

Drug Discovery Science

創薬科学研究部門

生命医薬化学分野

Dept. Biological and Pharmaceutical Chemistry

教授 伊藤 幸裕

Prof. Yukihiro Itoh

助教 吉岡 広大

Assist. Prof. Hiromasa Yoshioka



化学のチカラで生命を操り、薬を創る

Controlling Life Through Chemistry — Toward Drug Discovery

1 標的タンパク質分解誘導薬の創製

Discovery of targeted protein degraders

2 クリックケミストリーを利用した創薬化学

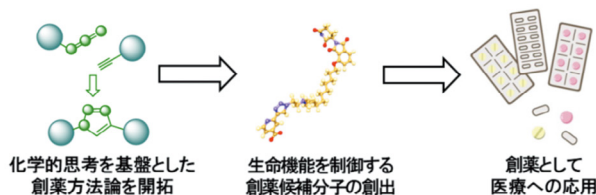
Medicinal chemistry based on click chemistry

3 酵素阻害速度論に基づく阻害薬探索

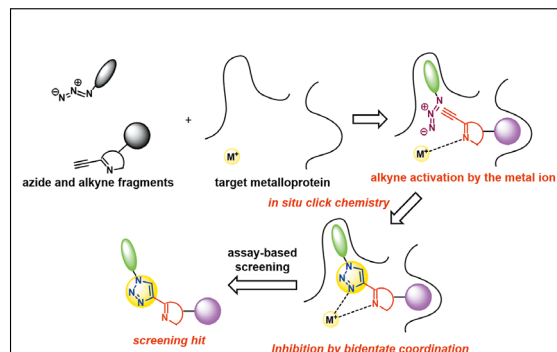
Discovery of enzyme inhibitors through enzyme inhibition kinetics

4 創薬を志向した化学理論の構築および反応開発

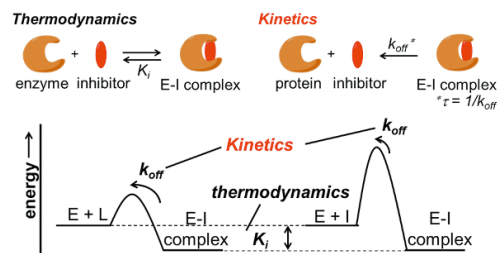
Development of chemical theories and reactions aimed at drug discovery



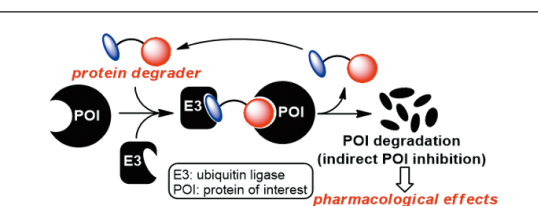
生命医薬化学分野では、化学のチカラを使って、生命現象をコントロールする分子を創製し、それを診断・予防・治療のための医薬品として応用することを目的に研究を展開しています。特に、化学的思考に基づいて、新しい創薬の概念や方法論を開拓し、それらを活用することで、これまでにない革新的な創薬候補分子の開発を試みています。



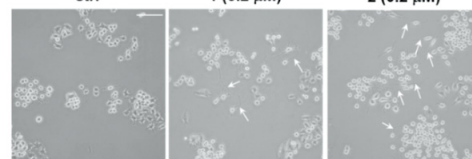
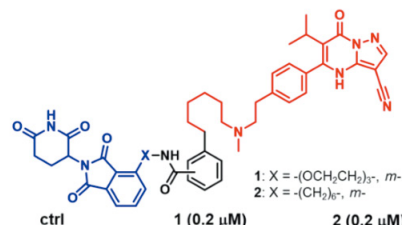
クリックケミストリーを利用した創薬化学研究の一例：活性中心に金属イオン (M^+) を持つ酵素上 (*in situ*) で、 M^+ がクリック反応を促進することを利用した *in situ* クリックケミストリーによって、効率的に標的酵素に対する阻害薬を見出すことができます。



酵素阻害における熱力学と速度論：酵素と阻害薬の相互作用にも、熱力学的側面と速度論的側面があります。通常の酵素阻害薬の創製研究では、熱力学に着目し、阻害薬の探索を行います。一方、私たちは、熱力学だけでなく、速度論も考慮して、速度論に基づく阻害薬探索を行っています。

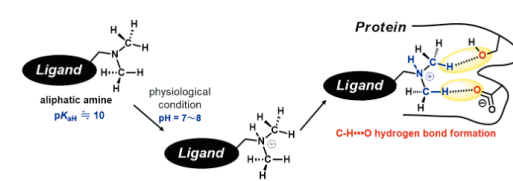


標的タンパク質分解誘導薬の創製：標的タンパク質に結合するリガンドとユビキチンリガーゼE3に結合するリガンドを連結した化合物は標的タンパク質のユビキチン化とそれに続くプロテアソーム分解を誘導します。



Representative images showing N2a cells treated with compounds 1 and 2 for 72 h.

リシン脱メチル化酵素KDM5に対する分解誘導薬：KDM5分解誘導薬は神経細胞の分化を誘導します。



N⁺-C-H...O水素結合の解析：C-H...O水素結合は、一般的な水素結合に比べ、非常に弱く、創薬分野における化合物設計にはほとんど利用されていません。しかし、低分子薬物の窒素原子に隣接するC-H基の水素原子とタンパク質中の酸素原子との間の水素結合が、タンパク質-リガンド相互作用において重要な役割を果たすと考えられます。そこで、私たちは、N⁺-C-H...O水素結合の創薬における重要性を検証しています。