

多様なモダリティを活用した 創薬研究

国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部

横浜市立大学大学院 生命医科学研究科 創薬有機化学研究室

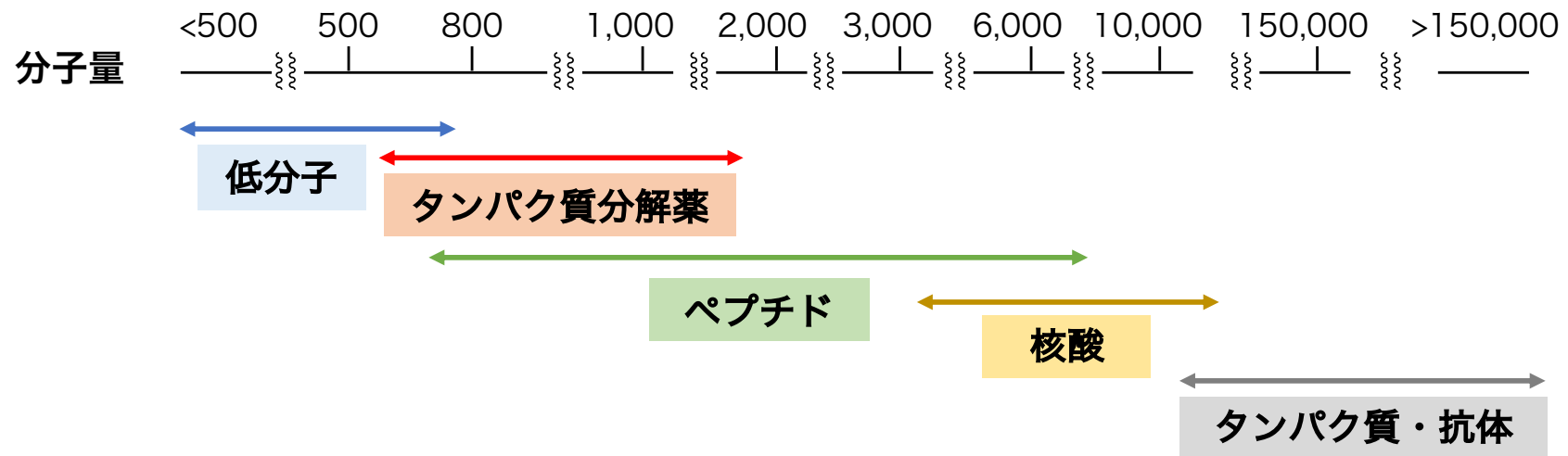
岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 生物有機化学研究室

出水 庸介

contact : demizu@nihs.go.jp

モダリティ (Modality) とは

- ・ 製薬業界におけるモダリティは「治療手段として用いられる医薬品を物質特性の観点から分類した種別」を示す用語
- ・ 他の領域で用いられるモダリティと区別するため「医薬品モダリティ」あるいは「創薬モダリティ」とも呼ばれる
- ・ 低分子医薬, 抗体医薬, 核酸医薬, ペプチド医薬等が代表的なモダリティ



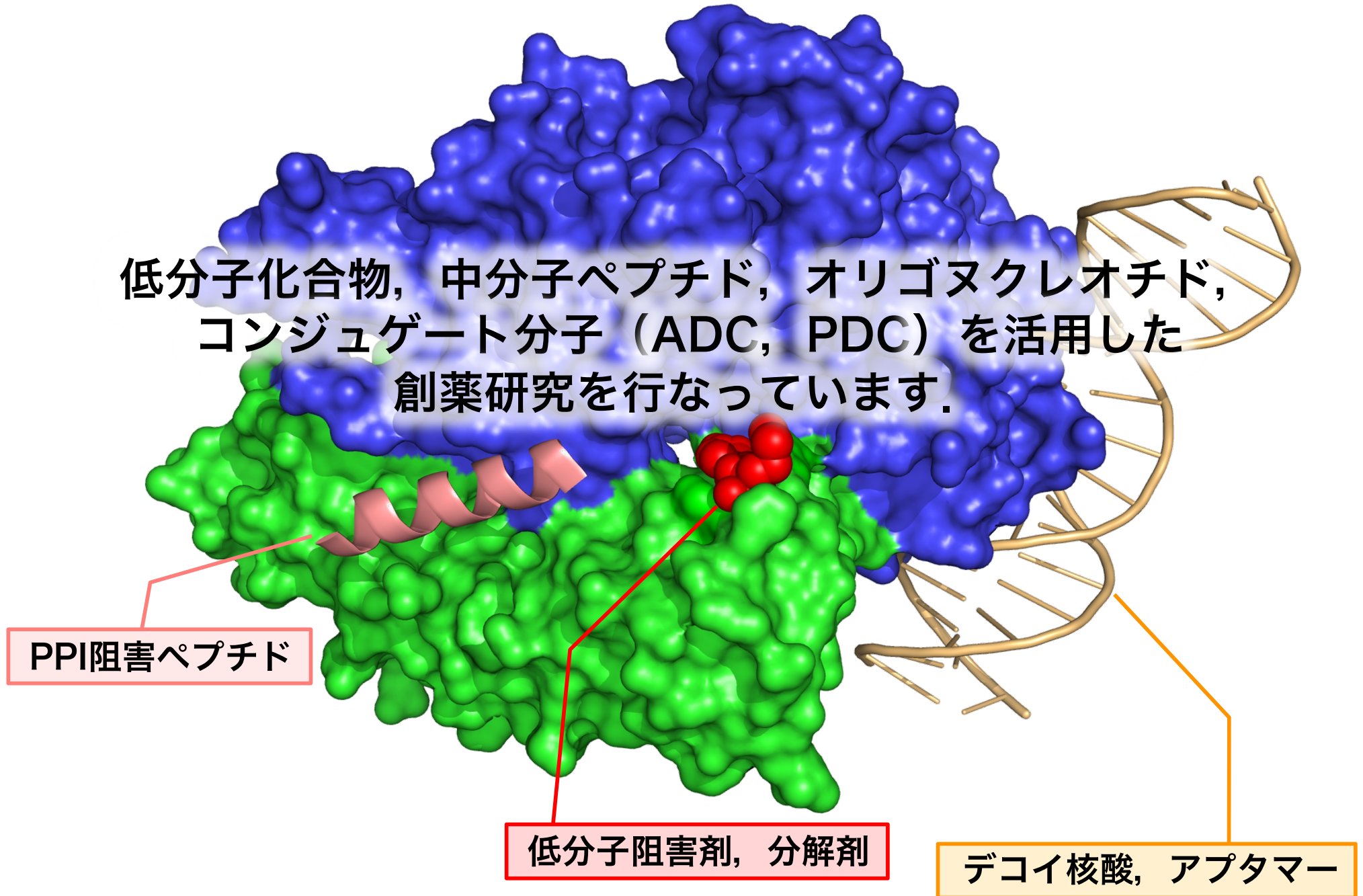
低分子・中分子創薬研究

低分子化合物，中分子ペプチド，オリゴヌクレオチド，
コンジュゲート分子（ADC，PDC）を活用した
創薬研究を行なっています。

PPI阻害ペプチド

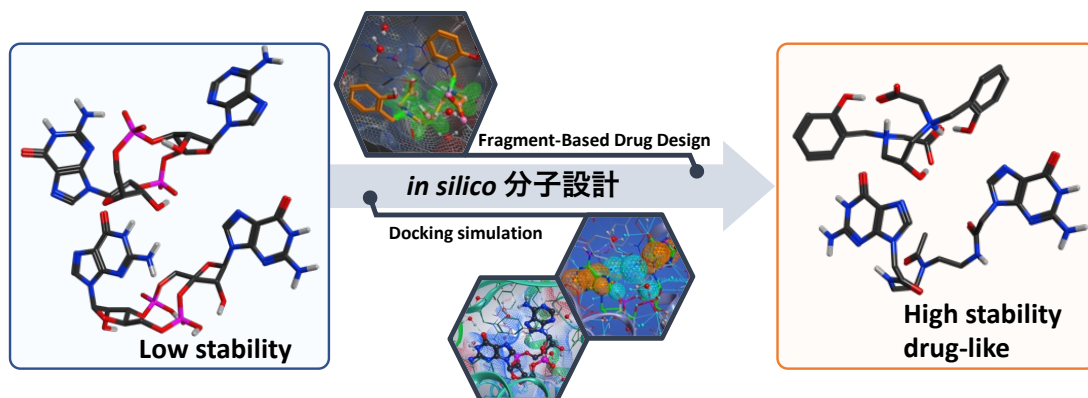
低分子阻害剤，分解剤

デコイ核酸，アプタマー

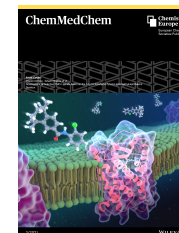


低分子創薬研究

疾病関連タンパク質を標的とした低分子創薬

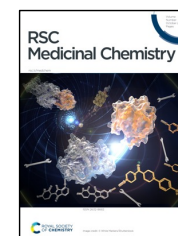
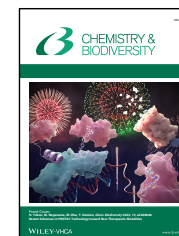
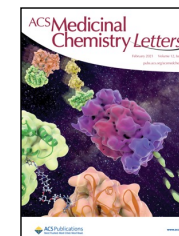
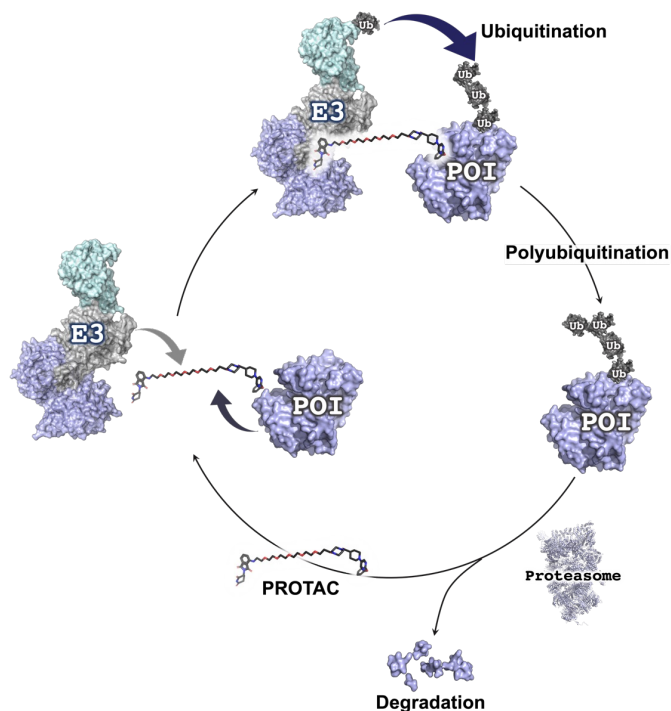


- ・ 核内受容体
- ・ STING
- ・ TGR5
- ・ PG合成酵素
- ・ SARS-Cov-2



Bioorg. Med. Chem. Lett. **2017.**
MedChemCommun **2017.**
Bioorg. Med. Chem. **2018.**
Heterocycles **2020.**
Chem. Pharm. Bull. **2020.**
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2021.**
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2021.**
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2021.**
Chem. Med. Chem. **2021.**
J. Pharmacol. Sci. **2022.**
Int. J. Mol. Sci. **2022.**

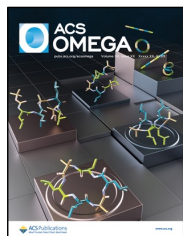
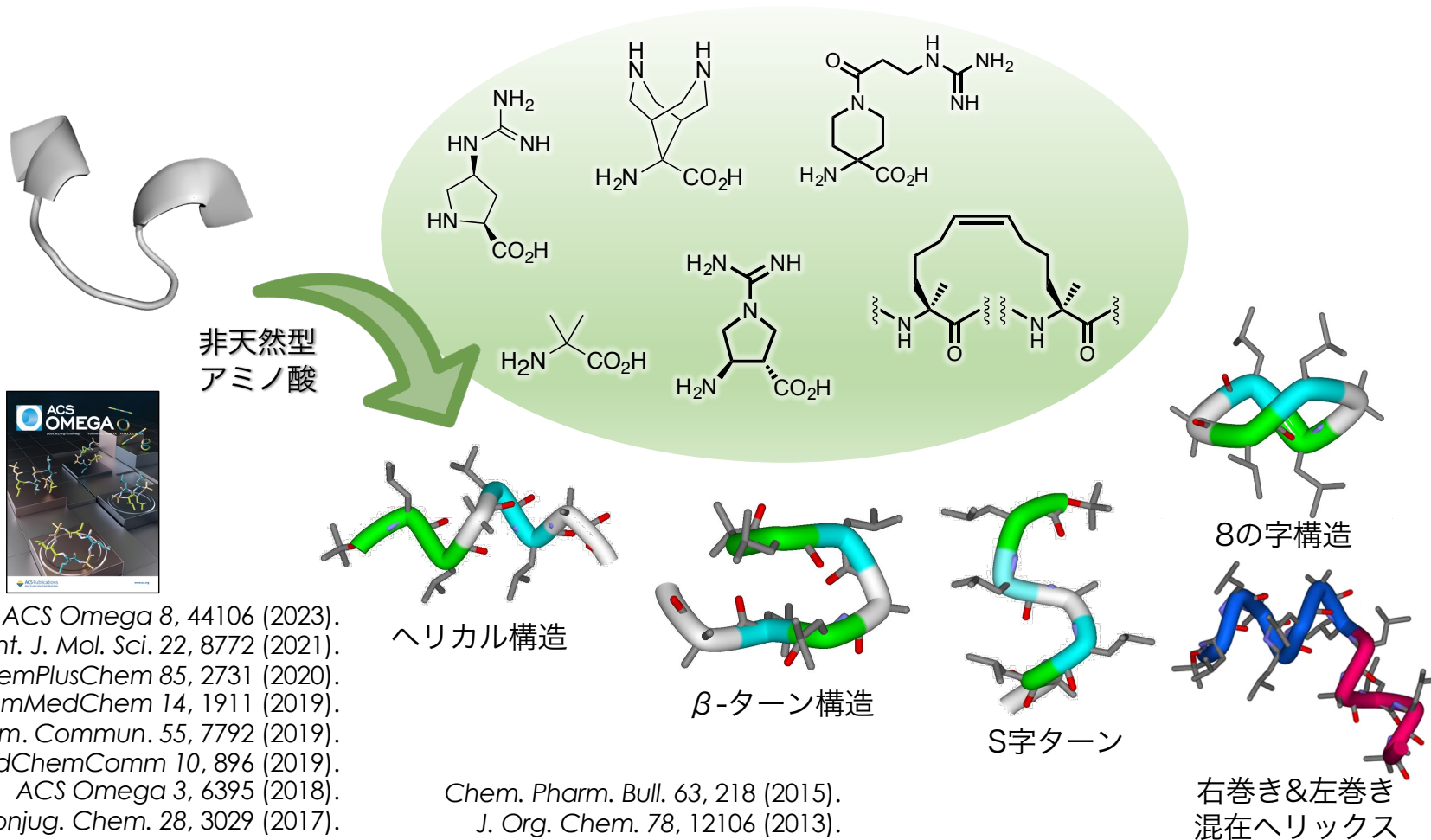
タンパク質分解誘導剤 (PROTAC/SNIPER)



- ・ FLT3
- ・ ALK fusion protein
- ・ エストロゲン受容体
- ・ BCR-ABL
- ・ LXR β
- ・ BRD4
- ・ STING
- ・ プロスタグランジンD合成酵素
- ・ Hisタグタンパク質

J. Med. Chem. **2018.**
ACS Med. Chem. Lett. **2021.**
J. Med. Chem. **2021.**
Front. Chem. **2021.**
Methods Mol. Biol. **2021.**
ChemistryOpen **2022.**
RSC Med. Chem. **2022.**
Chem. Biodivers. **2022.**
Methods Mol. Biol. **2023.**
Expert Opin. Drug Discov. **2023.**
Bioorg. Med. Chem. **2023.**
Bioorg. Med. Chem. **2023.**
Bioorg. Chem. **2024.**
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2024.**
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2024.**
Methods Mol. Biol. **2024.**
Chem. Pharm. Bull. **2024.**
ACS Med. Chem. Lett. **2025.**

中分子創薬を志向した ペプチド二次構造制御に関する研究



ACS Omega 8, 44106 (2023).
 Int. J. Mol. Sci. 22, 8772 (2021).
 ChemPlusChem 85, 2731 (2020).
 ChemMedChem 14, 1911 (2019).
 Chem. Commun. 55, 7792 (2019).
 MedChemComm 10, 896 (2019).
 ACS Omega 3, 6395 (2018).
 Bioconjug. Chem. 28, 3029 (2017).
 J. Org. Chem. 82, 10722 (2017).
 Bioorg. Med. Chem. 25, 1846 (2017).
 ChemistrySelect 1, 5805 (2016).
 Tetrahedron 39, 5864 (2016).
 Biopolymers (Pept. Sci.) 106, 757 (2016).
 Eur. J. Org. Chem. 2815 (2016).
 Eur. J. Org. Chem. 840 (2016).
 J. Org. Chem. 80, 8597 (2015).

Chem. Pharm. Bull. 63, 218 (2015).
 J. Org. Chem. 78, 12106 (2013).
 J. Org. Chem. 78, 9991 (2013).
 Eur. J. Org. Chem. 7679 (2013).
 J. Org. Chem. 77, 9361 (2012).
 J. Pept. Sci. 18, 466 (2012).
 Chem. Eur. J. 18, 2430 (2012).
 Chem. Eur. J. 17, 11107 (2011).
 Tetrahedron 67, 6155 (2011).
 J. Pept. Sci. 17, 420 (2011).

Org. Biomol. Chem. 9, 3303 (2011).
 Tetrahedron Lett. 52, 798 (2011).
 J. Org. Chem. 75, 5234 (2010).
 J. Pept. Sci. 16, 621 (2010).
 Tetrahedron 66, 2293 (2010).
 J. Pept. Sci. 16, 153 (2010).

二次構造制御を基軸とした中分子ペプチド創薬研究

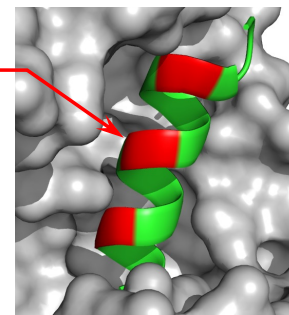
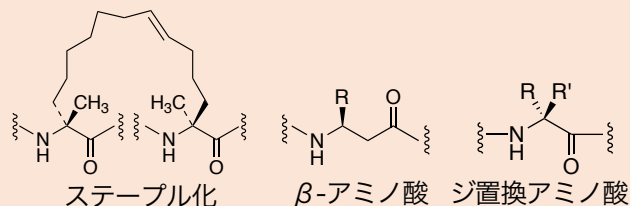
タンパク質-タンパク質相互作用 (Protein-Protein Interaction, PPI) 阻害ペプチド



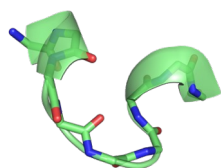
RSC Med. Chem. 16, 984 (2025).
 Expert Opin. Drug Discov. 19, 699 (2024).
 Bioorg. Med. Chem. 84, 117264 (2023).
 ACS Omega 7, 46573 (2022).
 Bioorg. Med. Chem. 73, 117021 (2022).
 Processes 10, 924 (2022).
 Int. J. Mol. Sci. 22, 8772 (2021).
 Bioorg. Med. Chem. 28, 115595 (2020).

ヘリックス構造を安定化できる非天然型アミノ酸の導入

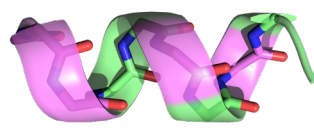
- 合理的設計が可能
- 非天然型アミノ酸を含有
- ヘリックス構造の安定化
- 標的蛋白質への高親和性
- 酵素分解耐性獲得



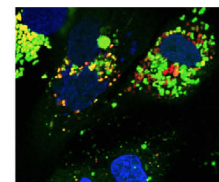
DDSキャリアペプチド



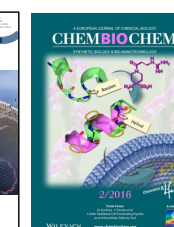
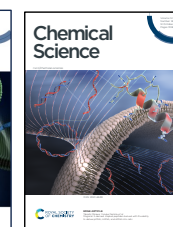
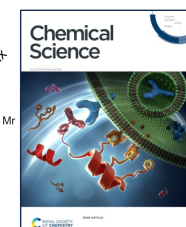
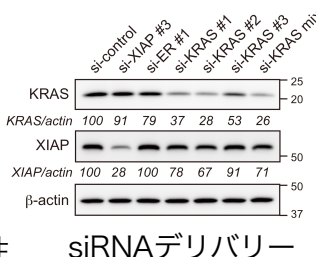
非天然型
アミノ酸



二次構造を制御した
細胞膜透過ペプチド

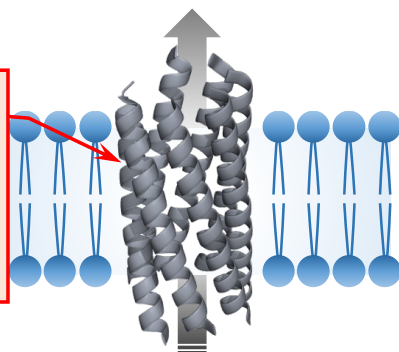
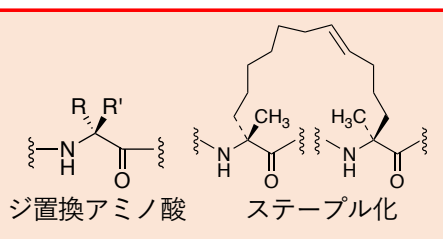


高い細胞膜透過性



Chem. Sci. 15, 18789-18795 (2024).
 Bioorg. Med. Chem. 111, 117871 (2024).
 Chem. Sci. 14, 10403 (2023).
 Int. J. Mol. Sci. 24, 11768 (2023).
 Bioorg. Med. Chem. 72, 116997 (2022).
 Chem. Rec. 20, 912 (2020).
 Chem. Commun. 55, 7792 (2019).

広い抗菌スペクトルを持つ両親媒性ペプチド

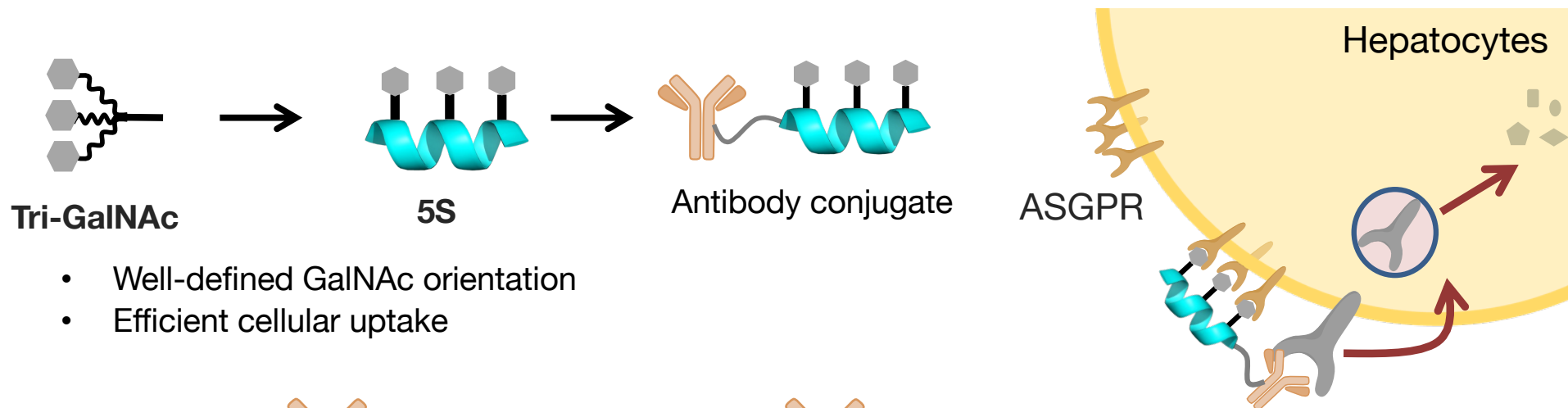


- グラム陽性, 陰性, 薬剤耐性菌
に対する有効性
- 低い溶血性, 細胞毒性
- 酵素分解耐性

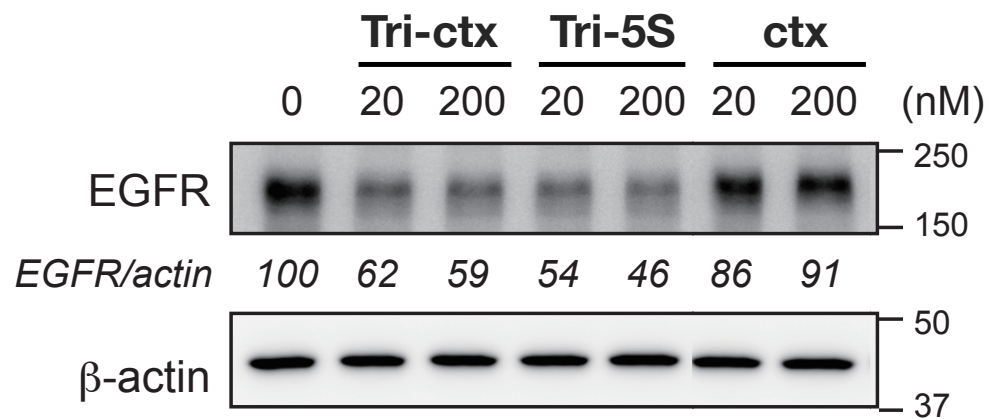
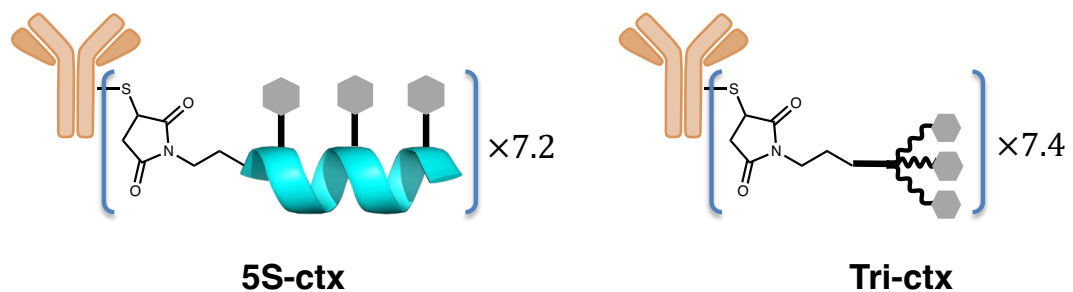


Chem. Pharm. Bull. 72, 149 (2024).
 ACS Biomater. Sci. Eng. 9, 4654 (2023).
 Antibiotics 12, 1326 (2023).
 Antibiotics 12, 19 (2023).
 J. Pept. Sci. e3360 (2021).
 Molecules 26, 444 (2021).
 ChemMedChem 16, 1226 (2021).
 ChemPlusChem 85, 2731 (2020).

ペプチド型LYTACの開発



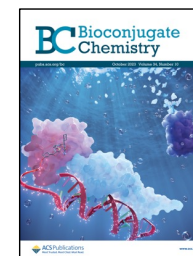
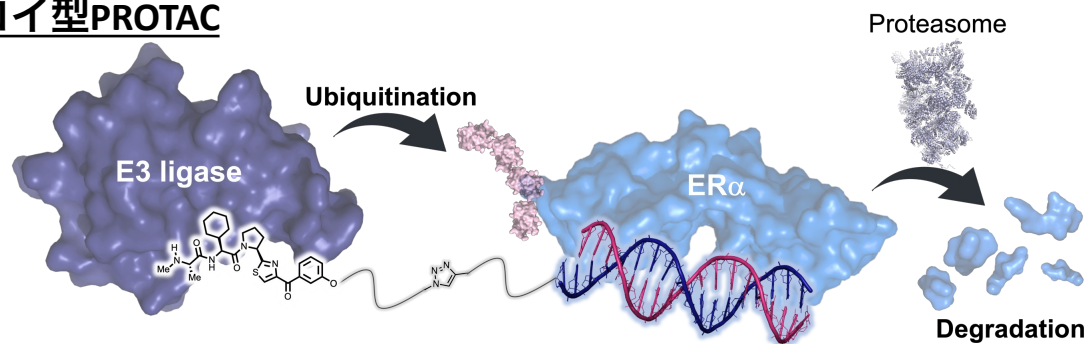
- Well-defined GalNAc orientation
- Efficient cellular uptake



核酸創薬研究

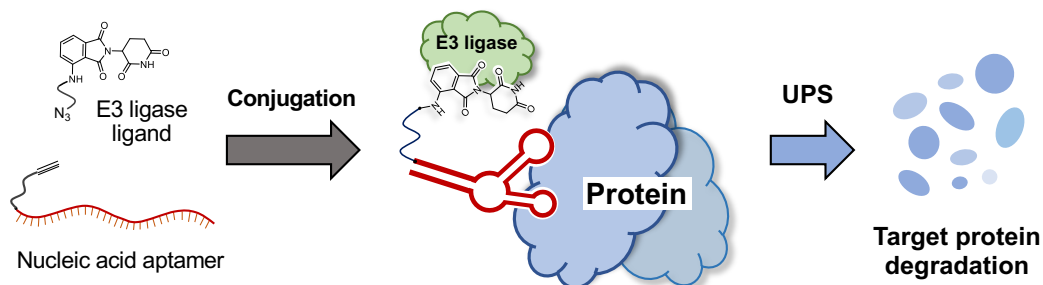
➤ オリゴヌクレオチドをリガンドとして利用したPROTAC開発

デコイ型PROTAC



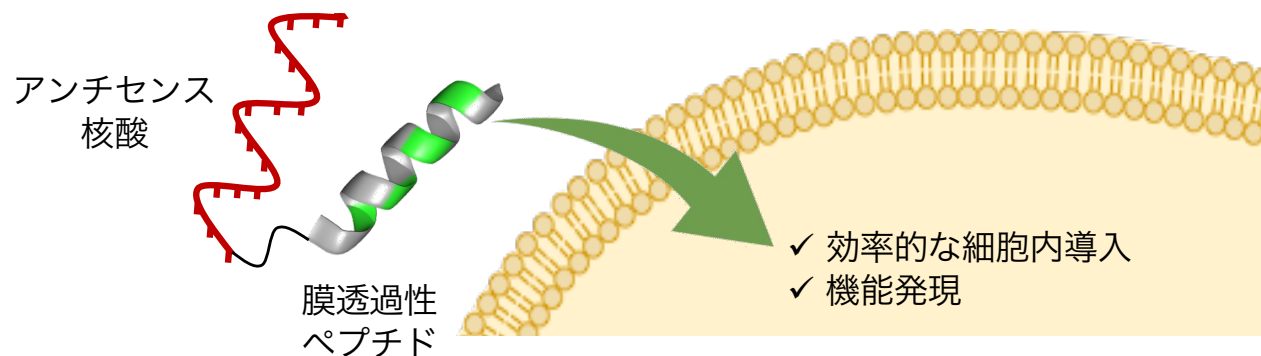
RSC Med. Chem. 15, 3695-3703 (2024).
Bioconjug. Chem. 34, 1780 (2023).
ACS Med. Chem. Lett. 13, 134 (2022).

アプタマー型PROTAC



ACS Med. Chem. Lett. 14, 827 (2023).

➤ マルチモダリティ創薬 (核酸-ペプチドコンジュゲート)



Bioconjug. Chem. 38, 1311 (2022).

横浜市立大学大学院 生命医科学研究科 創薬有機化学研究室
岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 生物有機化学研究室

(低分子, ペプチド, 核酸, コンジュゲート分子)

習得できるスキル

- **合成** 低分子・ペプチド・核酸・コンジュゲート分子の合成, 自動合成・精製装置, コンピュータによる分子設計
- **分析** HPLC, MS, NMR, 各種分光器, ITC, FACS等
- **評価** 細胞培養, 菌培養, 遺伝子クローニング, タンパク質の発現・精製, タンパク質・細胞を使った化合物評価

