

藍藻類由来の有益な生物活性物質

M1 宮本 順一郎

藍藻類は海洋、淡水、土壌、極限環境など世界中の様々な環境に生息する光合成微生物である。これらが産生する二次代謝産物は多種多様な構造と生物活性を示すことから、生物工学や医薬品分野への応用が期待される化合物の供給源としてよく知られている。そのため、有用な化合物の効率的探索のためには、単離された生理活性物質とその産生種の情報とを紐付けることが重要であると考えられる。本論分では、現在までに藍藻類より化合物が単離された報告を収集し、その産生種や化合物の構造、活性などの情報を統合することにより体系的なデータベースを構築した。その中で、農業、美容、薬理学、食品産業などの特定の分野での応用が期待される有益な活性を示したものを紹介し、工業利用可能な化合物の探索源としての藍藻類の有用性を考察する。

【参考文献】

- (1) *Mar. Drugs* **2019**, *17*, 320

Medicinal Chemistry における最近の戦略

M1 外山詩織

新薬の開発において、新規活性物質の同定から承認まで、10～15年の開発期間に加え、200～300 億円の開発費用を要する。新規化合物の探索および最適化のために必要なコストや時間の削減が求められている。これらの課題に対し、drug repositioning や、光活性化技術を用いた標的分子の同定等の戦略が開発された。

現在、開発された戦略に対し、バイオインフォマティクスや、光解離性保護基等を応用した例が報告されており、注目を集めている。

本総説では、リード化合物の探索から合成における最近の戦略について、実例を交えて解説する。

【参考文献】

- (1) *J. Med. Chem.* **2019**, in press.

創薬におけるハロゲンの有用性

M1 田房 峻

有機化合物へのハロゲンの導入は、物理化学的特性や選択性の改善策の一つとして注目されている。ハロゲンはハロゲン結合供与体、水素結合受容体としての機能を有し、これら 2 つを介してタンパク質とリガンド間におけるハロゲン相互作用を形成している。

さらに、2018 年に FDA に承認された 38 種の低分子医薬品のうち、18 種がフッ素を含有しており、フッ素は創薬研究において欠かせないものになりつつある。薬物設計をするにあたり、原子半径が小さく、高い電気陰性度を示すフッ素原子は水素原子の生物学的等価体としてしばしば用いられている。このアプローチにより、化合物の代謝安定性をはじめとしてバイオアベイラビリティ (BA) や親油性、水素結合能の改善などが期待される。

本総説では、タンパク質とリガンド間におけるハロゲン相互作用の機能、さらに、フッ素の生物学的等価体としての応用例について、実例を交えて解説する。

【参考文献】

- (1) *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797-804.
- (2) *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880.
- (3) *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5628-5637.

タンパク質分解誘導剤の有用性

M1 永沼 美弥子

近年、標的タンパク質の分解を得意的に誘導することができるタンパク質分解誘導剤の創製技術が開発され、大きな注目を集めている。この技術によって、従来の低分子医薬品や抗体医薬品では標的にすることが困難であった転写因子などのタンパク質をターゲットにすることを可能にした。

タンパク質分解誘導剤は、タンパク質の恒常性を保つための生体内システムである、ユビキチン・プロテアソームシステムのタンパク質分解機構を用いることで特異的に標的の細胞内タンパク質の分解を誘導することが可能である。また、化学構造や作用機序により大きく3種類に分類できる。

そこで、本総説では、種々のタンパク質分解誘導剤の開発についていくつか実例を挙げながら解説する。さらにタンパク質分解誘導剤の有用性と今後の課題を考察する。

【参考文献】

- (1) *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2017**, 16, 101-114.
- (2) *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2019**, 50, 111-119.
- (3) *Biochem. J.* **2017**, 474, 1127-1147.

低分子化合物のがん免疫療法剤としての可能性

M1 武田 翔太

がんの発症率や死亡率は日本のみならず世界各国で年々上昇しており、年間で約 1700 万人が、がんを発症し、890 万人が、死亡している。このため、がん治療の研究は極めて重要である。

現在、がんの治療法として、「化学療法」「手術」「放射線療法」が主に挙げられるが、近年、自己免疫を利用した治療法「免疫療法」が注目されている。この治療法には抗体または低分子化合物による医薬品があり、特に **Programmed cell death 1 (PD-1)** を標的とした抗体医薬品が最も盛んに開発研究がなされている。抗体医薬品は、高い治療効果と副作用が少ないことが利点として挙げられるが、高価な薬価や経口バイオアベイラビリティの欠如等の欠点がある。一方で、低分子医薬品は、安価な薬価や良好な経口バイオアベイラビリティ等の利点があるが、**Food and Drug Administration (FDA)** にがん免疫療法剤として承認されていない。

そこで、本総説では、腫瘍形成メカニズムに関わる種々の標的分子の説明、および、それに対する低分子化合物のがん免疫療法剤の開発状況を解説する。

【参考文献】

- (1) *Euro. J. Med. Chem.*, **2018**, *157*, 582-598
- (2) *J. Cancer.*, **2019**, *10(12)*, 2771-2782.