



|                     |                                                                                                                                                                                  |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 迅速な創薬プラットフォームの構築による新規ガレクチン-3阻害剤の創製研究                                                                                                                                             |
| Author(s)           | 星, 和輝                                                                                                                                                                            |
| Description         | この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は <a href="https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/">https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/</a> をご参照ください。 |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                                                                            |
| Degree Name         | 博士(薬科学)                                                                                                                                                                          |
| Dissertation Number | 甲第16789号                                                                                                                                                                         |
| Issue Date          | 2026-03-25                                                                                                                                                                       |
| DOI                 | <a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k16789">https://doi.org/10.14943/doctoral.k16789</a>                                                                                  |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/99634">https://hdl.handle.net/2115/99634</a>                                                                                                |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                                                                  |
| File Information    | Kazuki_Hoshi_abstract.pdf, 論文内容の要旨 <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>                                       |



# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称: 博士(薬科学) 氏名 星 和輝

## 学位論文題名

迅速な創薬プラットフォームの構築による新規ガレクチン-3 阻害剤の創製研究

近年の新薬の開発では、化合物ライブラリから有望な化合物を見出し、その構造を変換していくという手法を取ることが主流である。現在、主要な製薬企業が有する化合物ライブラリは  $10^6$  個以上の化合物を含むとされている一方で、2020 年における、アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) による新薬の承認品目はわずか 53 剤である。化合物数の観点から見ると、最初の化合物サンプルのうち、医薬品として認可されるものは 3 万分の 1 に満たず、数多くの化合物が臨床試験にてドロップアウトしていることがわかる。このように医薬品の開発において、ライブラリに含まれる無駄な化合物を評価してしまっているのが現状である。この問題を解決し、医薬品開発を加速させるためには、より質の高い化合物ライブラリの迅速な供給と評価手法の確立が必要となる。

所属研究室では、*in situ screening* 法に基づいたビルドアップライブラリ合成戦略により、多種類の誘導体を一挙に構築・評価することで、新規抗菌薬リードを見出している。この手法では、化合物をアルデヒド部とヒドラジド部のそれぞれを有する、2 つのフラグメントに分割する。このアルデヒドに対して、種々のヒドラジドをアッセイプレート上で連結し、粗生成物をそのまま生物活性評価に供することにより、迅速な誘導展開と評価が可能である。筆者は、このビルドアップライブラリ合成戦略を基盤とした、更なる効率的な創薬プラットフォームの構築を目的とし、1) ヒドラゾン混合物の合成とスクリーニング、2) 構造生成プログラムを用いた仮想ライブラリの構築と合成 による創薬手法を確立し、本手法をガレクチン-3 阻害剤の開発へ適用した。また、より質の高い化合物ライブラリを得るべく、3) レジデンスタイムに着目したスクリーニング手法の確立を行った。

### 1) ヒドラゾン混合物の合成とスクリーニング

肝胆膵がんはがんの中でも難治性とされ、その悪性化に関与しているとされるタンパク質であるガレクチン-3 が治療標的として近年注目されている。これまで、ガレクチン-3 と結合するラクトース誘導体の構造活性相関研究により、いくつかの阻害剤が報告されているが、いずれも、膜透過性や結合親和性に向上の余地を残している。そこで筆者は、膜透過性を有する高親和性化合物を探索するべく、本阻害剤の誘導展開研究に着手した。効率的な誘導展開手法を確立を目指し、ヒドラゾン形成反応を、単一の容器内での誘導体混合物の合成に適用することとした。すなわち、混合物から標的と結合する化合物を同定することができれば、より簡便な誘導展開が可能であると考えた。混合物の評価には、混合物から高親和性化合物と標的の複合体の結合親和性を直接評価することが可能である native MS を用いた。これらを組み合わせることで、混合物のまま合成から評価を行うことを可能とした。本手法をガレクチン-3 阻害剤の誘導展開へと適用し、ガレクチン-3 に対して高い結合能を有する誘導体を見出した。

### 2) 構造生成プログラムを用いた仮想ライブラリの構築と合成

AI を用いた *de novo* 薬物設計は、多様な仮想化合物ライブラリを生成する手法として近年注目されているが、実験的な検証までを行った例は未だ限定的である。この原因の一つとして、AI は化学的または物理的に妥当性が低い構造を生成していることが指摘されている。この妥当性の低さに起因して、生成された構造は実際の合成が困難である可能性が存在する。このような理由から、構造生成 AI の発展には、計算科学の視点のみならず、有機合成化学者の視点を取り入れることが必要不可欠と言える。当研究室では、合成が容易な構造を生成するべく、有機化学における逆合成解析の視点を取り入れた構造生成プログラムを開発している。そこで筆者は、本プログラムを用いてガレクチン-3 阻害剤誘導体の仮想ライブラリの構築を行った。また、生成する構造を

ヒドラゾン構造に絞ることで、ヒドラジド部を合成するのみで、上述のビルドアップライブラリ合成手法により、簡便な多検体供給を可能とすることを指向した。生成した誘導体が合成容易であることを確認するため、実際に合成を行った。合成した誘導体の結合親和性評価を行ったところ、本誘導体はガレクチン-3 に対して結合能を有することが明らかとなった。

### 3) レジデンスタイムに着目したスクリーニング手法の確立

疾患は生体内のシステムの制御異常により引き起こされるが、薬物がこの原因となる標的タンパク質を制御することで疾患の治療に至る。そのため、薬物の生体内での薬効の予測には、薬物がどれほど強く標的と結合しているかを示す結合親和性のみならず、薬物が標的にどれだけ長く結合しているかという指標が重要であることが近年明らかになってきた。この指標はレジデンスタイムと呼ばれ、解離速度定数の逆数で定義される。筆者は表面プラズモン共鳴法を用いることで、レジデンスタイムに着目したスクリーニング手法を確立した。本手法をガレクチン-3 に対して適用し、レジデンスタイムに差が見られる誘導体が見られることを示した。

以上をまとめると、筆者はガレクチン-3 阻害剤の開発を目的とし、異なる3つのアプローチから効率的な創薬プラットフォームを確立した。ヒドラゾン形成反応を用いて、*in situ* 合成から活性評価までの一連のスキームを、混合物のまま行うことで、迅速にガレクチン-3 に対して高い結合親和性を有する化合物を見出した。さらに、このヒドラゾン形成反応と構造生成プログラムを組み合わせることで、合成容易性を担保した仮想化合物ライブラリを生成し、簡便に合成が可能であることを実証した。また、表面プラズモン共鳴法を用いることで、レジデンスタイムに着目したスクリーニング手法を確立した。