

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293025

研究課題名(和文) 標的タンパク質の機能とダイナミズムの制御に基づく難病多重薬理療法の構築

研究課題名(英文) Polypharmacology based on dynamism of the target protein

研究代表者

橋本 祐一 (Hashimoto, Yuichi)

東京大学・分子細胞生物学研究所・教授

研究者番号：90164798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：多くの難病の特徴は増悪因子の多重性である。よって、その効果的な治療には複数の機能を持つ化合物、すなわち多重薬理化合物、が有効なはずである。本研究課題では、(1)同時に複数の疾病増悪因子を標的とする化合物や、(2)複数の作用機序を同時に発揮しうる化合物、特に、標的タンパク質の機能制御活性に加えて存在状態の制御活性(凝集阻止や分解誘導など)を併せ持った化合物の創製研究を展開した。(1)については各種核内受容体や、エピジェネティック因子、(2)については疾病関連凝集性タンパク質を主たる対象とした。

加えて、創製した化合物の有用性を生物検定系を通じて評価し、多重薬理化合物の優位性を実験的に検証した。

研究成果の概要(英文)：One of novel strategy in the drug development would be "polypharmacology" (or "shot-gun approach"). It focuses on the robust biological functions and captures the actions of drug from wide and various aspects. Therefore, it stands in contrast to the conventional one-drug-one-target approach. Polypharmacology drug candidates involve bio-active compounds with multiple targets, i.e., multiple pathological/pathophysiological proteins and/or genes, in drug design. The limited success of one-molecular targeted drug discovery nowadays and clarification of robustness of biological system prompt us to develop polypharmacological strategy-based new drugs. Also, functional multiplicity in addition to the multiplicity of the target proteins, i.e., protein-knockdown activity and/or pharmacological chaperon activity, were also pursued in this study.

研究分野：生物有機化学 医薬化学

キーワード：多重薬理 ドメイン 核内受容体リガンド ケイ素 構造展開 阻害剤 プロテインノックダウン ハンチンチン プロモ

1. 研究開始当初の背景

重篤な疾病の多くは増悪因子が多重であり、特定の単一薬物受容体を標的とする単剤では著効が期待できない。がん・エイズに対する多剤併用療法・カクテル療法は古くから行われているが、近年、薬物相互作用等の問題を回避して同様の効果を得るべく、単剤で複数の薬物受容体を標的とする医薬の開発が提案されている。当該の創薬概念は「多重薬理 (polypharmacology)」や「ショットガンアプローチ」などと呼ばれ、2010年代以降、医薬化学系の国際誌 (J. Med. Chem, Drug Discovery 等) にも多くの総説が登場してきている。アルツハイマー病に代表される神経変性疾患や糖尿病、がん等に対して有効な創薬概念として期待されているが、実際に開発されているのは抗菌剤 Vertex に代表される様な、2種の酵素に対するデュアルインヒビターや、あるいは抗がん剤 Sorafenib のような、類縁の酵素を複数阻害するマルチキナーゼインヒビター等である。ブレイクスルーには、薬物受容体のマルチ化に加えて、メカニズムの多重化が必要なはずである。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、難病に対する新治療戦略提案のための多重薬理化合物・多機能性化合物の創製である。多重薬理化合物は言うまでもなく、同時に複数の疾病関連因子を標的とする化合物である。また、多機能性化合物とは、代表的には標的タンパク質の機能を制御すると同時に当該タンパク質の存在状態（凝集度、細胞内局在、寿命、等）を制御する機能を指す。

3. 研究の方法

薬物受容体の多重化については、経験的な化合物創製手法として「マルチテンプレート法」を活用する（基盤研究 B：平成 19～21 年）。同時に構造的・活性的多様性の拡充を念頭に、ケイ素の利用など、異元素含有新規バイオイソスターの開発とそれによる新シーズ化合物の開拓も行う。

タンパク質の存在状態制御については申請者らがこれまでに構築してきた、特定のタンパク質を細胞内で消失させるプロテインノックダウン法を応用する。特に神経変性疾患に関わるような凝集性タンパク質を主たる研究対象とした。

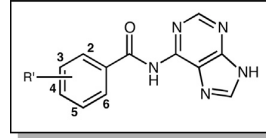
4. 研究成果

(1) 標的多重性多重薬理化合物の創製

以下の複数活性を併せ持つ化合物群の

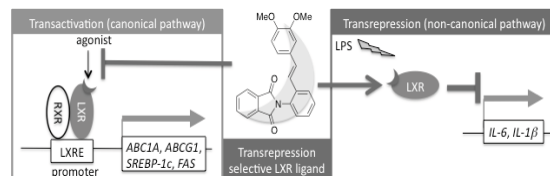
創製に成功した。

A: アデニン型骨格を構造的特徴とし、プロモドメインならびにヒストン脱アセチル化酵素を同時に阻害する活性を有する化合物群を創製し、構造活性相関に関する解答を得た。創製した化合物は、プロモドメイン阻害剤に耐性を有する細胞株に対しても強力な増殖阻害活性を示し、多重薬理活性化合物の優位性を示すことが出来た。



B: ケイ素含有型の核内受容体リガンド骨格においては、核内レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 (ROR) $\alpha/\beta/\gamma$ 、肝臓 X 受容体 (LXR) α/β 、プレグナン X 受容体 (PXR)、ファルネソイド X 受容体 (FXR) の計 7 種 (サブタイプを含む) のいずれかに選択的な、あるいは同時に複数分子種に親和性を有するリガンド群 (アゴニスト、アンタゴニスト、ならびにインバースアゴニスト) を創製した。構造活性相関についてある程度の解答を得、シラノールなどのケイ素含有官能基の利用によって、標的スペクトラムをある程度所望に制御することに成功した。

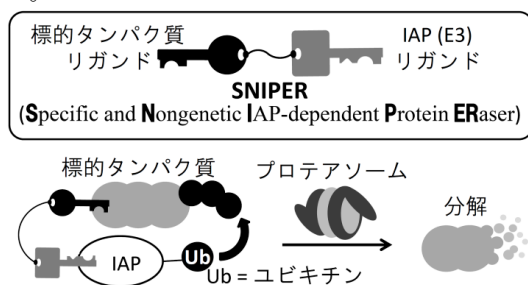
C: 肝臓 X 受容体 (LXR) リガンドについて、トランスアクチベーション作用 (応答遺伝子に作用する転写活性化因子としての LXR に対するアゴニストならびにアンタゴニスト機能) と、トランスリプレッション作用 (炎症性サイトカインの遺伝子発現を抑制する転写抑制複合体の一因子としての LXR に対するリガンド機能) を併せ持つ化合物群を創製した。特に、アンタゴニスト作用とトランスリプレッション作用を示す化合物群は、表現系としてはトランスアクチベーション作用とトランスリプレッション作用を完全分離したことになり (応答遺伝子の転写を活性化することなく炎症性サイトカインの転写を抑制する)、新規抗炎症活性化合物として有用なシーズになる可能性があると考えている。



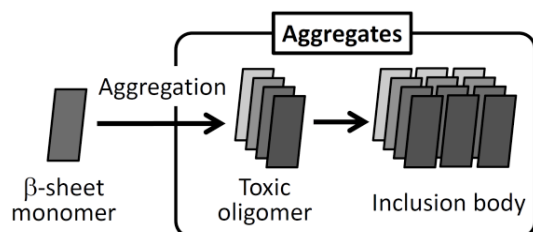
(2) 機能多重性多重薬理化合物の創製

ユビキチンリガーゼ活性を有するタンパク質に対して親和性を持つリガンドに、 β -シート親和性を有する平面分子をスペーサーを介して連結することにより、ポリグルタミン (polyQ) タンパクに代表される凝集性

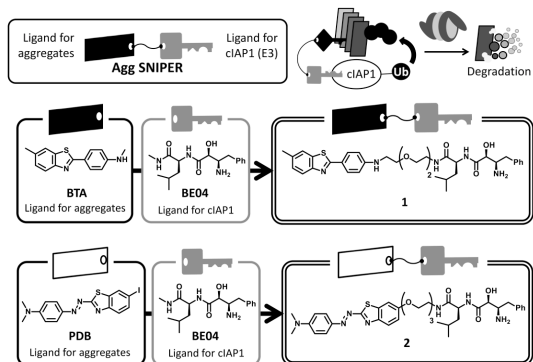
タンパク質に対する分解誘導剤を創製した。



本研究課題では、主としてハンチントン病の原因とされるタンパク質である変異ハンチンチンのプロテインノックダウンに焦点を当てた研究に注力した。



少なくとも本研究課題期間中に得られた実験結果からは、創製したハンチンチン分解誘導剤が、当初計画した所望の作用機序により、凝集性ハンチンチンの分解をハンチントン病患者由来細胞内で明確に誘導することを示すことが出来た。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

- ① Sayaka Nomura, Kaori Endo-Umeda, Makoto Makishima, Yuichi Hashimoto, Minoru Ishikawa:
Development of tetrachloro-phthalimides as liver X receptor β (LXR β)-selective agonists. *ChemMedChem*, 11: (20) 2347-2360 (2016).
10.1002/cmdc.201600305 (査読有)

- ② Hirozumi Toyama, Shoko Sato, Hitoshi Shirakawa, Michio Komai, Yuichi Hashimoto, Shinya Fujii:
Altered activity profile of a tertiary silanol analog of multi-targeting nuclear receptor modulator T0901317. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26(7): 1817-1820 (2016).
10.1016/j.bmcl.2016.02.031 (査読有)
- ③ Sayaka Nomura, Kaori Endo-Umeda, Atsushi Aoyama, Makoto Makishima, Yuichi Hashimoto, Minoru Ishikawa:
Styrylphenylphthalimides as novel transrepression-selective liver X receptor (LXR) modulators. *ACS Med. Chem. Lett.*, 6(8): 902-907 (2015).
10.1021/acsmchemlett.5b00170 (査読有)
- ④ Daisuke Kajita, Masaharu Nakamura, Yotaro Matsumoto, Minoru Ishikawa, Yuichi Hashimoto, Shinya Fujii:
Design and synthesis of silicon-containing fatty acid amide derivatives as novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25(16): 3350-3354 (2015).
10.1016/j.bmcl.2015.05.045 (査読有)
- ⑤ Hirozumi Toyama, Masaharu Nakamura, Yuichi Hashimoto, Shinya Fujii:
Design and synthesis of novel ROR inverse agonists based on dibenzosilole scaffold as a hydrophobic core structure. *Bioorg. Med. Chem.*, 23(13): 2982-2988 (2015).
10.1016/j.bmc.2015.05.004 (査読有)
- ⑥ Tomomi Noguchi-Yachide, Taki Sakai, Yuichi Hashimoto, Takao Yamaguchi:
Discovery and structure-activity relationship studies of N6-benzoyladenine derivatives as novel BRD4 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 23: 953-959 (2015).
10.1016/j.bmc.2015.01.022 (査読有)
- ⑦ Yuko Nishiyama, Masahiko Nakamura, Takashi Misawa, Madoka Nakagomi, Makoto Makishima, Minoru Ishikawa, Yuichi Hashimoto:
Structure-activity relationship-guided development of retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma (ROR γ)-selective inverse agonists with a phenanthridin-6(5*H*)-one skeleton from a liver X

receptor ligand. *Boorg. Med. Chem.*, 22(9): 2799-2808 (2014).
10.1016/j.bmc.2014.03.007 (査読有)

- ⑧ Daisuke Kajita, Masaharu Nakamura, Yotaro Matsumoto, Makoto Makishima, Yuichi Hashimoto: Design and synthesis of silicon-containing steroid sulfatase inhibitors possessing pro-estrogen antagonistic character. *Boorg. Med. Chem.*, 22(7): 2244-2252 (2014).
10.1016/j.bmc.2014.02.025 (査読有)
- ⑨ Hirozumi Toyama, Masaharu Nakamura, Masahiko Nakamura, Yotaro Matsumoto, Madoka Nakagomi, Yuichi Hashimoto: Development of novel silicon-containing inverse agonists of retinoic acid receptor-related orphan receptors. *Boorg. Med. Chem.*, 22(6): 1948-1959 (2014).
10.1016/j.bmc.2014.01.023 (査読有)

[学会発表] (計 8 件)

- ① 友重秀介、野村さやか、山下博子、大金賢司、橋本祐一、石川稔:
ハンチントン病原因タンパク質の分解誘導薬の創製. 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム (つくば国際会議場、茨城県つくば市) 2016. 11. 30-12. 2.
- ② 雨宮聖花、山口卓男、境太希、橋本祐一、谷内出友美:
新規 BRD4/HDAC 二重阻害活性化合物の創製. 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム (つくば国際会議場、茨城県つくば市) 2016. 11. 30-12. 2.
- ③ Yuichi Hashimoto:
Structural and functional development of retinoids/steroids. International Conference for the 70th Anniversary of Pharmaceutical Society of Korea (The-K Hotel Seoul, ソウル、韓国) 2016. 10. 18~20.
- ④ 谷内出友美、橋本祐一:
N6-ベンゾイルアデニン骨格を有する新規 BRD4 阻害剤の創製研究. 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会 (大分県別府市別府国際コンベンションセンター、大分県別府市) 2016. 5. 30-6. 1.
- ⑤ 友重秀介、大金賢司、内藤幹彦、石川稔、橋本祐一:
Huntingtin タンパク質を減少させる

SNIPER 化合物の創製. 日本薬学会第 136 年会 (パシフィコ横浜、神奈川県横浜市) 2016. 3. 26~29.

- ⑥ T. Noguchi-Yachide, T. Sakai, Y. Hashimoto, and T. Yamaguchi:
Novel BRD4 inhibitors with a N6-benzoyladenine skeleton. PACIFICHEM 2015 (Honolulu, Hawaii、米国) 2015. 12. 15~20.
- ⑦ 野村さやか、遠藤 (梅田) 香織、青山惇、榎島誠、橋本祐一、石川稔:
Transrepression 作用選択的な LXR リガンドの創製. 第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム (幕張国際研究センター、千葉県千葉市) 2015. 11. 25~27.
- ⑧ 西山郵子、中村政彦、三澤隆史、青山洋史、杉田和幸、石川稔、橋本祐一、中込まどか、榎島誠、馬場昌範:
フェナンスリジノン誘導体の多重薬理学的プロファイリング. 第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム (神戸国際会議場、兵庫県神戸市) 2014. 11. 26~28.

[その他]

ホームページ等
<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/chem/IMCB-8ken-HP/Index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 祐一 (HASHIMOTO, Yuichi)
東京大学・分子細胞生物学研究所・教授
研究者番号: 9 0 1 6 4 7 9 8

(2) 連携研究者

石川 稔 (ISHIKAWA, Minoru)
東京大学・分子細胞生物学研究所・准教授
研究者番号: 7 0 5 2 6 8 3 9

(3) 研究協力者

藤井 晋也 (FUJII, Shinya)
東京大学・分子細胞生物学研究所・講師
研究者番号: 6 0 3 8 9 1 7 9

谷内出 友美 (YACHIDE, Tomomi)
東京大学・分子細胞生物学研究所・助教
研究者番号: 2 0 4 0 1 2 8 4