

光を使った化合物スクリーニング技術

[技術の概要]

当機構では様々なアッセイ方法の支援を行っているが、特に吸光、蛍光、発光などの光を利用する多検体高速アッセイ法の支援に実績がある。

各種酵素による基質の変化やルシフェラーゼを用いるレポーター遺伝子アッセイ、タンパク質間相互作用検出、細胞内カルシウム濃度変化測定など用途は多岐にわたる。

特に、糖転移酵素やキナーゼに関し、低コストで行えるアッセイ方法を開発[※]し、技術提供可能である。

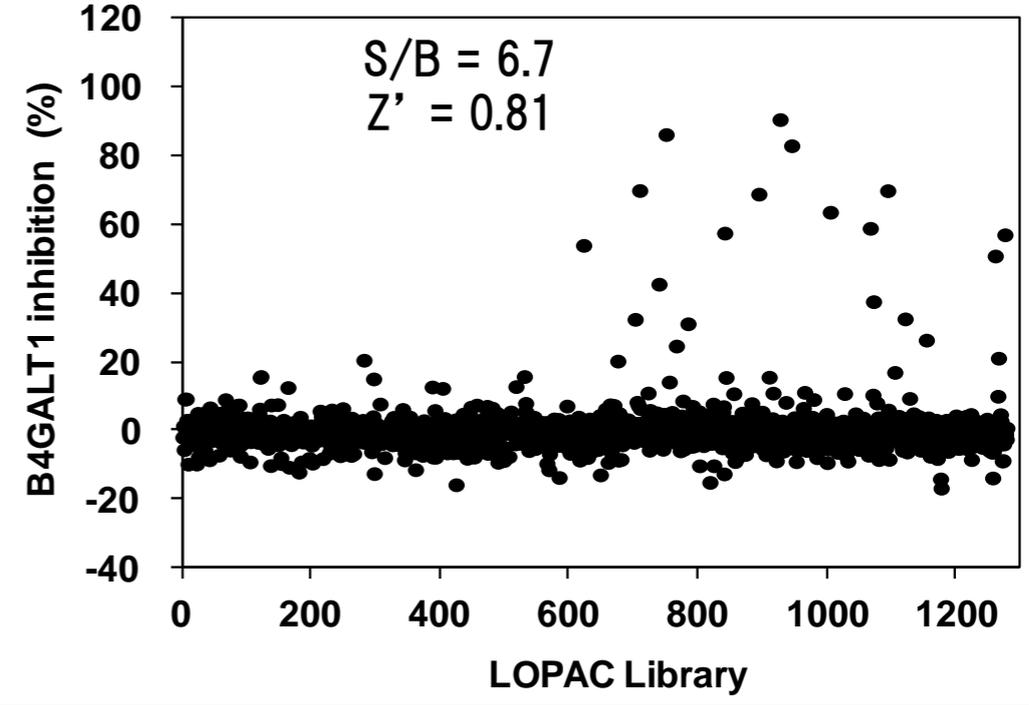
※熊谷ら 和光純薬時報、83(2)、14-17 (2015)

利用機器の例:

- プレートスタッカー付のプレートリーダー
- プレートイメージャー (FDSS7000)
- 細胞イメージャー (ArrayScan VTI)
- LabChipシステム (EZ Reader II)

[技術の利用例]

既知薬理活性化合物ライブラリー(LOPAC)を用いた糖転移酵素B4GALT1の蛍光HTS



連絡先

[所属] 東京大学創薬機構

[名前] 小島宏建

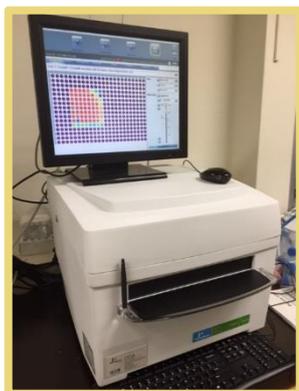
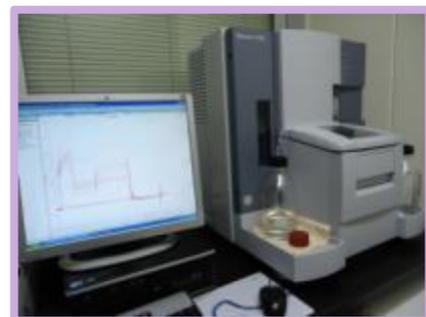
化合物ライブラリー **検索**

<http://www.ddi.u-tokyo.ac.jp/> をご参照下さい

物理化学的アプローチによる低分子スクリーニング

[技術の概要]

標的とする分子(タンパク質、核酸など)に対するin vitroでの直接的な結合を基にした低分子スクリーニングの技術支援を致します。さらに、物理化学的な指標に基づくヒットバリデーションを実施し、ヒット化合物選抜のための低分子化合物の“質”に関する評価をサポートいたします。

**RWG****DSC****ITC****SPR**

[技術の利用例]

- フラグメントスクリーニング
- PPIスクリーニング
- ITC、SPRを活用したヒットバリデーション

連絡先

[所属] 東京大学創薬機構

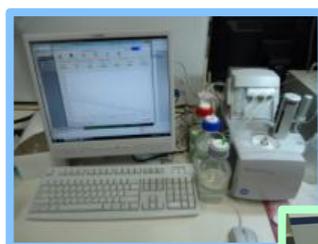
[名前] 津本浩平

[E-mail] tsumoto@bioeng.t.u-tokyo.ac.jp

標的分子と低分子薬剤の物理化学的な結合評価

[技術の概要]

スクリーニングより得られてきたヒット候補化合物、メドケムで最適化中のリード候補化合物などに関して、標的とする分子(タンパク質、核酸など)との物理化学的(ITC、DSCによる熱力学的、SPR、BLIによる速度論的)な結合解析を実施できる技術支援を致します。これより、構造活性相関(SAR)を熱力学的・速度論的な観点から評価することができ、構造情報と組み合わせることにより精密な分子設計の評価と、さらなる親和性向上へつながる提案をサポート致します。



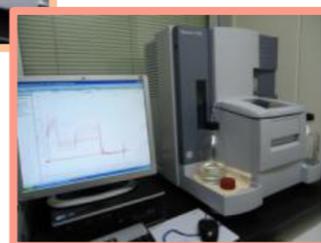
ITC



DSC



BLI



SPR

[技術の利用例]

- 低分子薬剤のITCによる熱力学的な相互作用評価
- 低分子薬剤のDSCによる熱力学的な熱安定性評価
- 低分子薬剤のSPR、BLIによる速度論的な相互作用評価

連絡先

[所属] 東京大学創薬機構

[名前] 津本浩平

[E-mail] tsumoto@bioeng.t.u-tokyo.ac.jp

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

アッセイ系構築・調整によるスクリーニング支援

[技術の概要]

アッセイ系の構築支援 HORNET、Mosquito 等

1. 創薬支援自動化スクリーニング装置 HORNET-HTSでは、96穴・384穴プレートについて、複雑なプレート操作やハイコンテント測定等の全自動化が可能である。
2. ナノリッター分注システムMosquitoでは、50nl~1.2µlの範囲内で正確に吸引、分注が可能である。タンパク質の結晶化にも利用できる。
3. PersonalPipettor230は直観的に操作ができる分注機で、他分注機では難しい滅菌操作が可能である。
4. プレートウォッシャーおよびマルチディスペンサーで、96穴及び384穴プレートを用いた様々なプレートハンドリングが可能である。



HTS screening HORNET-HTS



High contents image Operetta



ナノリットル分注器 Mosquito LCP

スクリーニング系構築の手びき および結晶化の支援

[技術の利用例]

➤ 21万化合物スクリーニングの実施

HORNETとOperettaを使用し、21万化合物に対するハイコンテントスクリーニングを支援した。

➤ 反応系の最小化、測定法の変更による最適化

- 偽陽性を生じやすい化合物評価系の最適化(使用機器:マルチディスペンサー)を行うことで新規評価系を構築した。
- 低コストかつハイスループットな実験系を構築し(使用機器:PersonalPipettor230、プレートウォッシャー、マルチディスペンサー)、約1万化合物を1ヶ月未満でアッセイした。

1万化合物スクリーニングを5件実施

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] screening@pharm.hokudai.ac.jp

物理化学測定によるスクリーニング支援

[技術の概要]

物理化学測定 SPR、ITC、DSC、DSF

1. 表面プラズモン共鳴 (SPR) 法は、分子間相互作用をリアルタイムに検出する方法であり化合物と標的タンパク質の結合親和性、結合速度定数、解離速度定数を算出することが可能である
2. 等温滴定型熱量測定 (ITC) は、結合定数に加えて結合に伴う熱力学パラメータを得ることができるため、化合物の結合能の複合的な解析・比較・設計を可能とする。
3. 示差走査型熱量測定 (DSC) では、化合物存在下における標的タンパク質との親和性の有無を変性温度のシフトを基準として判断することが可能である。
4. 示差走査型蛍光定量法 (DSF) は、DSCと同様にタンパク質の変性温度を指標に化合物の親和性を解析するが、より短時間・低サンプル量で可能であるミディアムスルーput解析に利用可能である。



表面プラズモン共鳴
Biacore T200



等温滴定型熱量測定
Auto iTC T200



示差走査型熱量測定
VE-Capillary DSC

測定系構築に関する技術補助

[技術の利用例]

➤ 化合物ライブラリースクリーニング支援

SPRをin silicoスクリーニングと組み合わせ、効率良くスクリーニングを行った。

DSFを1次スクリーニングに用いて、1万化合物の結合能解析を行うと共に、SPRを用いて特異性解析を行った。

➤ 相互作用タンパク質間結合能解析支援

ITCにて誘導体化合物との相互作用解析を行い、親和性、 $\Delta S/\Delta H$ の変化を解析した。

➤ 抗体のキャラクタリゼーション支援

その他、各種アッセイ系の構築支援

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

東北大学化合物ライブラリー

[技術の概要]

- ◆ 東北大学薬学研究科有機化学系6分野が保有する独自の化合物群(約6,000化合物)
- ◆ ヘテロ環化合物、アルカロイド、環状ペプチド、フラボン、ジヒドロピリジン、複素環含有化合物、天然物、およびその合成中間体を含む多様な化合物ライブラリー
- ◆ DMSO溶液でスクリーニングに提供(96ウェル、384ウェルに分注)
- ◆ ヒット化合物発見後の合成展開を促進

内訳

・含ヘテロ環化合物	47%
・天然物、その類縁体	6%
・橋かけ構造	13%
・スピロ環	3%

[技術の利用例]

- ◆ GPCR拮抗薬の探索
- ◆ 転写因子阻害剤の探索
- ◆ 特定細胞の増殖抑制剤の探索
- ◆ 特定酵素の発現抑制剤の探索
- ◆ 変異タンパク質の安定化剤の探索

連絡先

[所属] 東北大学大学院薬学研究科
分子細胞生化学分野

[名前] 青木淳賢

[E-mail] jaoki@m.tohoku.ac.jp

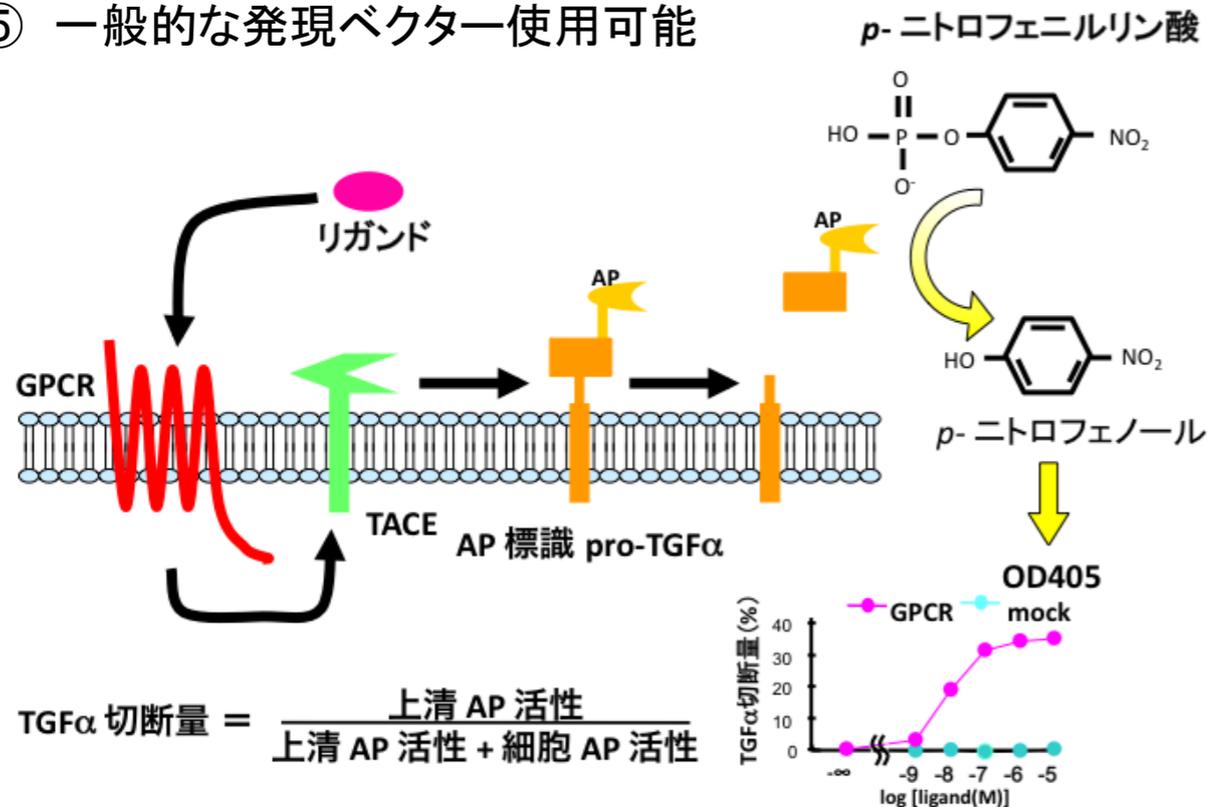
GPCRスクリーニング法 (TGF α 切断assay)

[技術の概要]

TGF α (トランスフォーミング増殖因子 α)

切断活性を指標に広範囲なGPCR活性を評価

- ① リガンド既知GPCRのうち約90%の活性化を検出可能
- ② 一般的なGPCRアッセイでは検出が困難な、
G $\alpha_{12/13}$ シグナルを高感度・高精度で検出できる
- ③ 汎用機器(プレート対応吸光度測定機)と
安価な検出試薬の利用 (約90円/96ウェルプレート)
- ④ HTSに応用可能(384ウェル、自動化アッセイ)
- ⑤ 一般的な発現ベクター使用可能



[技術の利用例]

GPCR のアゴニスト・アンタゴニスト探索

目的受容体発現細胞



化合物ライブラリーのスクリーニング

受容体特異性について同一のアッセイ系で評価
容量反応曲線から既存薬との活性を比較

GPCR のデオーファニング

リガンド未知(オーファン) GPCR発現細胞



生体抽出物、受容体未知リガンド

生理活性物質ライブラリーなどをテスト

連絡先

[所属] 東北大学大学院薬学研究科
分子細胞生化学分野

[名前] 青木淳賢

[E-mail] jaoki@m.tohoku.ac.jp

化合物ライブラリ規模に応じたHTS技術支援

[技術の概要]

① 大規模HTS支援システム

★Motomanアームロボットを核とした全自動HTSシステム。10万化合物以上の化合物ライブラリーのHTSも実施可能(～16,128サンプル/ラン)。アッセイの自動化に係るプログラム作成も支援いたします。

<搭載機器>

- ・Biomek NXP
- ・FLIPRTETRA
- ・Multidrop combi
- ・ELx405
- ・Cytomat2C
- ・SpectraMax Paradigm
- ・Vspin
- ・Plate hotel

② 中規模HTS支援システム

★ヒット・リード化合物の最適化、及び、小～中規模スクリーニングに特化したHTS支援システム。

<搭載機器>

- ・Multidrop combi
- ・Biomek FX
- ・Mosquito
- ・PHERAStar-FS
- ・CO₂インキュベーター

③ その他;低酸素細胞培養解析プラットフォーム

★Ruskinn社製の低酸素グローブボックスがご利用頂けます。低酸素環境下(1%又は5%O₂)での化合物処理等に最適です。



化合物数

100,000～

10,000～

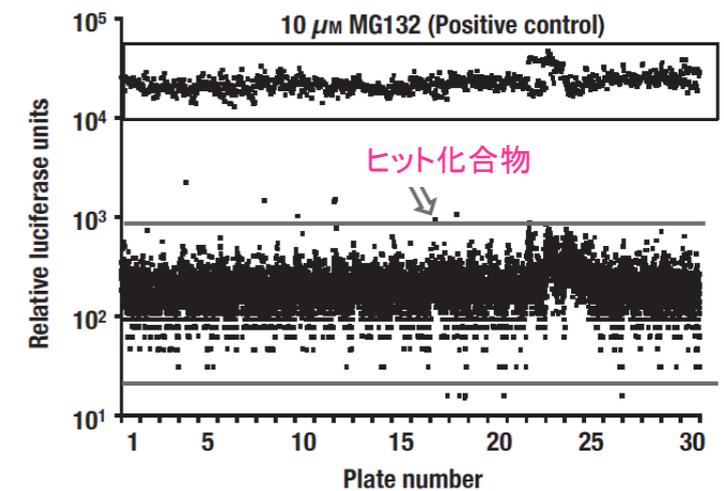
1,000～

[技術の利用例]

<ルシフェラーゼレポーター細胞を用いた実施例>

1. 384ウェルプレートへの細胞播種
2. 化合物添加前の前培養
3. 含化合物培地への培地交換
4. 化合物暴露
5. レポーター活性の測定

化合物数; 9,600
ヒット化合物数; 6



Tsujita et al., Genes. Cells., 2015.

連絡先

[所属] 東北大学大学院医学系研究科
医化学分野

[名前] 山本雅之

[E-mail] pford@med.tohoku.ac.jp

実践的な創薬研究支援

—ヒット化合物の周辺化合物の検索と提案—

[技術の概要]

◆ 支援メニュー

- 約570万化合物データベース活用
- ヒット化合物の周辺化合物をサーチ
 - 迅速な構造検索とフィードバック。
 - drug-likenessを考慮して購入候補化合物を提案し、合成研究に活用中。
 - アカデミアやベンチャー等での非常に限られた合成戦力を補完し、合成研究を加速。

支援に供する設備名等: ISIS database

ヒット数
13 of 347

NAMIKI_ID
NS-10067501

Supplier

Supplier	IDNUMBER
Bionet	BS-3049
Vitas-M	BBL024777
Matrix	111972

Supplier情報

ヒット化合物の一例

検索構造式

C12H11FN2O
MOLWEIGHT 218.2299
CATEGORY_NAME 201410BB

[技術の利用例]

◆ 合成研究課題等での活用

- 学内S3研究課題
- 本学HTS機器活用した学外の創薬研究
 - 他大学のスクリーニング課題
 - 企業のスクリーニング課題
- 数検体～数十検体を提案し、予算に応じて購入し、ヒット化合物のSAR(構造活性相関)展開に活用(予定)。

連絡先

[所属] 大阪大学薬学研究科

[名前] 辻川和丈、寺下善一

[E-mail] pf-project@phs.osaka-u.ac.jp

ヒトiPS由来心筋細胞を用いたQT延長予測

[技術の概要]

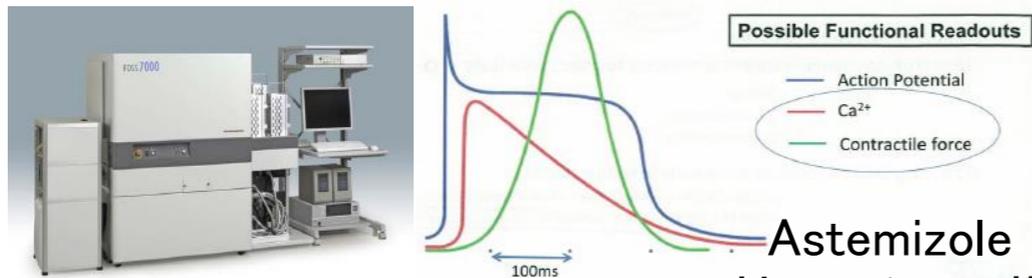
背景

- QT延長に関するガイドライン (ICH S7b) : ヒト医薬品の心室再分極遅延 (QT間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価 (2005年; 日本は2009年)
- IKr (*hERG*) の他にQT延長に関与するK⁺、Na⁺、Ca²⁺チャネルアッセイも重要視されている。

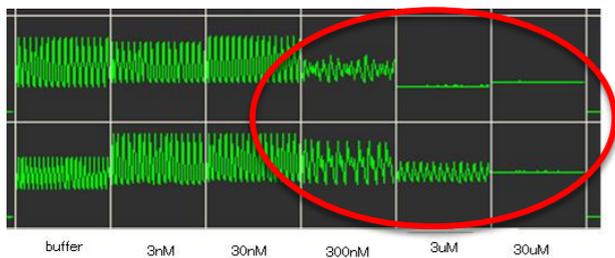
問題: 既存のPatchClamp法は高価な安定化発現細胞を20程度用意する必要がある。細胞の購入・維持・高価な機器の購入など探索段階の創薬研究においては問題があった。

解決: FDSS上でヒトiPS由来心筋細胞を用いたCa²⁺ Flux Assayを行うことにより、網羅的なQT延長予測が可能になった。

支援に供する設備名: FDSS7000 (浜松ホトニクス)

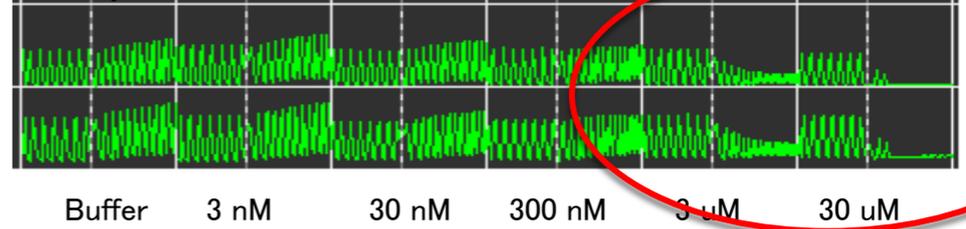


抗ヒスタミン薬
QT間隔延長、心室性不整脈、突然死が報告
ピークの高さ、幅の変化

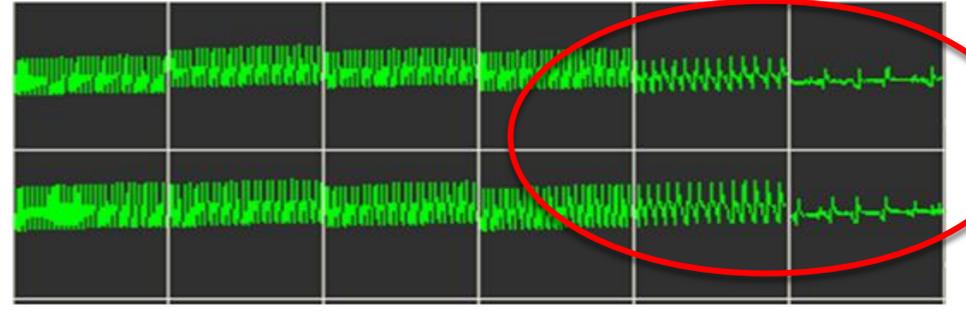


[技術の利用例]

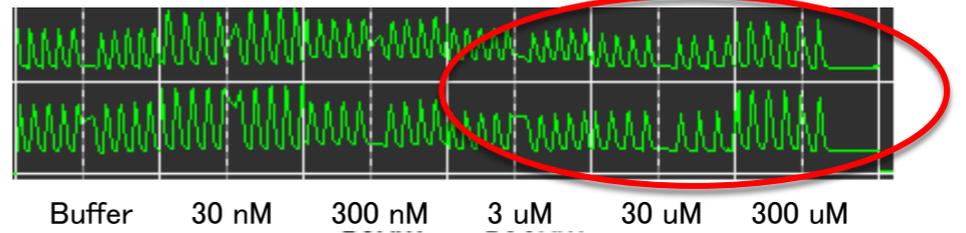
Nifedipine (カルシウムブロッカー)



Sotalol (第3クラス不整脈治療薬)



Lidocaine (Naチャンネルブロッカー)



連絡先

[所属] 大阪大学薬学研究科
 [名前] 辻川和文、寺下善一
 [E-mail] pf-project@phs.osaka-u.ac.jp

グリア細胞を標的とした創薬研究支援

[技術の概要]

①グリア細胞の単離法を支援

近年、様々な中枢神経疾患とグリア細胞(アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイト)の関与が明らかになってきている。そのため、特定のグリア細胞の単離法から評価や解析までを支援することで、グリア細胞を標的とした創薬研究を推進、加速させることが期待できる。



②グリア細胞の各種解析

単離したグリア細胞を解析へ!!

FDSS7000EX

Ca²⁺イメージング

グリア細胞に発現する受容体の機能を評価

INCell Analyzer 2000

蛍光イメージング

グリア細胞のタンパク質の発現および形態変化を観察

FACS AriaIII

ミクログリア

グリア細胞をソーティング

グリア細胞のタンパク質や遺伝子発現変化を解析

[技術の利用例]

- アストロサイトやミクログリア細胞株に発現する受容体の機能を抑制する化合物や機能性抗体を96/384ウエルプレートを使用したカルシウムイメージング法により評価できる。 [FDSS7000EX]
- 既承認医薬品や化合物ライブラリー等を利用して、初代培養したアストロサイトやミクログリアに発現するタンパク質を増減させる化合物をスクリーニングにより探索できる。 [INCellAnalyzer 2000]
- 病態を改善させる薬物を投与した際に、脳や脊髄から単離したミクログリアに発現するタンパク質や遺伝子発現への影響を解析できる。 [FACS AriaIII]

連絡先

[所属] 九州大学薬学研究院薬理学分野

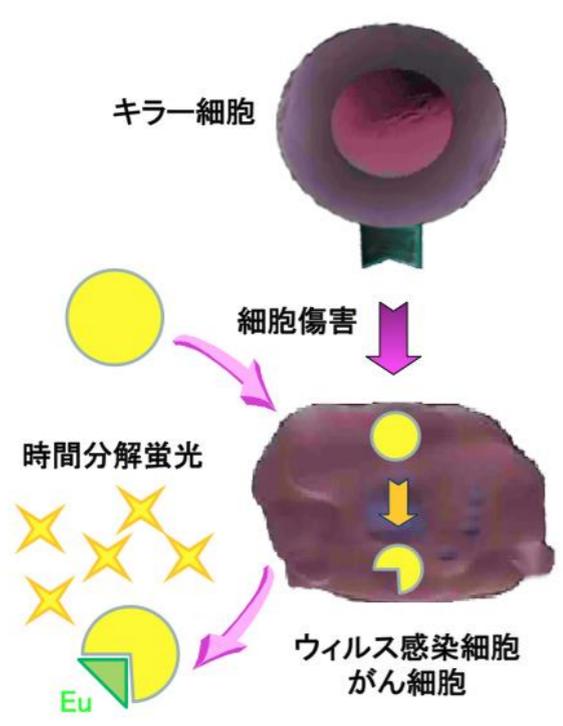
[名前] 井上和秀

[E-mail] inoue@phar.kyushu-u.ac.jp

細胞障害性検出キットの開発

[技術の概要]

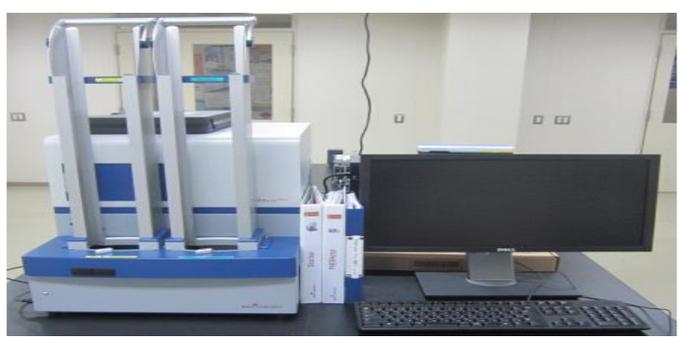
新規化合物および時間分解蛍光を用いた細胞障害アッセイキットの開発



ウイルス感染した細胞は、ナチュラルキラー細胞やT細胞に認識され、障害を受ける。細胞障害を定量する従来の γ 線を用いたアッセイは煩雑である。我々は、非RI標識による高感度でHTSに利用可能な新規細胞障害アッセイ法を確立することに成功した。

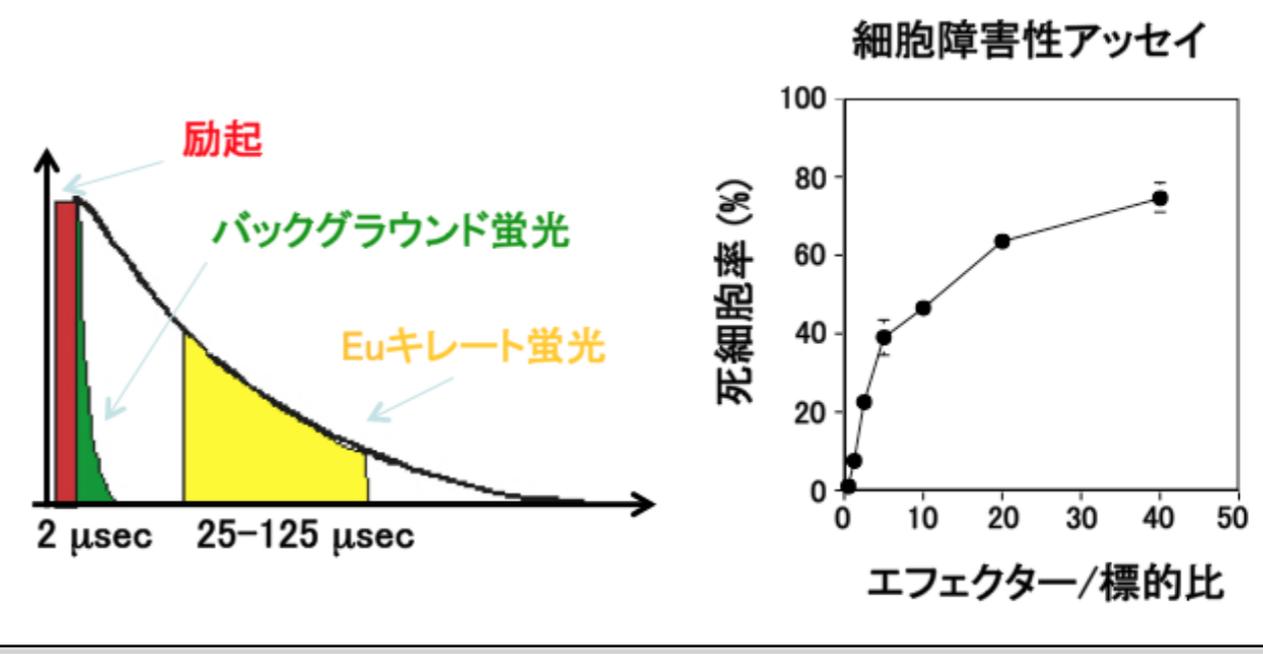
使用機器

PHERASTAR FS (BMG LABTECH)



[技術の利用例]

新規キレート剤による時間分解蛍光を用いた非RI標識高感度細胞障害アッセイ系を樹立した。



連絡先

[所属] 長崎大学創薬研究教育センター

[名前] 植田弘師、田中義正

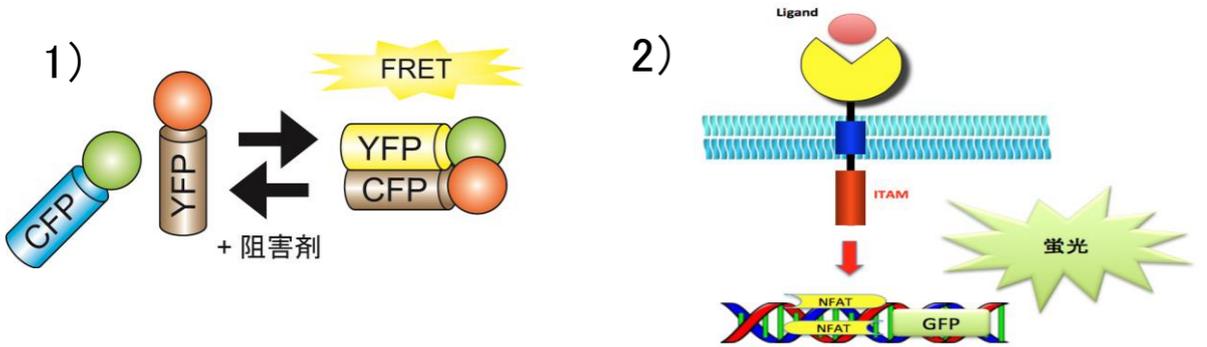
[E-mail] ueda@nagasaki-u.ac.jp

ystanaka@nagasaki-u.ac.jp

FRETを利用した蛋白質相互作用検出系および 蛍光蛋白質レポーターアッセイ系の開発

[技術の概要]

- 1) FRETを利用した蛋白質相互作用検出系の開発
 - ・ 蛍光蛋白質や時間分解蛍光物質標識モノクローナル抗体等を用いて、蛋白質相互作用検出系を作成する。
- 2) 蛍光蛋白質レポーターアッセイ系の開発
 - ・ 各種プロモーター制御下で蛍光蛋白質を発現させるレポーターアッセイを作成する。



使用機器

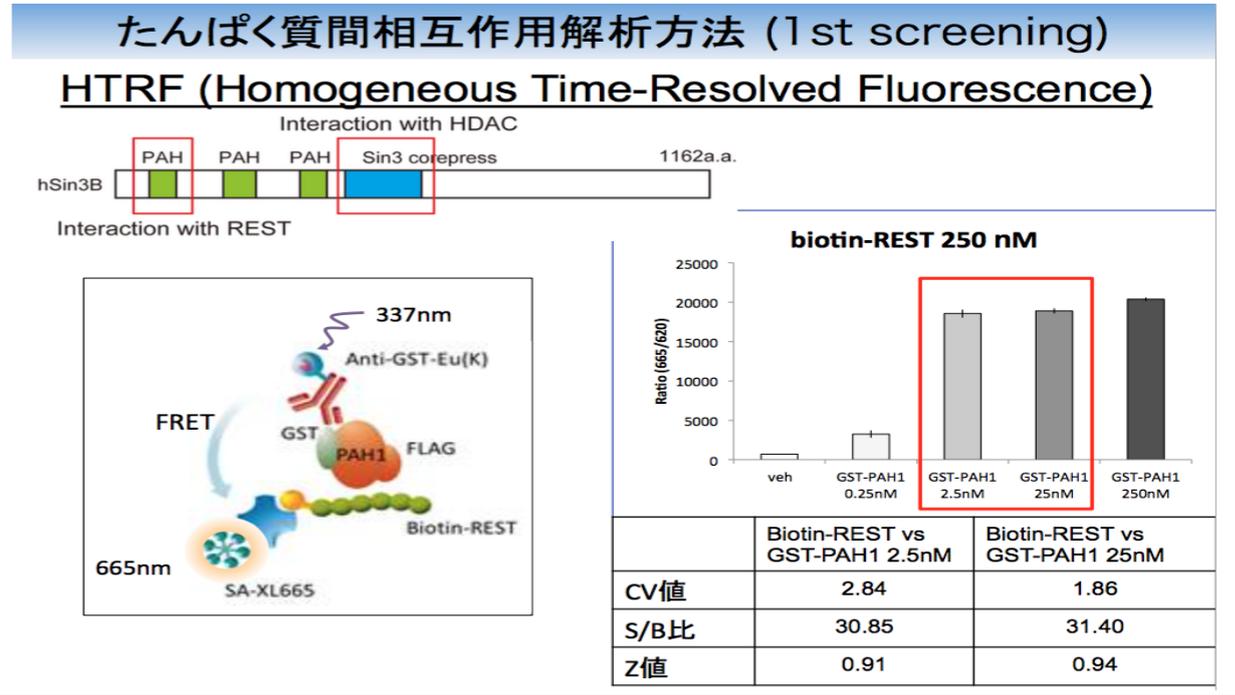
PHERASTAR FS (BMG LABTECH) (左写真)

In Cell Analyzer 2000 (GE Healthcare) (右写真)



[技術の利用例]

時間分解蛍光を用いたTR-FRETによる転写因子-転写共役因子結合阻害剤のHTS系を樹立した。



連絡先

[所属] 長崎大学創薬研究教育センター

[名前] 出口雄一、植田弘師

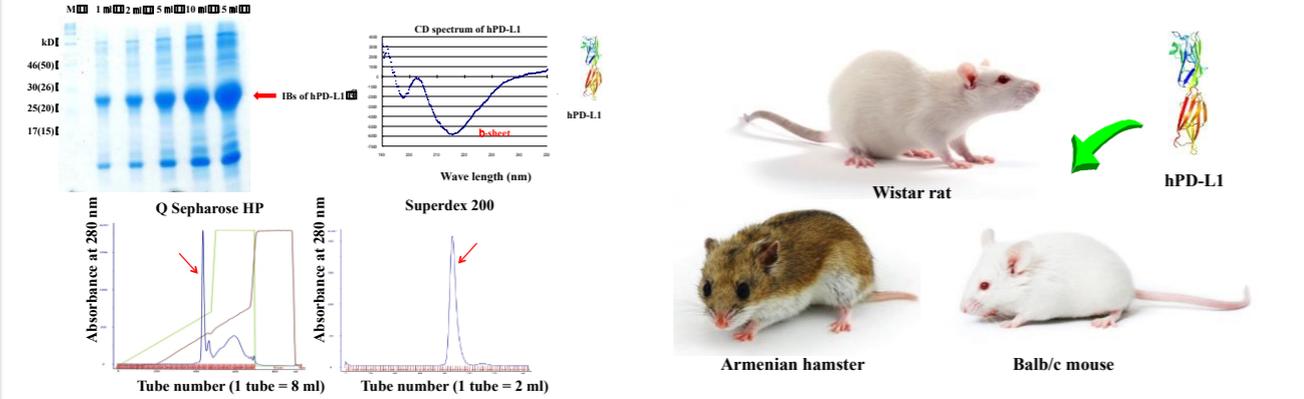
[E-mail] y-deguchi@nagasaki-u.ac.jp
ueda@nagasaki-u.ac.jp

組換え体およびモノクローナル抗体作製 分子間相互作用検出系開発

[技術の概要]

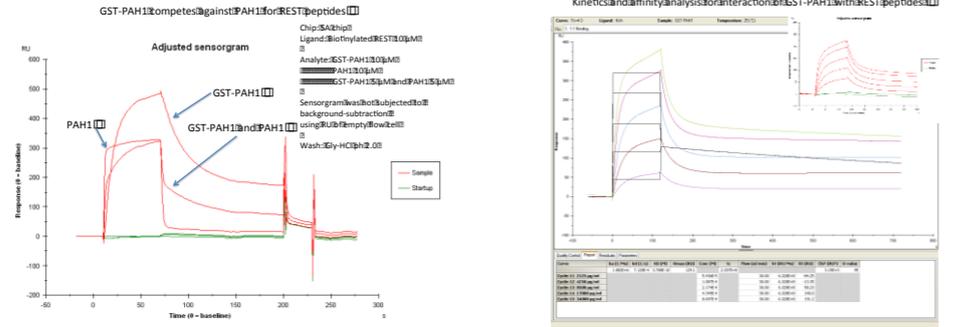
1) 組換え体およびモノクローナル抗体作製

各種宿主を用いた組換え体作製および精製 精製 マウス、ラットおよびヒムスターを用いたMab作成



2) 分子間相互作用検出系開発

ビアコアT200を用いて、分子間相互作用検出系を樹立し、速度論を用いて親和性を定量



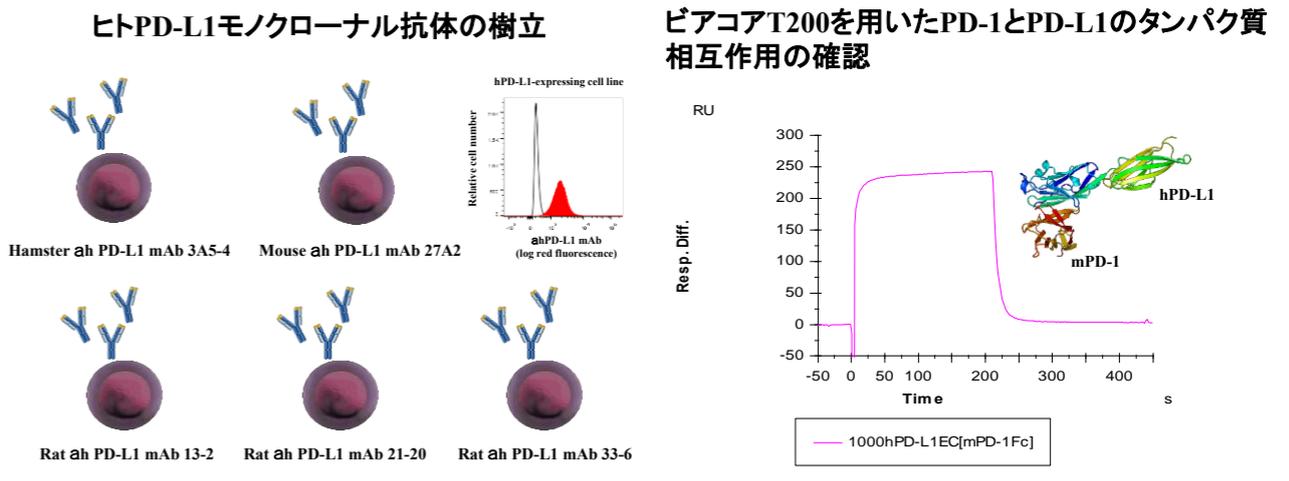
使用機器

AKTA explorer 10S (GE Healthcare) (左写真)
Biacore T200 (GE Healthcare)(右写真)



[技術の利用例]

ビアコアT200を用いて作製した組換え体PD-L1のPD-1への結合能を検証し、組換え体を抗原とし、ヒトPD-L1特異的Mabの樹立に成功した。



連絡先

[所属] 長崎大学創薬研究教育センター
[名前] 米澤 朋、田中義正、植田弘師
[E-mail] yonet@nagasaki-u.ac.jp
ystanaka@nagasaki-u.ac.jp
ueda@nagasaki-u.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。

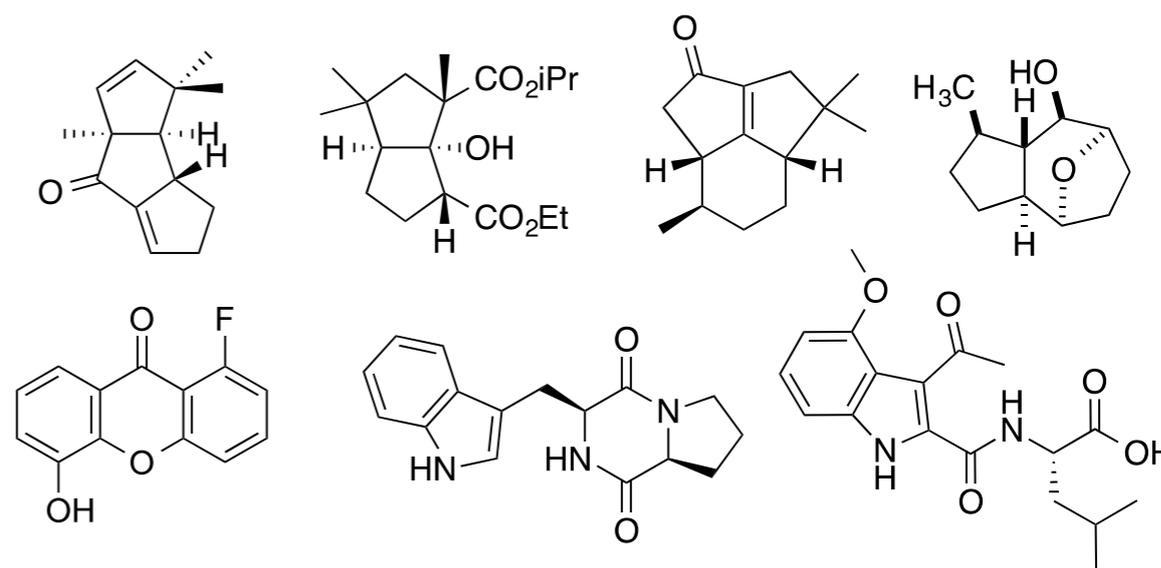
支援要請に応じて、独自に開発した合成手法を活用し、複雑な構造を有する生物活性化合物群の、ヒット化合物からリード化合物への構造最適化支援研究を推進している。

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

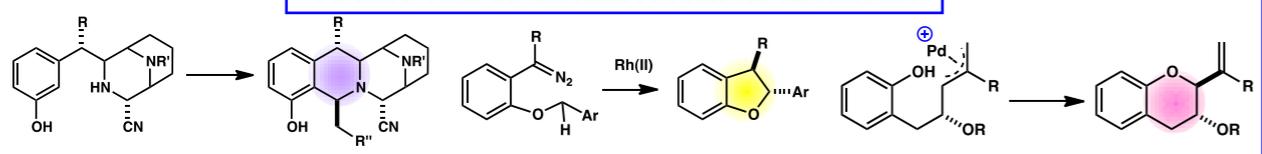
多彩な化合物合成を基盤とする創薬支援研究

[技術の概要]

有機合成化学-合理的な設計・自在な合成-

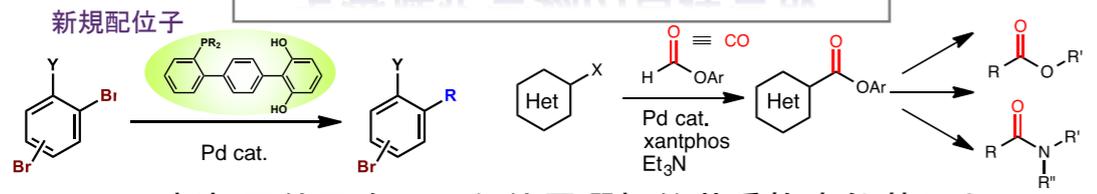


ヘテロ環化合物の効率的合成



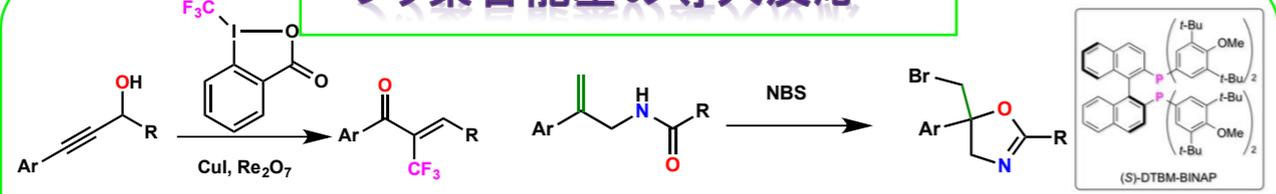
“柔軟さ”（誘導体合成）と“堅実さ”（大量合成）を兼ね備えた独自の骨格構築法を用いる合成法の開発

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

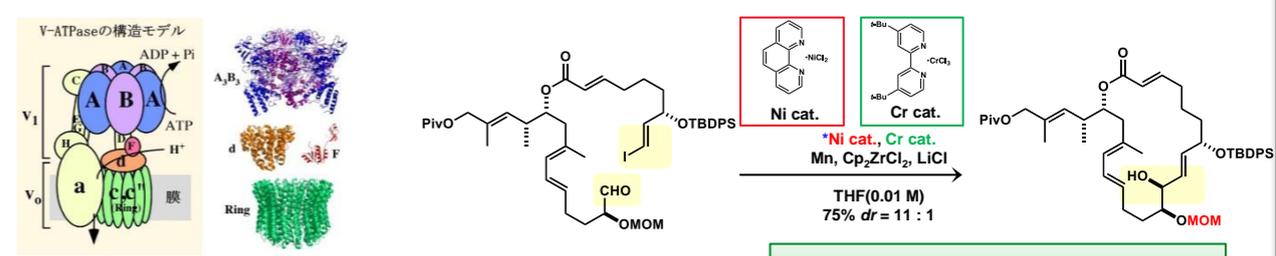
フッ素官能基の導入反応



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

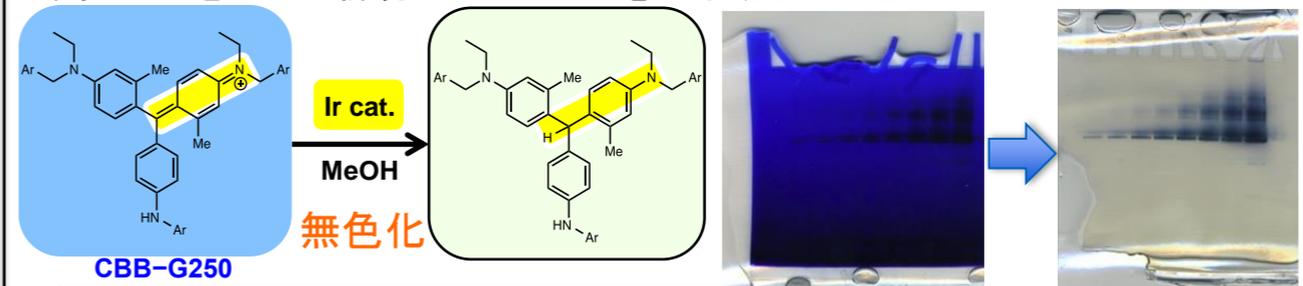


阻害剤の誘導体合成

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

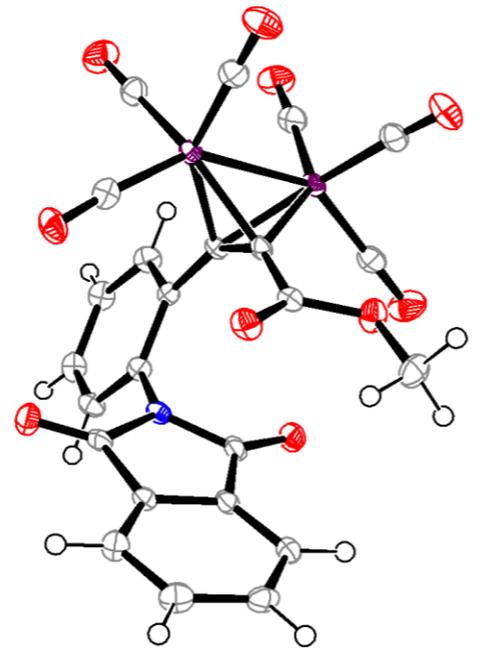
[技術の概要]

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。

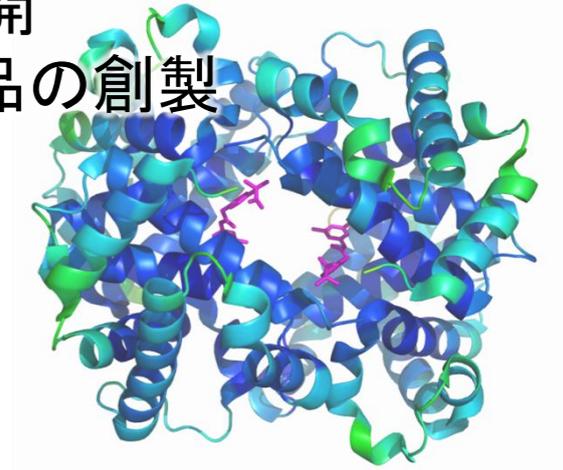
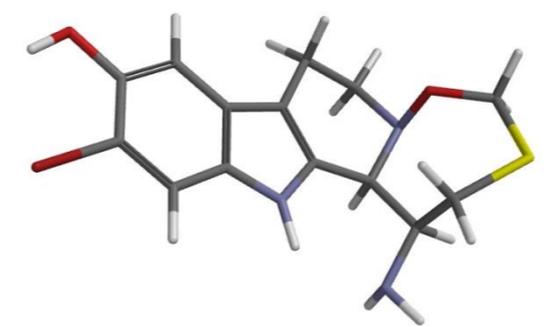
支援に供する設備名

- ・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

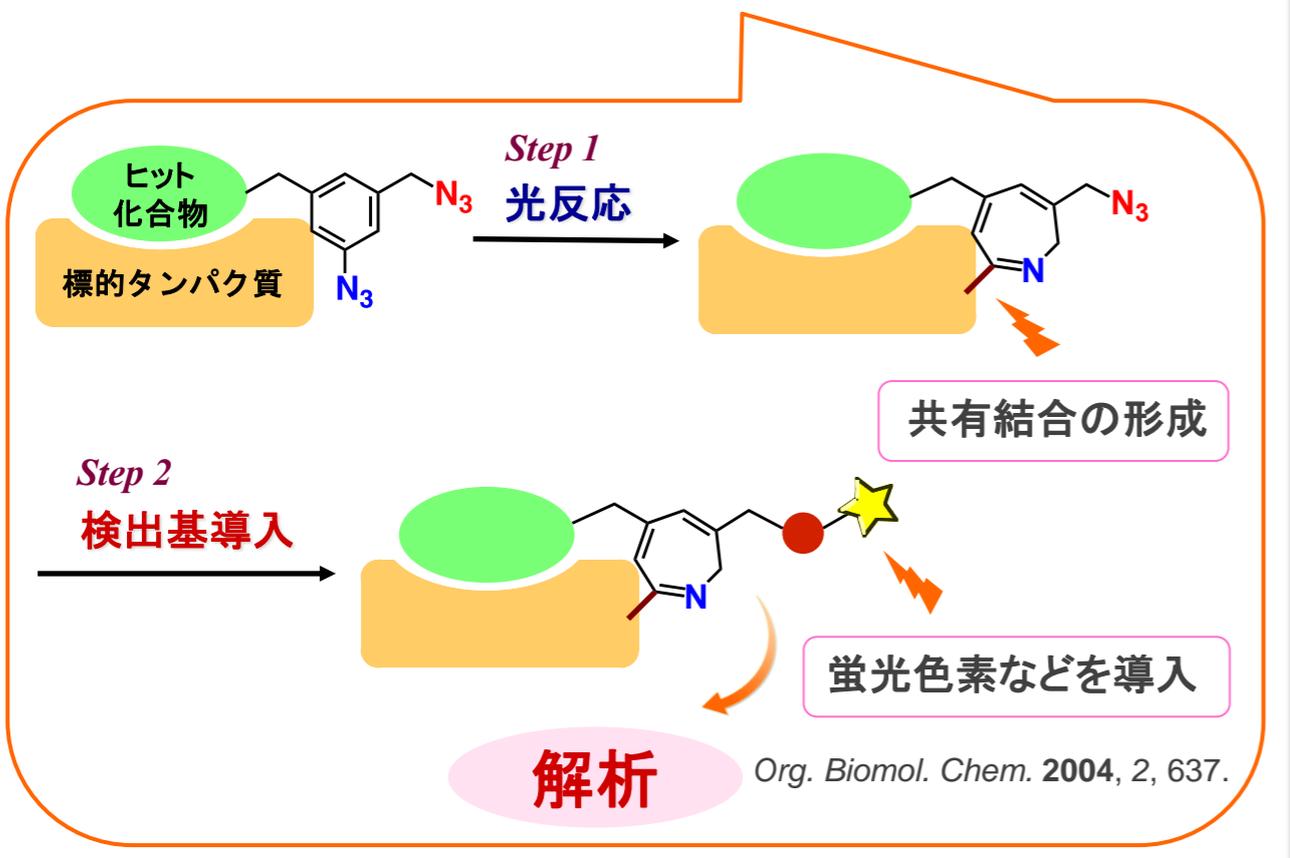
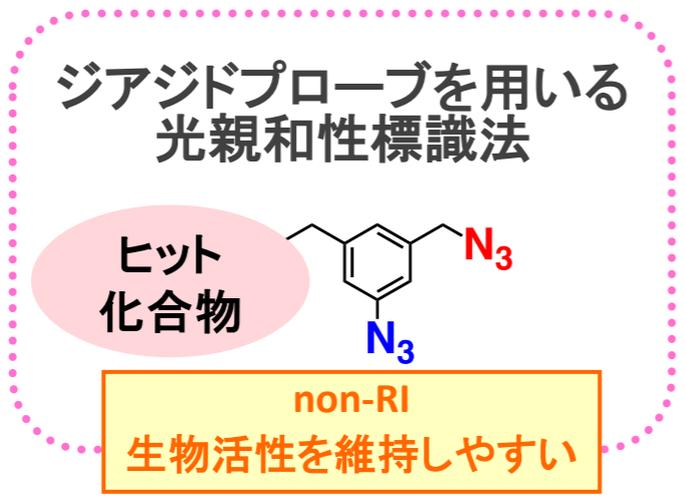
[名前] 横島 聡

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

ヒット化合物の標的分子同定技術

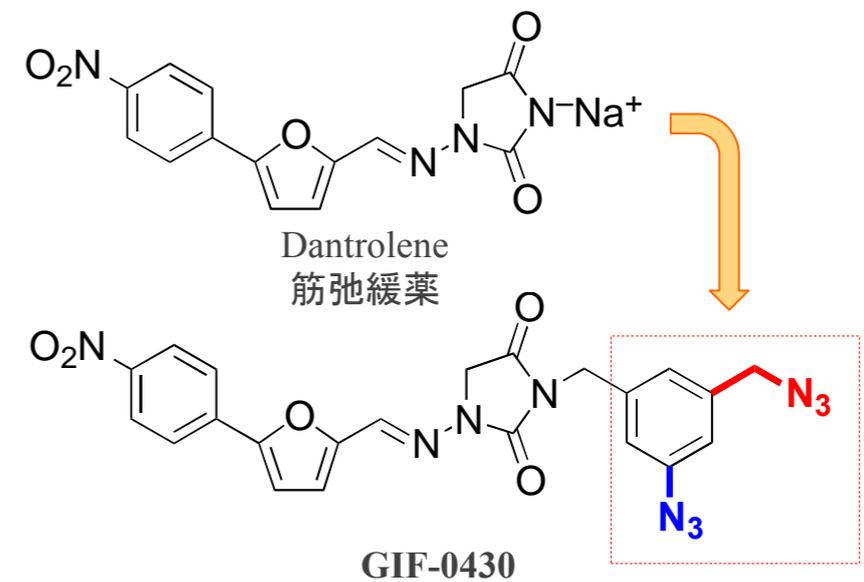
[技術の概要]

- ・ 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)

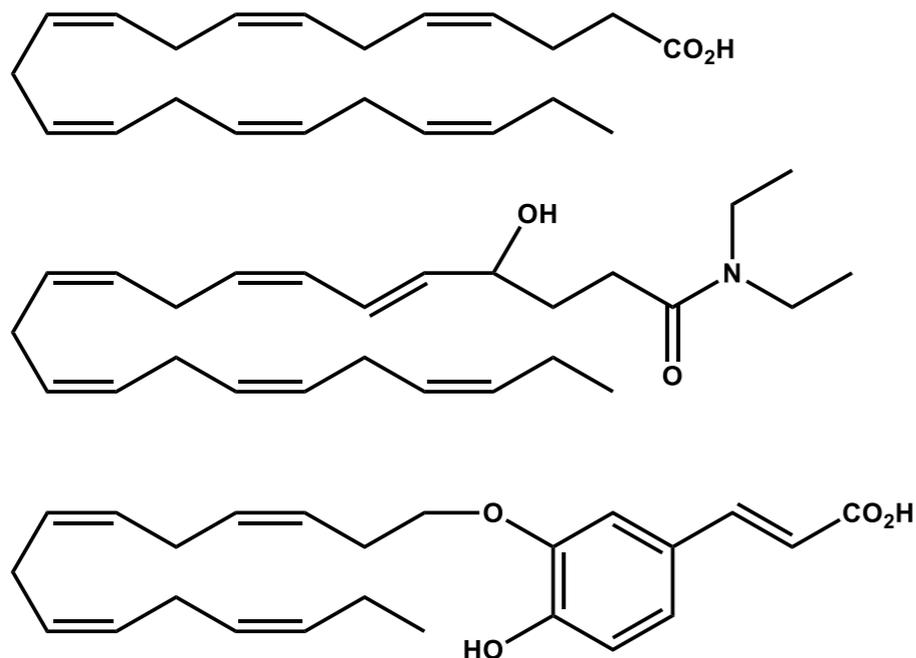
[技術の概要]

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。

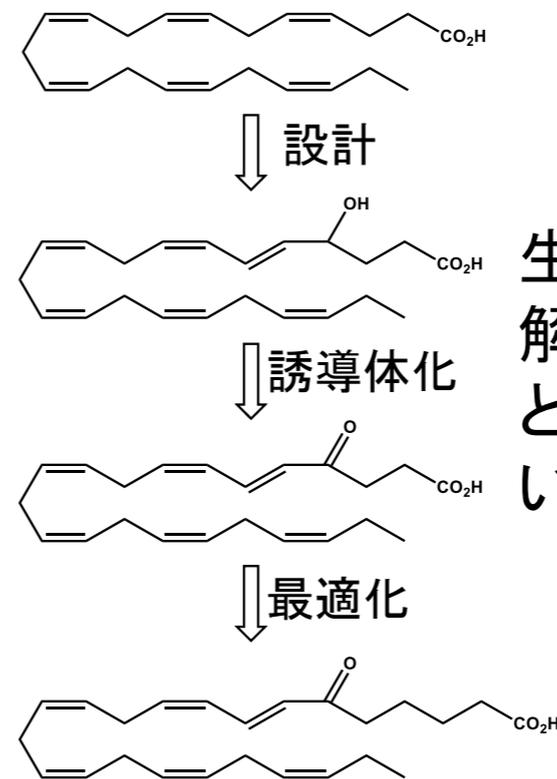
生物活性評価の目的で提供可能な脂肪酸誘導体は100種類以上あります。

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]



生物活性試験や結晶構造解析で得られたデータをもとに誘導体化と最適化を行いました。

連絡先

[所属] 昭和薬科大学

[名前] 山本恵子

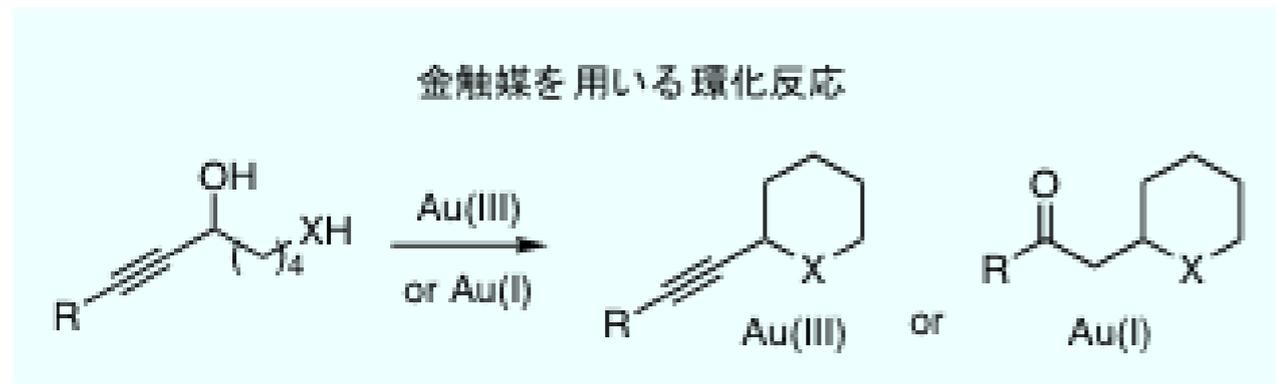
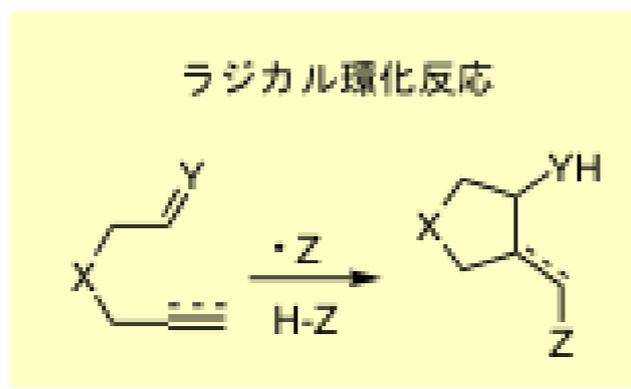
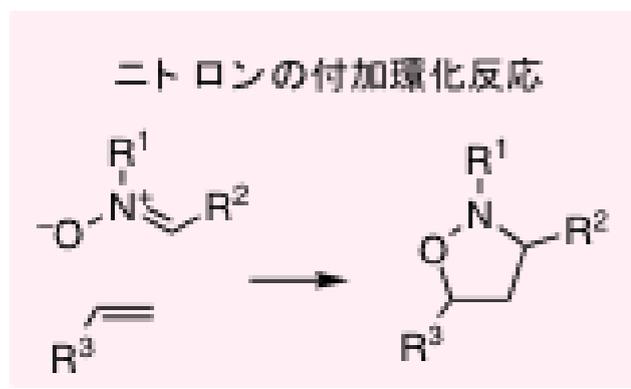
[E-mail] yamamoto@ac.shoyaku.ac.jp

多彩な環化反応

[技術の概要]

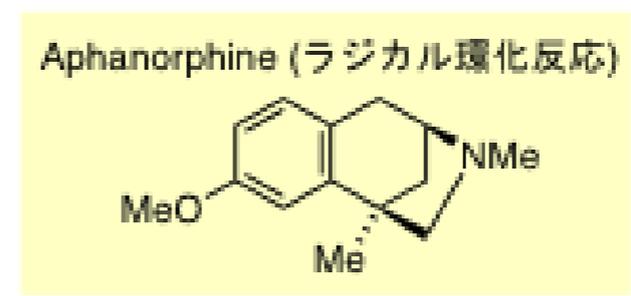
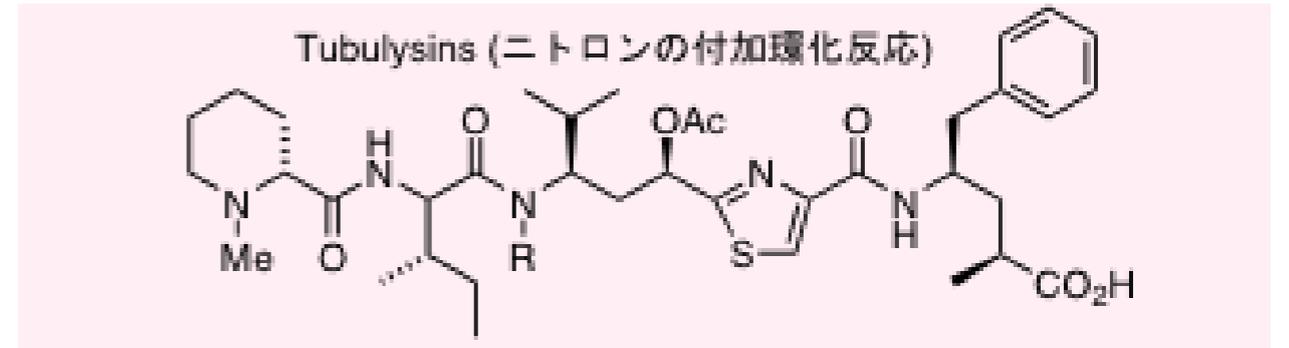
- ・ニトロンやニトリルオキシドの付加環化反応
- ・ラジカル環化反応
- ・金触媒を用いる環化反応

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。



[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。



連絡先

[所属] 昭和薬科大学

[名前] 田村 修

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

