

「未来創薬への誘い」第42回会合

『低分子創薬のフィールドを拡げる手法開発：
タンパク質分解誘導薬と水溶性向上策』

講師：石川 稔（いしかわ みのる）
東京大学 分子細胞生物学研究所
エピゲノム疾患センター 治療戦略研究分野 准教授

日時：2018年4月16日（月）18:00～20:30

場所：千里ライフサイエンスセンタービル
講演会 5階 サイエンスホール（18:00～19:30）
懇親会 6階 千里ルームA室（19:30～20:30）

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター：中川 晋作（大阪大学大学院薬学研究科 教授）
小比賀 聡（大阪大学大学院薬学研究科 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階

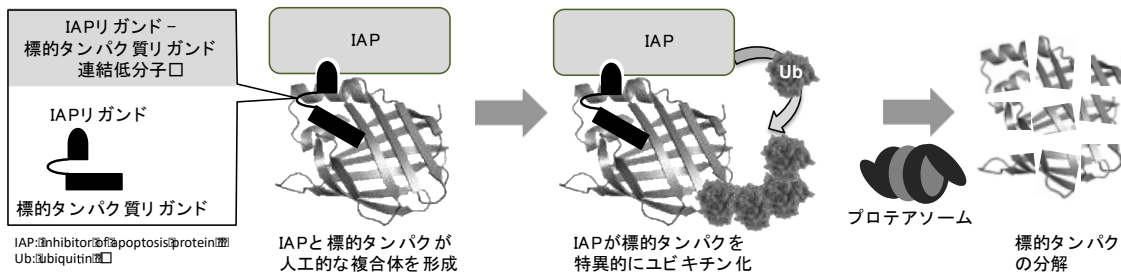
E-mail: sng@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

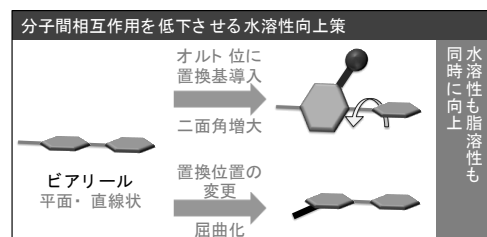
【要 旨】

低分子医薬品の多くは、標的タンパク質に結合し、その機能を制御する。特定のタンパク質群に対しては創薬成功例が多い一方で、低分子創薬で対応できるタンパク質は、わずか数%との報告もある。このフィールドに含まれない例として、疾患との関連が不明のタンパク質、化合物によって機能を制御できないタンパク質、医薬品らしい性質を有するリガンドが発見されていないタンパク質などが挙げられる。このことから未来の創薬には、低分子創薬のフィールドを拓ける創薬手法の開発が重要である。今回は、我々が提案した創薬手法を二つ紹介する。

一つ目は、標的タンパク質を分解誘導する低分子の創製研究である。生体内には、不要になったタンパク質を分解に導く標識(ユビキチン)を付与するタンパク質(ユビキチンリガーゼ)が存在する。この標識を付与するタンパク質 IAP と疾患原因タンパク質の複合体を人工的に形成する低分子を設計し、疾患原因タンパク質の標識化・分解に成功した¹⁾。本手法は、タンパク質の機能に影響を与えないリガンドも利用できるなど、創薬のフィールドを拡張できる可能性がある。本手法「タンパク質ノックダウン法」の開発経緯と、根治療法が知られていない神経変性疾患に対する取り組みを中心に紹介する²⁾。



二つ目は、低分子の物性を改善する手法である。化合物の水溶性は、経口吸収性などに密接に関与するため、医薬の研究開発において非常に重要な物性である。低分子の水溶性向上策として、親水性置換基を導入する分子設計が広く用いられているが、万能では無かった。我々は、分子構造の平面性・直線性を崩壊させる構造変換により、分子間相互作用低下を介して低分子の水溶性を向上できることを示した³⁻⁵⁾。この方法は、一見矛盾する物理化学的性質である、化合物の脂溶性と水溶性の両方を向上し得る特長を有する。



【参考文献】

1. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5820.
2. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11530.
3. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1539.
4. *有機合成化学協会誌* **2013**, *71*, 625.
5. *Pract. Med. Chem.* 4th ed, Academic Press, **2015**. pp 747.

【講師略歴】

- 1994年 東京工業大学 生命理工学部 生体分子工学科 卒業
- 1996年 東京工業大学大学院 生命理工学研究科 バイオテクノロジー専攻
修士課程修了
- 1996年 明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）入社、
一貫して創薬研究に従事（～2008年6月）
- 2006年 東京大学 博士（薬学）（指導教官：橋本祐一教授）
- 2008年 東京大学 分子細胞生物学研究所 生体有機化学研究分野
（橋本祐一研究室） 助教
- 2012年 東京大学 分子細胞生物学研究所
エピゲノム疾患研究センター 治療戦略研究分野（橋本祐一研究室）
講師
- 2013年 東京大学 分子細胞生物学研究所
エピゲノム疾患研究センター 治療戦略研究分野（橋本祐一研究室）
准教授（現職）

【受賞歴等】

1. 第8回日本薬学会医薬化学部会年会ポスター賞 1999 年
2. 有機合成化学協会研究企画賞（武田薬品工業研究企画賞）2010 年
3. Journal of Medicinal Chemistry Highly Read Perspective of 2011 2013 年
4. Journal of Medicinal Chemistry Highly cited Perspective of 2011 2013 年
5. AIMECS2015 (10th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium) Poster Presentation Prize 2015 年
6. 平成 29 年度日本薬学会メディシナルケミストリーシンポジウム優秀賞 2017 年

◇ 著作権法に基づき、講演の映像・音声、ならびに講演要旨は、ブログ・SNS への掲載等へ、複製または転用するなど、二次利用することを禁じます。