

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

実験調査課題名 : (日本語) COX 活性化による新規ミトコンドリア病治療薬の探索
(英語) Novel drug development for mitochondrial diseases by activation of Cytochrome c oxidase (COX)

実験調査担当者 (日本語) 大学院医学系研究科医化学講座 教授 高島 成二
所属 役職 氏名 : (英語) Osaka University Graduate School of Medicine,
Department of Medical Biochemistry,
Professor
Seiji Takashima

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

- 合成低分子化合物:

S1 ステージで絞り込んだ **Qualified hit** 化合物の市販類縁体の入手、および新規合成展開をすすめ、注目化合物についてアッセイカスケードをすすめると同時に、物性、膜透過性、安定性等を検討した。また代表化合物についてマウスを用いた経口薬物動態試験を施行し、**Prelead** 化合物の探索をすすめている。

- 天然物:

天然物スクリーニングは CRO からの培養サンプル (約 20000) の 1-3 次スクリーニングを終了。ヒットサンプルのうち 5 個について化合物同定/推定が終了。また海洋微生物の単離精製物ライブラリーをスクリーニング施行し、**EC₂₀₀ <1uM** をクリアするヒット化合物を得た。北里大学からのサンプル (約 10000) は 1-2 次スクリーニングを終了。ピックアップしたサンプルにつき、現在分離精製中。

- Synthetic compounds:

We performed the structured assays for commercially-available analogs of the qualified hits and also newly-developed derivatives. Most of them were subjected to the test for chemical property, membrane permeability and metabolic stability, etc. Representative compounds were tested for oral pharmacokinetics in mice. We are now aiming to develop a lead compound.

- Natural products:

We finished 1st to 3rd screening of about 20000 samples which were obtained from CRO. Subsequent purification identified the structure of 5 products. We also analyzed purified natural products from Okinawan marine, and found that a compound showed strong *in vitro* activity (**EC₂₀₀ <1uM**). Concurrently, we screened about 10000 samples from Kitasato Univ and are now under purification step from the hit samples.

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)

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

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) Drug Discovery Support Promotion Project “The iD3 Booster”

実験調査課題名 : (日本語) COX 活性化による新規ミトコンドリア病治療薬の探索
(英語) Novel drug development for mitochondrial diseases by activation of Cytochrome c oxidase (COX)

実験調査担当者 (日本語) 北里大学北里生命科学研究所 教授 塩見 和朗

所属 役職 氏名 : (英語) Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University
Professor, Kazuro Shiomi

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) 微生物の培養

COX 活性化剤のスクリーニングのための放線菌および糸状菌培養液を培養した。

(2) 微生物培養液抽出物の調製・送付

1) 微生物培養液より抽出物を調製し、96 well プレートに分注して大阪大学に供給した。放線菌培養液抽出物 3,878 サンプル、糸状菌培養液抽出物 4,464 サンプルの供給を行った。

2) 1)で供給した培養液抽出物のうち、COX 活性化活性を示した放線菌培養液抽出物 72 サンプル、糸状菌培養液抽出物 74 サンプルについては、さらなる検討のため追加供給を行った。

3) 2)の結果放線菌培養液抽出物 3 サンプル、糸状菌培養液抽出物 5 サンプルを有望なものとして選択した。各菌株を再培養し、それぞれの培養液抽出物および分画した抽出物を供給した。

4) 3)のうち、精製対象として決定した微生物培養液サンプルの一部を HPLC で分画して供給した。

(1) Culture of microorganisms

We cultured microbial broths of actinomycetes and fungi for the screening of COX activators.

(2) Preparation and supply of microbial broth extracts

1) We prepared the extracts from the microbial broths, and the extracts were dispensed into 96-well microplates and sent to Osaka University. We supplied 3,878 samples of actinomycetes broth extracts and 4,464 samples of fungal broth extracts.

2) We supplied 72 samples of actinomycetes broth extracts and 74 samples of fungal broth extracts that showed COX activating activity to Osaka University for further evaluation.

3) We recultured and prepared the extracts of 3 actinomycetes broths and 5 fungal broths that were selected by the evaluation at Osaka University. Those cultured broth extracts and there fractionated samples were sent to Osaka University.

4) We determined the purification candidate broth extracts from the above 8 microbial extracts, and part of them were fractionated by HPLC and sent to Osaka University.

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
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
発表なし

(4) 特許出願
出願なし