全性の高い医薬品を目指す上で重要である。

[技術の利用例]

- エストラジオール、ビスフェノールAなどの医薬品や環境物質の新規代謝物を同定した。
- ベンズブロマロン、ラベタロール、ネビラピンなどの既存医薬品の代謝活性化機構を解明し、それを回避する誘導化を進めている。

- 1) Ohe T *et al. Drug Metab Dispos.* 28: 110–112 (2000).
- 2) Tezuka Y *et al. J Health Sci.* 53: 552–561 (2007).
- 3) Nakamura S *et al. Toxicol Lett.* 203: 92–95 (2011).
- 4) Kitagawara Y *et al. Drug Metab Dispos.* in press (2015).

連絡先

[所属] 慶應義塾大学薬学部

[名前] 大江知之、増野匡彦

[E-mail] ohe-tm@pha.keio.ac.jp

mashino-td@pha.keio.ac.jp

酵素触媒を活用した、位置・立体選択的変換

[技術の概要]

- ・手法：医薬品代謝物や関連物質をバルクスケールで調製すべく、アルコールを分子内に有する有機化合物をアセチル化し、リパーゼ等の酵素触媒存在下、水またはイソプロピルアルコール・シクロペンタノール等を作用させ、加水分解やエステル交換を進行させる。
- ・関連する機器、設備など：反応における位置・立体選択性をNMR・HPLC等で評価、クロマトグラフィーによって分離し、有用物質を得る。
- ・技術として有用な点：保護基の導入・脱保護の繰り返しによる多段階処理を回避することが可能になり、また、ラセミ体の速度論的光学分割によって、純粋な鏡像異性体を簡便に調製できる。

[技術の利用例]

位置選択性を活用した有用フラボノイドポリフェノール合成への応用

[1] *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **92**, 14–18 (2013). DOI: 10.1016/j.molcatb.2013.03.002.

[2] *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **79**, (2015). DOI:10.1080/09168451.2015.1058704

遠隔不斉中心の識別を活用した、キラル分析用試薬(MNB acid)の純粋な鏡像異性体合成

[3] *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **109**, 130–135 (2014). DOI:10.1016/j.molcatb.2014.08.010

連絡先

[所属] 慶應義塾大学薬学部

[名前] 須貝 威

[E-mail] sugai-tk@pha.keio.ac.jp

ω-3脂肪酸ライブラリー(提供と合成支援)

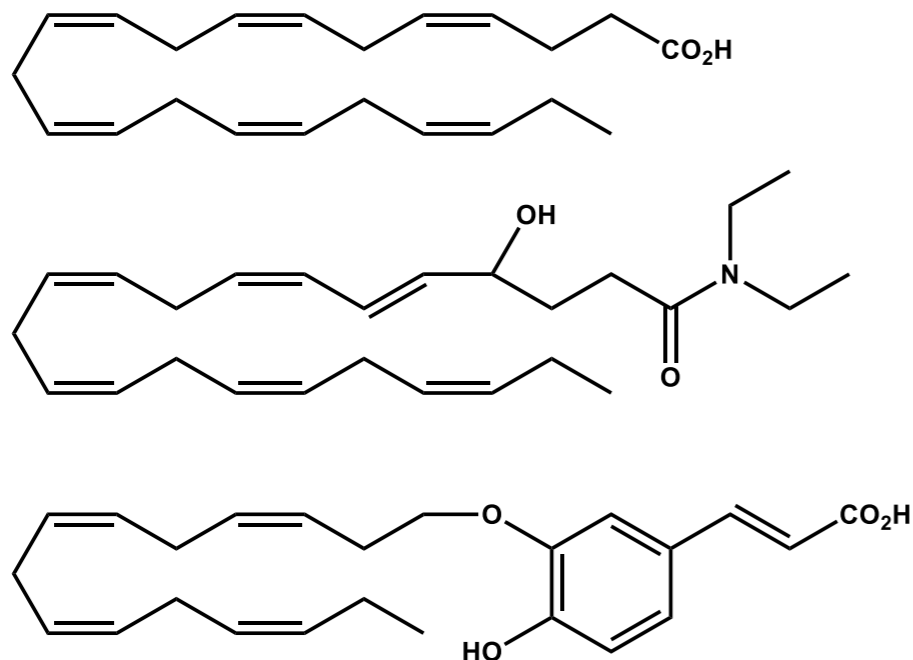
[技術の概要]

当研究室で合成したω-3脂肪酸誘導体をライブラリーとして保存しています。

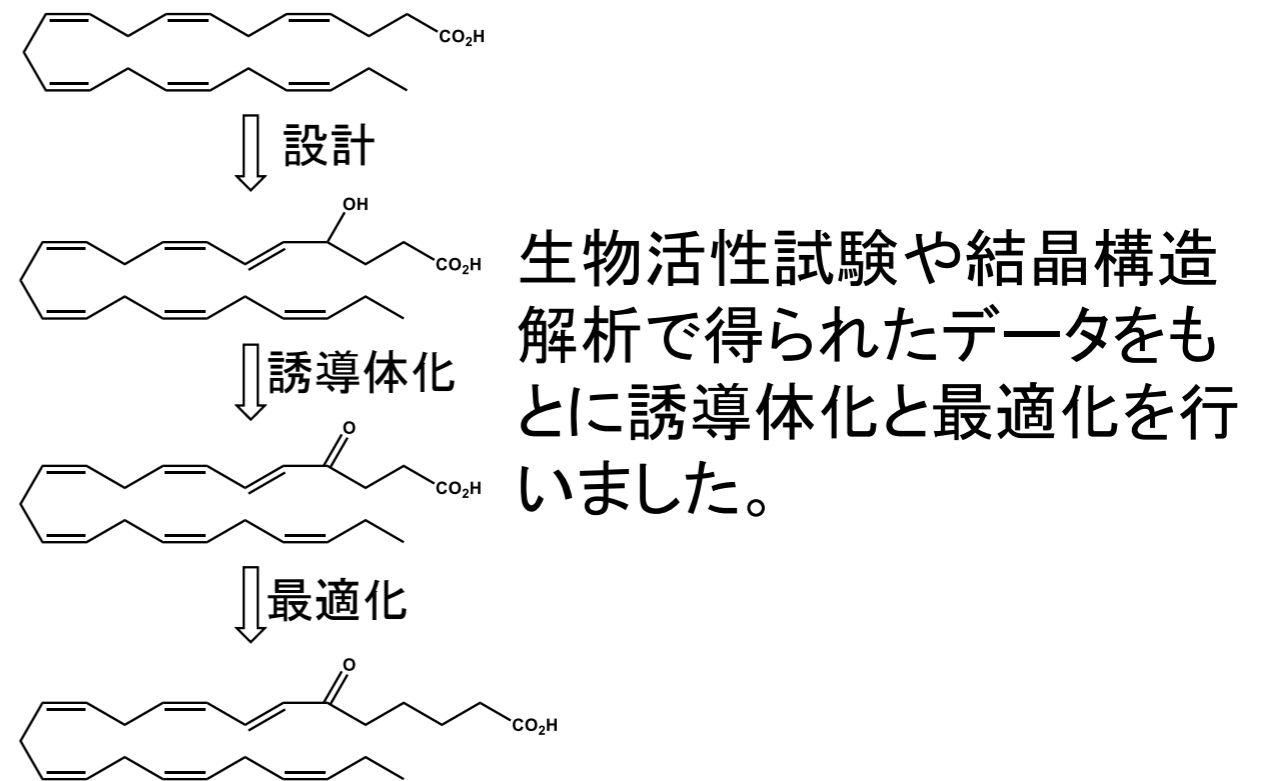
生物活性評価の目的で提供可能な脂肪酸誘導体は100種類以上あります。

活性が判明した化合物に関して、さらに2つの支援が行えます。

- ・グラムスケールの合成
- ・誘導体の設計と合成



[技術の利用例]



連絡先

[所属] 昭和薬科大学

[名前] 山本恵子

[E-mail] yamamoto@ac.shoyaku.ac.jp

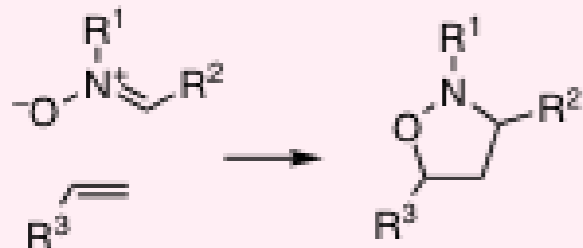
多彩な環化反応

[技術の概要]

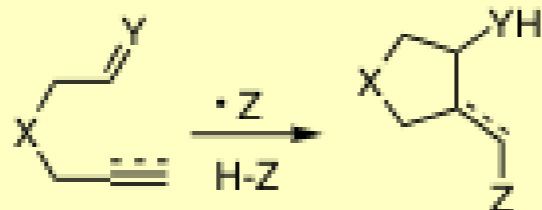
- ・ニトロンやニトリルオキシドの付加環化反応
- ・ラジカル環化反応
- ・金触媒を用いる環化反応

これらの技術を用いて多彩な環構造の化合物やその誘導体を合成できます。

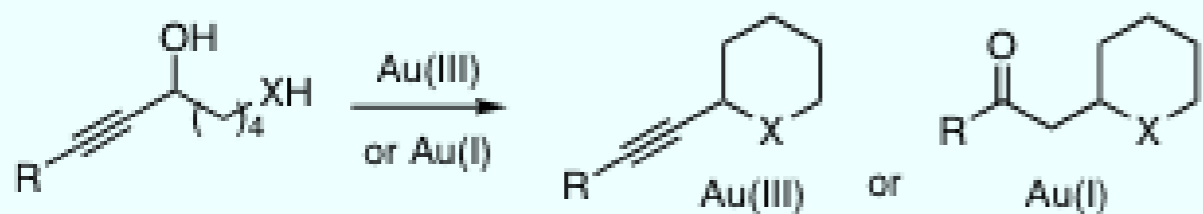
ニトロンの付加環化反応



ラジカル環化反応



金触媒を用いる環化反応



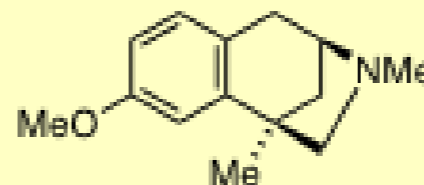
[技術の利用例]

左の技術は、下の様な化合物の合成に応用できます。

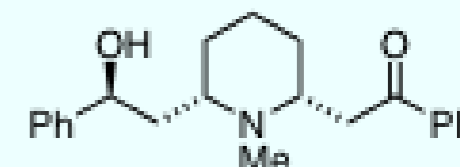
Tubulysins (ニトロンの付加環化反応)



Aphanorphine (ラジカル環化反応)



Lobeline (金触媒を用いる環化反応)



連絡先

[所属] 昭和薬科大学

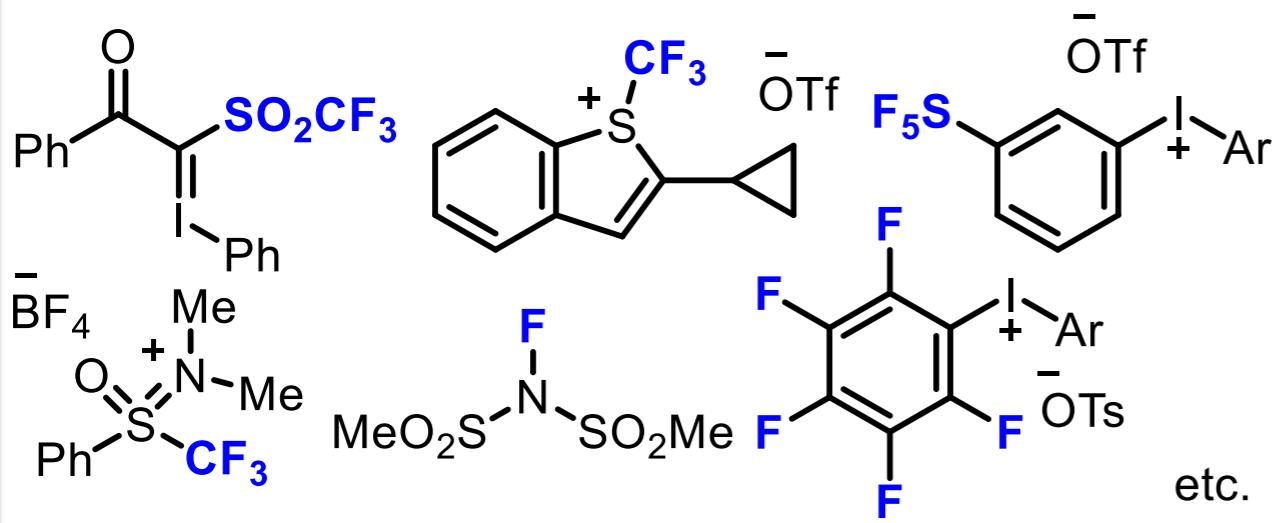
[名前] 田村 修

[E-mail] tamura@ac.shoyaku.ac.jp

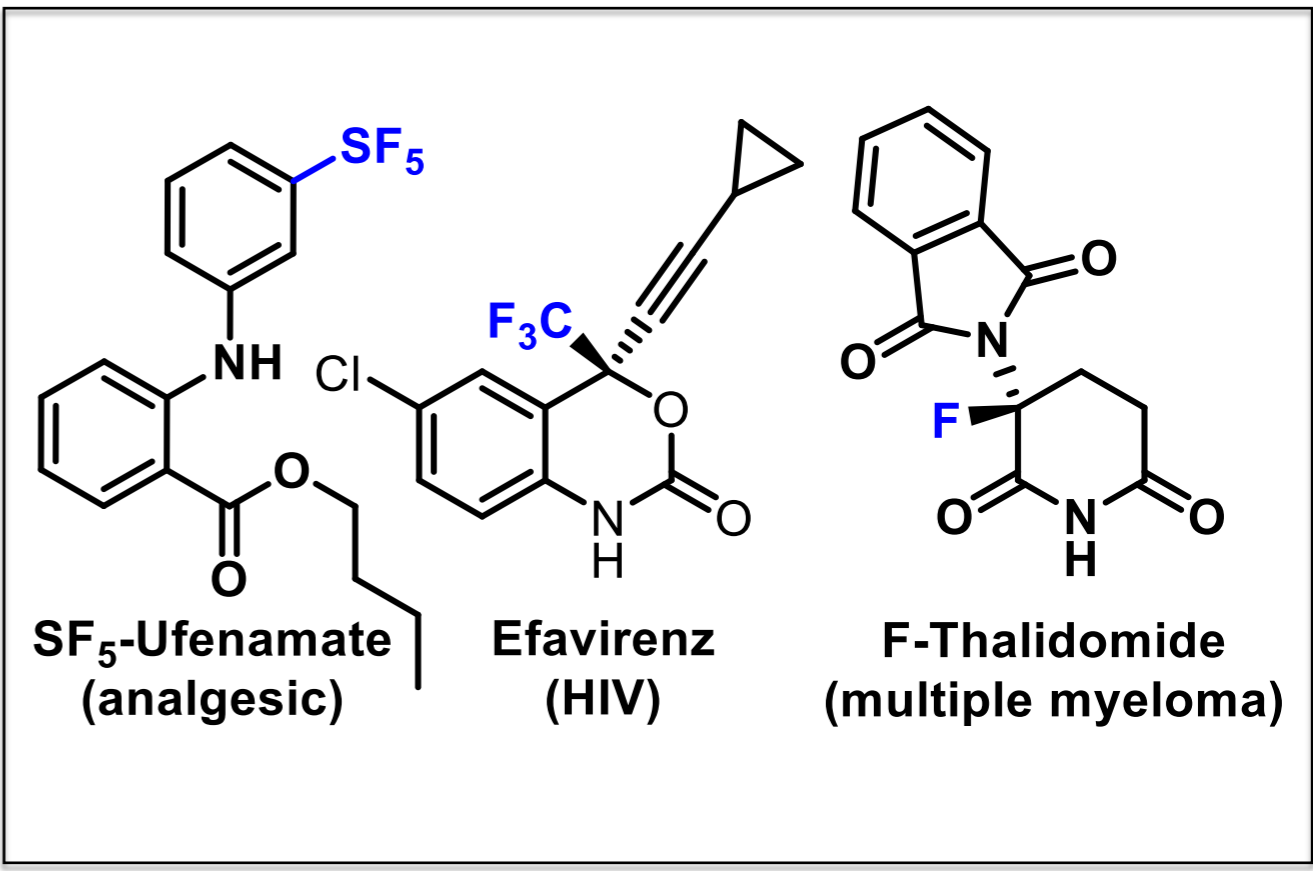
フッ素化合物合成技術

[技術の概要]

含フッ素ステロイド系抗炎症剤、抗がん剤フルオロウラシルや抗菌剤ニューキノロンの驚異的な薬効に触発され、含フッ素医薬品の開発が盛んです。現在上市されている医薬品のうち、フッ素を含むものは約150種類で全体の約2割にも達しているということから、医薬品の設計において、フッ素化合物を選択することは、試行錯誤的な傾向が強い新薬開発の効率化につながると考えられます。我々は、フッ素化合物を合成する様々な試薬(図)を開発し、多様なフッ素化合物の合成を支援します。



[技術の利用例]



連絡先

[所属] 名古屋工業大学大学院工学研究科

[名前] 柴田哲男

[E-mail] nozshiba@nitech.ac.jp