



HOKKAIDO UNIVERSITY

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 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ 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	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16789
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99634
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuki_Hoshi_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏 名 星 和 輝

審査担当者	主 査	教 授	市 川 聡	幸 一
	副 査	教 授	脇 本 敏	
	副 査	准教授	松 田 研	
	副 査	講 師	勝 山 彬	

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

近年の創薬研究においては、化合物ライブラリから有望な化合物を探索し、その構造を変換していく手法が主流となっている。しかし、その多くは膨大な化合物を評価することを目的としており、効率的な誘導展開や評価手法の確立は未開拓の分野であり、今後の発展が待たれている状況にある。現状では、主要な製薬企業が保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る一方で、2020 年における米国食品医薬品局（FDA）による新薬の承認品目はわずか 53 剤に過ぎない。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り、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喫緊の課題である。

本論文は、このような現況にある創薬プラットフォームの効率化について、*in situ* screening 法に基づくビルドアップライブラリ合成戦略を用いて、抗がん剤リード探索およびガレクチン-3 阻害剤開発に関して総合的に研究し、創薬上の有益な知見を得ることを目的として遂行したものである。著者は、ビルドアップライブラリ合成戦略を基盤とし、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、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という三つのアプローチから効率的な創薬手法を確立し、ガレクチン-3 阻害剤の開発に適用した。

第一に、ヒドラゾン形成反応を利用し、単一の容器内で誘導体混合物を合成し、native MS による直接評価を組み合わせることで、混合物のまま合成から評価までを一連で行うスキームを確立した。この手法をガレクチン-3 阻害剤の誘導展開に適用し、ガレクチン-3 に対して高い結合能を有する誘導体を迅速に見出したことは、従来の逐次合成・評価に比べて飛躍的な効率化を

実現するものである。

第二に、AI を用いた *de novo* 薬物設計の課題である「合成困難な構造生成」を克服するため、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、合成容易性を担保した仮想化合物ライブラリを構築した。さらに、生成する構造をヒドラゾン構造に絞ることで、ヒドラジド部の合成のみで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した。実際に生成した誘導体を合成し、ガレクチン-3 に対する結合親和性を確認したことは、AI 設計と実験検証を融合した創薬手法の有効性を示すものであり、今後の AI 創薬の発展に資する重要な成果である。

第三に、薬効予測における新たな指標であるレジデンスタイムに着目し、表面プラズモン共鳴法を用いたスクリーニング手法を確立した。従来は結合親和性のみが評価指標とされてきたが、薬物が標的にどれだけ長く結合しているかという指標は、薬効持続性の予測に極めて重要である。本手法をガレクチン-3 に適用し、レジデンスタイムに差異を示す誘導体を得ることに成功したことは、創薬評価の新たなパラダイムを提示するものである。

以上の成果を総合すると、著者は、効率的な創薬プラットフォームの構築に関して、*in situ* 合成・AI 設計・レジデンスタイム評価という三位一体の新知見を得たものであり、創薬化学に対して学術的かつ実用的に貢献するところ大なるものがある。特に、ヒドラゾン混合物を用いた迅速な誘導展開、逆合成解析を取り入れた構造生成プログラムの開発、レジデンスタイム評価法の確立は、今後の創薬研究における重要な基盤技術となることが期待される。

よって著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。