

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：次世代ヘリックス模倣ライブラリーの構築
2. 研究開発代表者： 小路 弘行（株式会社 PRISM BioLab）
3. 研究開発の成果

株式会社 PRISM BioLab のペプチド模倣技術は、多くの製薬会社が過去精力的に挑戦したにも関わらず実現できていない細胞内タンパク質-タンパク質相互作用（PPI）を制御できる技術である。本技術を用いて広範囲な PPI を標的に出来る、中分子次世代ヘリックス模倣化合物ライブラリーの構築と、新たな化合物設計に基づいた新規テンプレートの開発、さらには本新規テンプレートを用いた新世代ライブラリーの構築につなげることを目標として研究開発を推進した。

本年度は、次世代ヘリックス模倣ライブラリー合成として、3,000 化合物の合成検討及びバリデーションを行い、合成を実施した。また、新規テンプレートの開発では大学の協力を得ることで、新たな化合物設計を行い、テンプレートの合成に着手した。

3,000 化合物の合成検討及びバリデーションでは、3,000 化合物の合成が可能となるライブラリー合成方法の確立を目標に検討を行った。これまでに合成実績の無い官能基の組み合わせによる化合物合成を検討し、合成法を確立した。最終的にライブラリー合成に必要な、合成中間体 A、B の 2 種を合成した。また、これまでに合成実績の無い官能基の組み合わせについては、取得した中間体を用いて、環状構造形成反応条件の最適化を行った。一部官能基の組み合わせにおいて副反応が観察されたため、中間体の縮合反応条件等を検討した。最終的に 3,000 化合物を合成できる合成法として確立した。

3,000 化合物の合成では、合成上の問題の発見、把握と技術移管を迅速に実施した。副反応などの問題点について、社内での合成検討を実施し、化合物合成が遅滞なく進捗するようにした。合成した中間体 A 及び B の組み合わせで化合物の合成を行い、最終的に目標通り 3,000 化合物以上の合成を終了した。

新規テンプレート開発では、複数の新規テンプレートを考案し、コンピュータを用いて α -ヘリックスとの重なりを評価し、絞り込みを行うことで、4 つの新規テンプレートについて合成検討を開始した。本年度は 4 テンプレートの内、2 つについて、合成ルート立案、重要中間化合物である環状化合物の合成に成功した。また、新規反応による合成法を基軸に新規テンプレートを 1 つ設計し、15 化合物の合成を完了した。さらに、残り 1 つのテンプレートでは複数の構築ブロックを集積化して、テンプレートの部分構造の合成に成功した。その後テンプレートとして設計した骨格の構築を行った。