



私がこの課題の  
代表者です

支援メニューはこちらを Click!

課題番号・課題内容

E5-1 創薬標的分子探索支援



東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生命有機化学分野 教授

ほそや たかみつ

細谷 孝充 先生

Takamitsu Hosoya

慶應義塾大学博士(理学)、岐阜大学助手、東京工業大学准教授を経て、2009年から現職。理研 BDR 分子標的の化学研究チームリーダーを兼任。

基礎的な有機化学研究に加え、生命科学・創薬研究に役立つ実用的な化学的手法の開発を目指しています。



## これまでの研究

私たちはこれまで、多くの生物・医学系研究者との共同研究を通して、そこで役立つ有機化学的手法を開発して来ました。とくに創薬指向型の共同研究の場合、もとの化合物の生物活性や標的選択性を向上させることが私たちの最重要ミッションになります。製薬企業とは異なり、アカデミアで創薬研究を行う場合、限られたリソースで効率的に行う必要があります。企業が  $10^3$  (= 1,000) 個の化合物を合成して得られる成果を、できれば  $10 \times 3$  (= 30 個) 程度の化合物で得られるようにしないとなかなか研究が先に進みません。また、アカデミアらしさという点においては、標的とする分子が新しいほど、まだ世にはないようなハイインパクト創薬につながると考えています。そういった研究に貢献できるよう、私たちは有機化学者として、新しい標的分子同定システムを開発するとともに、自由自在に分子を合成できるような様々な反応を開発したり、オリジナリティの高い骨格を有する化合物を簡単に合成できるようにすることを目指して基礎的な有機化学研究を行っています。

## 現在の取り組み

近年、低分子創薬に加え、抗体を低分子薬剤で修飾した ADC 創薬に代表されるバイオ医薬品の開発が盛んになってきました。私たちのグループでも、たくさんの薬剤で修飾した多重化学修飾抗体の作製を目指して研究を行っていますが、一般化するにはまだまだ解決すべき課題が多いことを実感しています。これまで開発してきたマルチクリックケミストリーをさらに高度化し、実用性の高い手法を確立し、BINDS 内での支援に役立たせていきたいと考えています。

信州大学 農学部 教授

きい いさお  
喜井 勲 先生  
Isao Kii



この課題を  
支援しています

東京工業大学博士(理学)、同大学助教、京都大学特定助教、理研ユニットリーダーなどを経て、2020年から現職。タンパク質と化合物の結合を理解し、より良い低分子阻害剤の探索・設計に役立つタンパク質科学に立脚した研究を進めています。

## BINDS での支援内容

私たちは抗体薬物複合体 ADC の抗体と薬物をつなぐリンカーの構造と活性の相関性について研究を行っています。リンカーの化学構造の少しの違いが抗体薬物複合体の生物活性に大きく影響することがあり、ただ単につなげば良いだけではない、なかなか一筋縄ではいかない課題であると感じています。これまでに得られた知見(多大なる失敗経験など)を活かし、ユーザーのお持ちの抗体や薬物を組み込んだ抗体薬物複合体の作製と性能評価を支援します。

低分子化合物の結合標的となるタンパク質を細胞から網羅的に同定する技術の開発も進めています。近年の質量分析装置の飛躍的な性能向上のお陰で、昔では実現不可能だった同定方法をいろいろ試すことができるようになってきました。この新しい同定方法を確立し、標的タンパク質が未知の低分子化合物をお持ちの研究者への支援に役立てたいと考えています。

## 現在取り組んでいる研究

私たちは、タンパク質と低分子阻害剤の結合安定性をその複合体の熱力学的な特徴から説明する研究を進めています。具体的には、ウェット実験によって得られた物理化学的なデータを説明できる数学・物理学的な理論の構築を目指しています。この研究では、特に非天然状態にあるタンパク質の立体構造が低分子阻害剤の標的となり得ることを見出しました。非天然状態とは、タンパク質の立体構造が収束する天然状態よりもエネルギー的に不安定な遷移状態のことを示します。絶対零度でない限り必ず分子運動が発生しますので、タンパク質の立体構造は様々な非天然状態と天然状態の間を遷移する平衡状態にあります。さらに、この非天然状態にある不安定な構造を標的とした場合の阻害特性が、天然状態にある最安定構造を標的とする場合とは大きく異なることがわかってきました。私たちはタンパク質の非天然状態を標的とすることで、選択性が高く、解離の遅い低分子阻害剤を取得できる確率が向上すると考えており、そのための技術基盤の構築を進めています。