

**創薬基盤推進研究事業 研究開発課題**  
**中間評価報告書**

研究開発課題名	次世代創薬シーズライブラリー構築プロジェクト
代表機関名	株式会社 PRISM BioLab
研究開発代表者名	廣瀬洋一郎
全研究開発期間	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度予定

1. 研究開発成果

タンパク質間相互作用 (PPI) は、創薬ターゲットとしてその重要性がますます高くなってきており、多くの製薬会社、研究機関がその阻害剤の開発に取り組んでいる。特に細胞内の PPI は多くの疾患に関与していることが知られており、その研究事例も多い。しかし、PPI の大きな相互作用面を、分子量 1000 以下の化合物で阻害することは難しく、その方法論の確立が望まれてきた。そうした中、我々は、通常は構造を持たないタンパク質の天然変性領域が一時的に構造を持って PPI に関与する現象に着目し、そのような一時的な構造を模倣した化合物により、細胞内の PPI が制御できることを見出した。

本プロジェクトでは、ペプチドの立体構造として、 $\alpha$ ヘリックスを模倣した化合物のライブラリー構築を行っている。開始に先立って行った、パイロットライブラリーの合成および評価において、種々の評価系でヒットが取れたため、そのライブラリーを拡張すべく、3,000 化合物を 1 セットとして 4 セットの拡張ライブラリーの設計、合成を進めている。さらに、立体構造のわずかの違いが活性に大きな影響を及ぼすことから、これまでも多種多様な  $\alpha$ ヘリックス模倣骨格の合成を達成してきた。今回はさらに骨格の多様性を追及すべく、横浜薬科大学、東京工業大学、東京農工大学の先生方と連携して研究を進めており、最終年度にはこちらのライブラリー化も予定している。

H27 年度は、パイロットライブラリーの実績を元に拡張ライブラリー1 を設計、合成した。側鎖に SAR を推測にするに十分な多様性と密度を持たせた  $\alpha$ ヘリックス模倣化合物ライブラリーを構築した。また、それと並行して、新規骨格の可能性を議論し、コンピューターによる重ね合わせや、物性予測により、合成法の調査により、骨格の選定を行った。

H28 年度は拡張ライブラリー2 として、パイロットライブラリーや、H27 年度のライブラリーではカバーできない置換基を導入した  $\alpha$ ヘリックス模倣化合物ライブラリーの構築を行った。これまでの社内での化合物評価、および、論文等の情報から、これら拡張ライブラリーで我々が想定した PPI の大半をカバーできると考えている。一方、新規骨格の合成検討を行い、複数の新規  $\alpha$ ヘリックス模倣化合物を取得することができた。さらに、大量合成法の検討を行うなど、ライブラリー化に向けた準備も進めた。

H29 年度は拡張ライブラリー3 として、最近その重要性が明らかになってきた新しいモチーフに焦点を当てて、ライブラリーを設計、合成を行っている。置換基の種類が従来と異なるため、

合成は容易ではないが、検討を重ね、合成法を確立、ライブラリー化に向けて中間体の合成を進めている。

H29年度には、我々が従来ターゲットとしてきたPPIよりも大きな相互作用部位を有するPPIの阻害を狙った化合物の合成を予定している。

さらにH30年度には新規骨格を有する化合物をライブラリー化し、低分子、中分によるPPI阻害化合物の可能性を広げていく予定である。

このように、本研究を通して、PPIを阻害する化合物ライブラリーの構築を進めており、これらの化合物が、今後、PPI関連の様々な研究の発展に貢献できるものと自負している。

## 2. 総合評価

- ・優れている

### 【評価コメント】

計画は順調に進捗している。新規骨格を取り入れたライブラリーも検討されていることは評価される。ライブラリーがヒットする可能性を高める指標があれば望ましい。

以上