

再生医療を支援する生物応答調節剤の創製研究

Design and Development of Biological Response Modifiers

橋本 祐一 (Hashimoto, Yuichi)

東京大学・分子細胞生物学研究所・教授



研究の概要

がんや糖尿病などの現代的な難病を、生理的な再生が失敗した状態と捉え、その正常化を作用機作とする医薬として、生物応答調節剤を提案した。本研究では、(1)生物応答調節剤(核内受容体リガンド、サリドマイド関連化合物など)の創製手法を確立して各種の活性化化合物を創製し、(2)それらの生物作用を解析する技術(蛍光プローブ)を開発し、(3)医薬ならびに医薬リード/シーズの創製を行った。

生物有機化学/薬学・医薬分子機能学/医薬分子設計・医薬品化学/核内受容体・サリドマイド・リガンド・阻害剤・可視化プローブ

1. 研究開始当初の背景・動機

多くの先進諸国が直面している疾病構造の変化を、選択毒性に基づく医薬創製の結果として惹起された社会現象である、と考え、これに対応するためには新たな創薬姿勢の確立が必要である、と考えた。

特に、がんや糖尿病などの現代的難病を、各種の細胞が共同して行う、増殖・分化・アポトーシスを3大メカニズムとする生理的な再生が失敗した状態、と捉え、その正常化を促す生物応答調節剤の創製研究を提案するに至った。

2. 研究の目的

前項で定義した生物応答調節剤について、(1)その創製手法を確立し、(2)その手法を用いて特徴ある医薬リードないしシーズを創製すること、を主たる目的に設定した。

3. 研究の方法

本研究は最終的に8名の研究者(橋本・浦野・遠藤・影近・袖岡・棚谷・長澤・宮地)から成るチームとして遂行した。

各々の研究者がもつ固有のノウハウとコンセプトを、互いに伝授し共有することによって、効率的に各種の生物応答調節剤を創製しようとした。

中心となる作業は、通常有機合成と生物活性評価である。

本研究期間内に扱う生物応答調節剤としては、核内受容体リガンドおよびそれに関連するリン酸化制御剤・サリドマイド関連化合物・タンパク質相互作用制御剤を主たる対象とした。

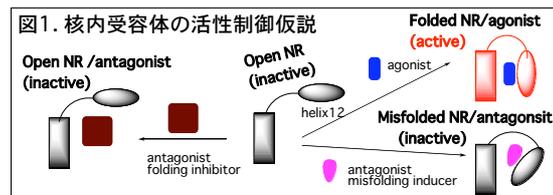
4. 研究の主な成果

●医薬の上市と臨床第Ⅲ相試験の開始

化合物の創製自体は、本研究の開始前にさかのぼるが、本研究期間内に影近・橋本らの合成レチノイドAm80を白血病治療薬タミバロテンとして市場に出すことが出来た(2005)。同じく、合成レチノイドTAC-101を肝臓がんを対象に臨床第3相試験に導入することが出来た。

●ドラマタイプ創薬手法の発信

核内受容体の部分コンフォメーション変化を基盤とする活性制御仮説を構築した。



本仮説を、核内受容体アンタゴニストの一般創製法へと展開した。本手法は、薬物受容体そのものではなく、その動的な状態を標的とするので、ドラマタイプ創薬と呼んで発信するに至っている。

本手法に基づいて創製に成功した核内受容体アンタゴニストの代表例を表1に示す。

表1. ドラマタイプ創薬手法による核内受容体アンタゴニスト創製の例

研究者	対象	応用・特記事項
長澤・棚谷・橋本	VDR	バジェット病 世界初の含窒素ビタミンDアンタゴニスト
棚谷・橋本	AR	変異により耐性を獲得した前立腺がん細胞にも有効(前臨床動物実験に導入)
宮地・橋本	FXR	高脂血症、高い活性(現時点で世界最強) 前臨床試験(動物実験)に導入
影近	RXR	糖尿病

●マルチ創薬テンプレート手法の発信

サリドマイドの有効性の分子基盤解析と構造展開研究を通じ、サリドマイドの新たな活性を見出すとともに、本薬をマルチ創薬テンプレートとして活用する活性分子創製手法を提案するに至った(橋本)。同手法は、ジフェニルペンタン骨格をユニバーサルテンプレートとする核内受容体ならびに生理活性ステロイド標的分子リガンドの創製手法へと演繹できた(橋本・長澤・棚谷)。

上記のコンセプトを各研究者との間で共有することにより、関連の手法として、カルボランを疎水性ファルマコフォアとする活性分子創製手法(遠藤)、フォーカストライブラリに基づくリン酸化・脱リン酸化酵素修飾剤創製法(袖岡)などを提案している。これらの手法に基づいて創製した活性化合物の代表例を表2に示す。

表2. マルチ創薬テンプレート手法ならびに類縁手法による活性化合物創製の例

研究者	活性化合物
橋本	COX阻害剤、NOS阻害剤、血管新生阻害剤(前臨床動物実験)、細胞分誘導促進剤、がん細胞浸潤阻害剤、グルコシダーゼ阻害剤、カルバイン阻害剤、他
宮地・橋本	HDAC阻害剤、チュプリン重合阻害剤、他
橋本・長澤 宮地・棚谷	VDR/ARデュアルリガンド、FXRリガンド、PPARリガンド、ビタミンDプロドラッグ、PRアンタゴニスト
遠藤・橋本 宮地	カルボラン型ARリガンド、カルボラン型PPARリガンド、TNF- α 生産調節剤
遠藤・影近	カルボラン型レチノイド、カルボラン型ERリガンド
袖岡・橋本	PKC活性修飾剤
袖岡	ホスファターゼ阻害剤、ヘパラーゼ阻害剤、細胞死抑制剤、Cdc25阻害剤、他

●生きている状態を解析するためのプローブ創製

本研究課題の基礎的な側面として、生物応答調節剤の応用基盤となる生存動的状態の解析技術の開発研究を展開した。主たる作業は蛍光可視化プローブの創製であり、基盤となるコンセプトとノウハウ(浦野)を共有して各種プローブの開発を行った。代表例および開発進行中の化合物例を表3に示す。

表3. 蛍光可視化プローブの例

研究者	標的・化合物名・特記事項
橋本	ヒューロマイシン感受性アミノペプチダーゼ・DAMPAQ-22、ANTAQ・試薬として市販化準備中
浦野	活性酸素・HPF、APF・試薬として市販 蛍光発色団・TokyoGreen・Nature Methodで紹介
宮地・浦野	PPAR・未定・最適化が進行中
橋本・浦野	アポトーシス阻害蛋白・未定・最適化が進行中

5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

本研究課題は、大学における科学活動としての医薬化学研究と位置づけており、その主眼はコンセプトと手法の発信にある。その有用性を証明する効果的なインパクトは得られた成果の医薬としての上市と医薬リード化合物群の質・量・多様性であると考えている。

少なくとも期間内に1剤を上市し、さらに1剤をグローバルに臨床第Ⅲ相試験に導入し、国内外に一定のインパクトを与えることが出来たと考えている。

さらに、各研究者は、期間内に表4に示す学術に関する賞を受け、一定の評価が得られたと考えている。

表4. 受賞

研究者	賞名(受賞年)・内容
橋本・影近	日本薬学会創薬科学賞(2006)・レチノイドの医薬品化と医薬化学
長澤	日本薬学会奨励賞(2005)・機能性化合物設計
棚谷	日本薬学会奨励賞(2006)・核内受容体リガンドの創製
袖岡	日本化学会学術賞(2004)・化合物の創製手法
浦野	日本薬学会奨励賞(2004)・文部省若手研究者賞(2006)・Invitrogen-Natureバイオテクノロジー賞(2006)・蛍光プローブ創製法

6. 主な発表論文

(研究代表者は太字、研究分担者には下線)

Y. Hashimoto, H. Miyachi: Nuclear receptor antagonists designed based on the helix-folding inhibition hypothesis. *Bioorg. Med. Chem.*, 13: 5080-5093 (2005).

S. Fujii, T. Goto, K. Ohta, **Y. Hashimoto**, T. Suzuki, S. Ohta, **Y. Endo:** Potent androgen antagonists based on carborane as a hydrophobic core structure. *J. Med. Chem.*, 48: 4654-4662 (2005).

Y. Urano, M. Kamiya, K. Kanda, T. Ueno, K. Hirose, T. Nagano: Evolution of fluorescein as a platform for finely tunable fluorescence probes. *J. Am. Chem. Soc.*, 127: 4888-4894 (2005).

Y. Hashimoto, A. Tanatani, K. Nagasawa, H. Miyachi: Thalidomide as a multi-target drug and its application as a template for drug design. *Drugs Future*, 29: 383-391 (2004).

M. Iwata, A. Hirakiyama, Y. Eshima, **H. Kagechika, C. Kato, S.-Y. Song:** Retinoic acid imprinting gut-homing specificity on T cells. *Immunity*, 21 (4): 527-538 (2004).

K. Ohta, T. Iijima, E. Kawachi, **H. Kagechika, Y. Endo:** Novel retinoid X receptor (RXR) antagonists having a dicarba-closo-dodecaborane as a hydrophobic moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (23): 5913-5918 (2004).

Y. Baba, N. Hirukawa, N. Tanohira, M. Sodeoka: Structure-based design of highly selective catalytic site-directed inhibitor of ser/thr protein phosphatase 2B (calcineurin). *J. Am. Chem. Soc.*, 125: 9740-9749 (2003).

ホームページ等

<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/chem/index.html>

(橋本研究室)

<http://www.tmd.ac.jp/mri/omc/index1.html> (影近研究室)

<http://www.riken.go.jp/r-world/research/lab/wako/organic/index.html> (袖岡研究室)

<http://www.tohoku-pharm.ac.jp/homepages/yakka1/index.html> (遠藤研究室)