

## I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業  
(英語) Project Promoting Support for Drug Discovery “The iD3 Booster”

実験調査課題名： (日本語) トランスポータータンパク質を標的とした自己免疫疾患治療薬の探索  
(英語) Search for therapeutic agents targeting a transporter for the treatment of autoimmune diseases

実験調査担当者 (日本語) 反町 典子  
国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所  
分子炎症制御プロジェクト プロジェクト長

所属 役職 氏名： (英語) Noriko Toyama-Sorimachi, Ph.D.  
Director, Department of Molecular Immunology and Inflammation,  
Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要

- 1) 自己免疫疾患治療標的としての標的トランスポーターの機能阻害と既存薬との差別化を行った。また、各種in vitro, in vivo 試験において化合物の機能阻害評価を実施した。
- 2) 人工脂質膜に再構成したトランスポーターを用いてシード物質等の機能阻害評価を実施した。
- 3) トランスポータータンパク質の調達のための発現初期検討を行った (一部CRO に委託)。
- 4) FBDD のための19F 含有 150 化合物を調達した。
- 5) 各種in vitro およびin vivo 試験より得られた機能阻害評価結果を統括し、化合物の絞り込みを行った。
- 6) トランスポータータンパク質の機能を阻害する可能性が考えられるペプチドおよび低分子化合物をデザイン、合成し、阻害活性を評価した。

- 1) Comparisons of the therapeutic efficacy between existing medications and a transporter inhibition were performed using murine model disease. In addition, the inhibitory activities of small compounds against the target transporter were assessed by multiple *in vitro* and *in vivo* screening assays.
- 2) The inhibitory activities of qualified-lead compounds against a transporter were evaluated using transporter protein-included liposomes.
- 3) A protocol for the preparation of transporter proteins was optimized (outsourced to CRO).
- 4) <sup>19</sup>F-containing compounds for FBDD were obtained from CRO.
- 5) Candidate compounds were selected based on the inhibitory activities detected in various *in vitro* or *in vivo* screening assays.
- 6) Peptides and small molecule compounds which possessed potent inhibitory activities were synthesized and evaluated for the inhibitory activities against a transporter.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 0 件)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. トランスポーターによる炎症制御について口頭発表、Kobayashi T, Ohshima D, Toyama-Sorimachi N. August 2016, 国外
2. トランスポーターによる炎症制御について口頭発表、Kobayashi T, Ohshima D, Toyama-Sorimachi N. June 2016, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 免疫のしくみについて、反町典子、免疫学会主催アウトリーチイベント「免疫ふしぎ未来」  
2016/8/10、国内

(4) 特許出願 該当なし

平成 28 年度 委託実験調査成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業  
(英語) Project Promoting Support for Drug Discovery “The iD3 Booster”

実験調査課題名： (日本語) トランスポータータンパク質を標的とした自己免疫疾患治療薬の探索—  
シードの結合様式調査とその展開  
(英語) Search for therapeutic agents targeting a transporter for the treatment of  
autoimmune diseases – investigation on binding-mode analysis of qualified-lead  
compounds, and development

実験調査担当者 (日本語) 国立大学法人富山大学 大学院医学薬学研究部 生体認識化学研究室  
准教授 友廣岳則

所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of  
Toyama, associate professor, Takenori Tomohiro

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要

### 和文

- ・ 阻害活性が確認された化合物に光反応基（フォトアフィニティーラベル解析用）あるいはシリル基（NMR 解析用）を導入し、各種解析プローブを作製した。
- ・ 活性化化合物を基に、クリックケミストリー（Cu 触媒アジド-アルキン環化反応）で数十種類の化合物を作製した。
- ・ 作製したフォトプローブと標的タンパク質とのインキュベーションなどラベル条件や光照射産物の後処理条件を確立した。

### 英文

- ・ Some analysis probe-compounds were prepared using active pre-lead compounds, via introducing photoactivatable group for photoaffinity labeling-based binding analysis, or silyl group for NMR-based compound screening.
- ・ Dozens of derivatives were prepared by Click Chemistry (Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition) using compounds showing inhibition of SLC15A4 activity.
- ・ The reaction condition of probe-compounds and target protein, analytical condition and sample treatment before/after photolysis have been established.

## III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌      ０件、国際誌      ０件）

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
なし

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

（４）特許出願  
なし

平成 28 年度 委託実験調査成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業  
(英語) Project Promoting Support for Drug Discovery “The iD3 Booster”

実験調査課題名： (日本語) トランスポータータンパク質を標的とした自己免疫疾患治療薬の探索  
(英語) Search for therapeutic agents targeting a transporter for the treatment of autoimmune diseases

実験調査担当者 (日本語) 横浜市立大学大学院生命医科学研究科 教授 高橋 栄夫  
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medical Life Science, Yokohama City  
University, Professor, TAKAHASHI Hideo

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要

### 和文

- ・ ヒト膜タンパク質（SLC15A4）の阻害化合物探索を目的とする創薬研究の推進のための、NMR を活用した相互作用評価系の構築検討

### 英文

- ・ To promote a drug-discovery-research for exploring inhibitory compounds targeting a human-membrane protein (SLC15A4), we developed and examined the system for evaluating the drug-membrane protein interaction using NMR.

## III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌          件、国際誌          件）  
該当なし
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
該当なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし
- (4) 特許出願  
該当なし

平成28年度 委託実験調査成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業

(英語) Project Promoting Support for Drug Discovery “The iD3 Booster”

実験調査課題名： (日本語) トランスポータータンパク質を標的とした自己免疫疾患治療薬の探索  
ーシードの結合様式調査とその展開

(英語) Search for therapeutic agents targeting a transporter for the treatment of autoimmune diseases – investigation on binding-mode analysis of qualified-lead compounds, and development

実験調査担当者 (日本語) 創薬機構 機構長 一條 秀憲

所属 役職 氏名： (英語) Drug discovery initiative, The university of TOKYO, director, Hidenori Ichijo

施 期 間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担実験 (日本語) トランスポータータンパク質を標的とした自己免疫疾患治療薬の探索

調査課題名： (英語) The exploration of the drug for the treatment of the autoimmune disease, targeting transporter protein.

実験調査分担者 (日本語) 創薬機構 構造展開ユニット 特任教授 宮地 弘幸

所属 役職 氏名： (英語) Drug discovery initiative Lead exploration unit, The university of TOKYO, professor, Hiroyuki Miyachi

## II. 成果の概要

### 和文

- ・リード候補化合物 (Pre-lead compound) の獲得を目標に、ヒット化合物である化合物 BB、フラグメント化合物等の構造情報、文献情報を基に、化合物設計と合成研究を開始した。
- ・約 11 ヶ月の研究期間で、300 検体以上のデザイン化合物を評価グループに提供し、1 次評価系で化合物 BB と同等の *in vitro* 活性を示す 4 種の母核候補化合物群を見出した。
- ・上記の母核候補化合物群から選抜した複数の化合物は、IFN- $\alpha$  産生阻害試験において、高用量ではあるが炎症応答の抑制効果が観察された。以上より、4 種の母核候補化合物群はリード化合物 (Qualified-lead compound) の資質を精査していく価値を有する化合物群であることが明らかになった。

### 英文

- ・ To obtain the lead candidates (Pre-lead compounds), we started compound design and synthesis based on the structural information, from compound BB, hit fragments in FBDD, and the published data.
- ・ For about 11 months' research, we submitted more than 300 appropriate compounds to NCGM research group, which were designed, prepared, and chosen from compound libraries. Consequently, we have found four different active templates which indicated comparable potency with compound BB in our first *in vitro* assay system.
- ・ The representative compounds selected from the chemical templates showed inhibitory activity in our second screening system, the inflammatory response INF- $\alpha$  secretion assay, at high dose. Finally, we clarified that these four chemical templates having the value of the further investigation to obtain the lead compound (Qualified-lead compound).

## III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 0 件)
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表 (国内 0 件、国際 0 件)
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み (0 件)
- (4) 特許出願 (0 件)