

触媒医療：創薬の新次元 を目指して

2017年1月30日
理事長定例記者説明会

東大薬, JST-ERATO・金井 求

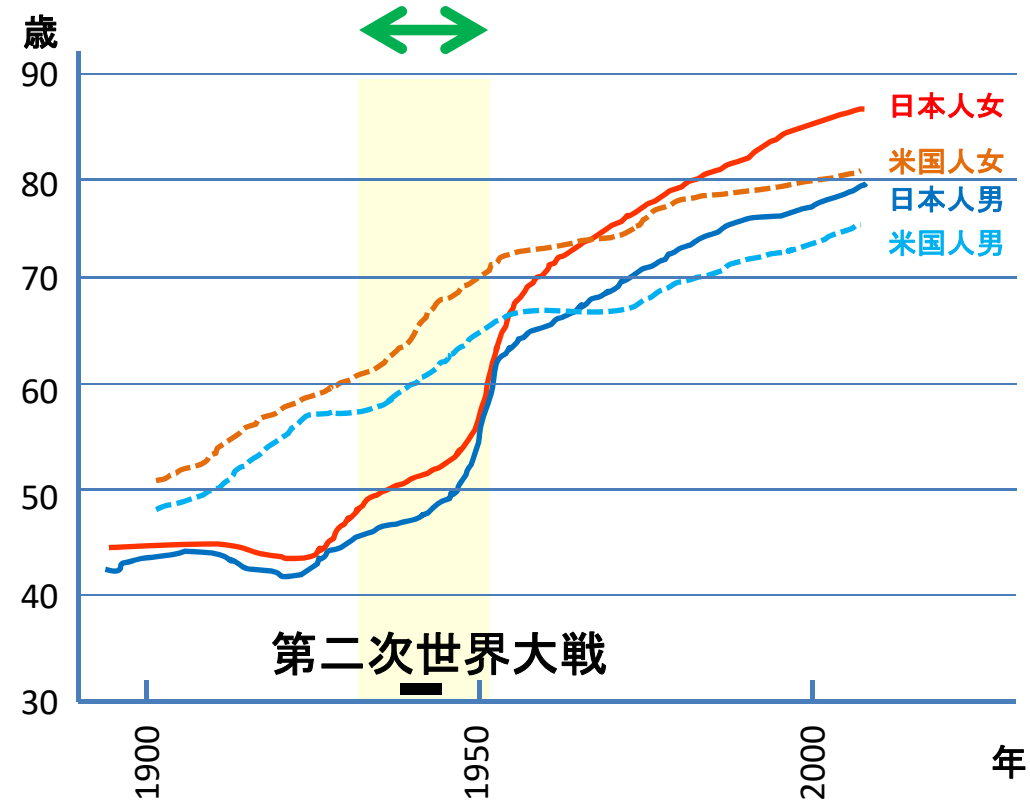


東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



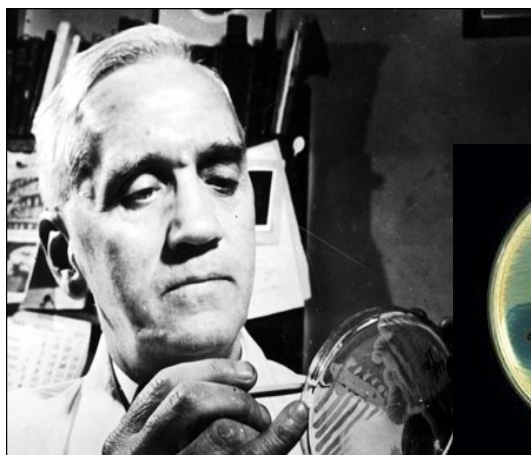
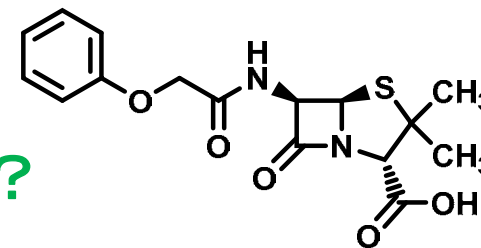
世界の平均寿命の推移

この20年間に何があったのか？

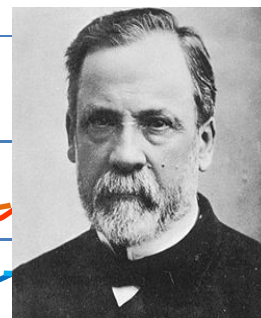


世界の平均寿命の推移

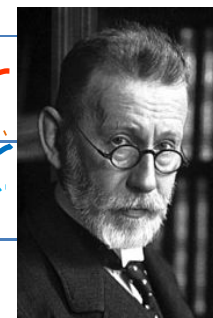
この20年間に何があったのか？



1928年 Alexander Flemingによるペニシリンの発見⁶⁰



Louis Pasteur
(1861年)



Paul Ehrlich
(1904年)



Gerhard Domagk
(1927年)

Nobel医学生理学賞
(1945年)

第二次世界大戦

1950

ペニシリンの純粋
大量生産(ペニシ
リンプロジェクト)



Howard Florey



Ernst Chain

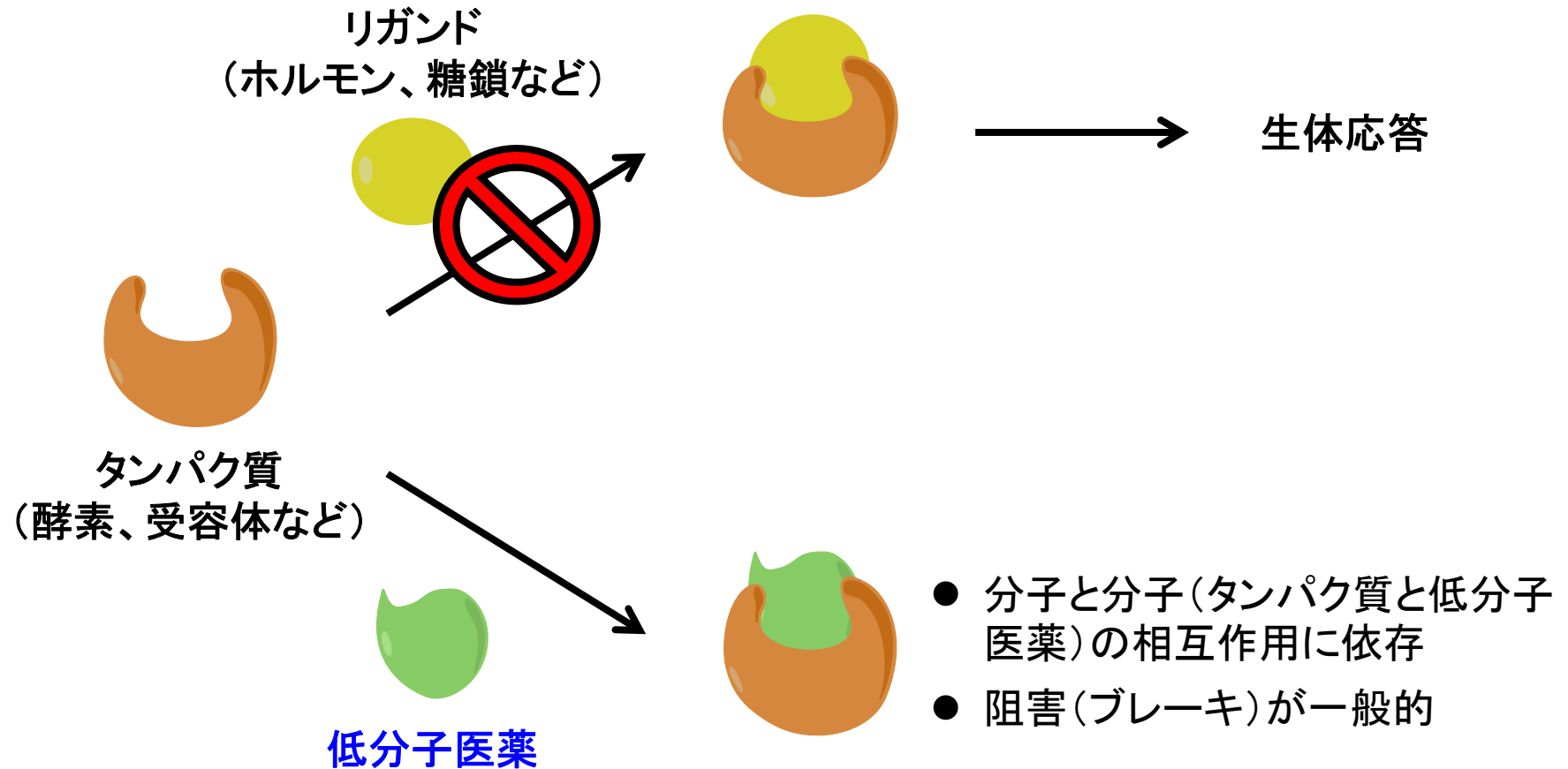


Dorothy Hodgkin
1945年ペニシリンの構造決定(1964年Nobel化学賞)

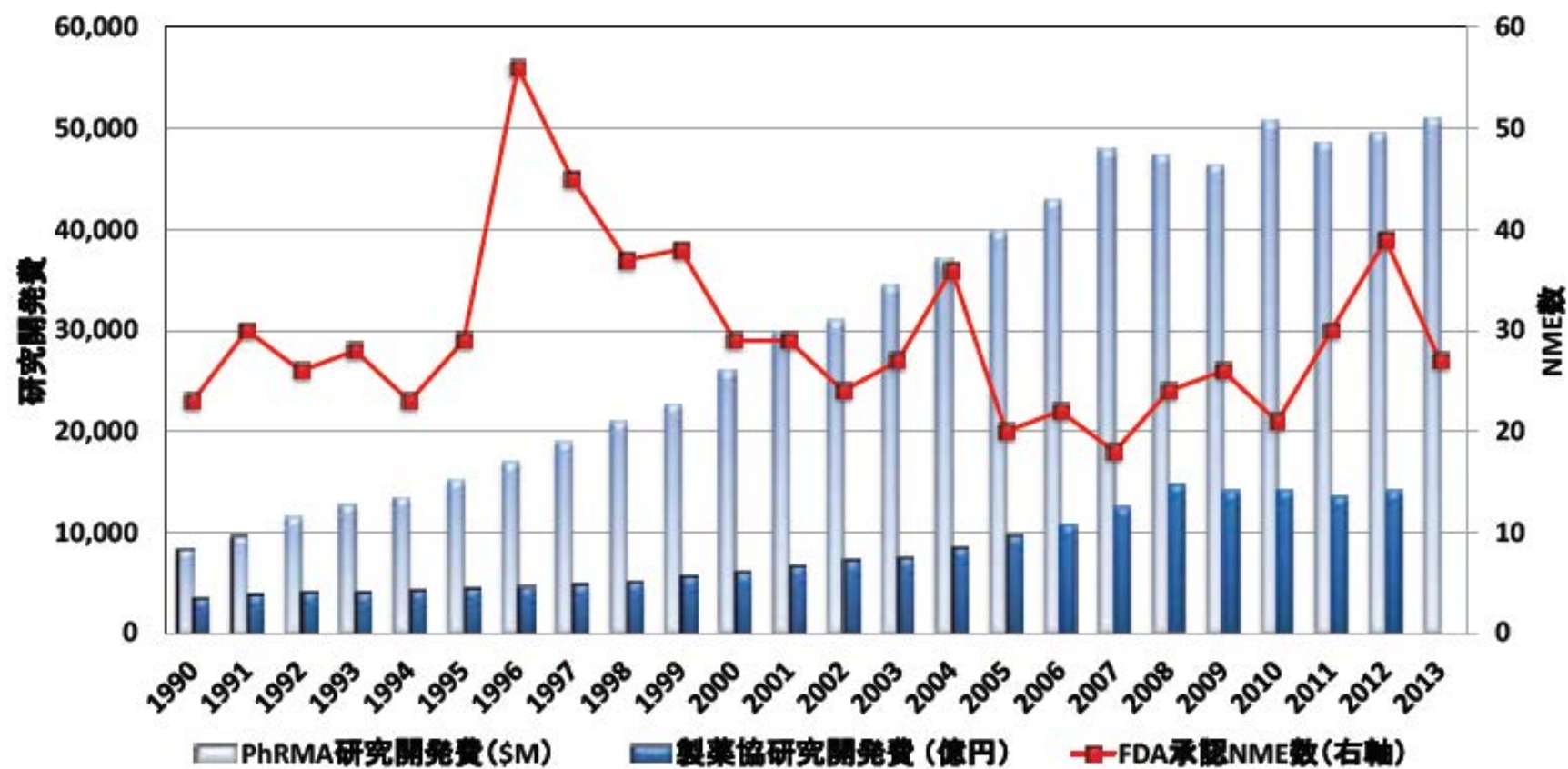


John Sheehan
1957年ペニシリンの化学合成

低分子医薬の考え方

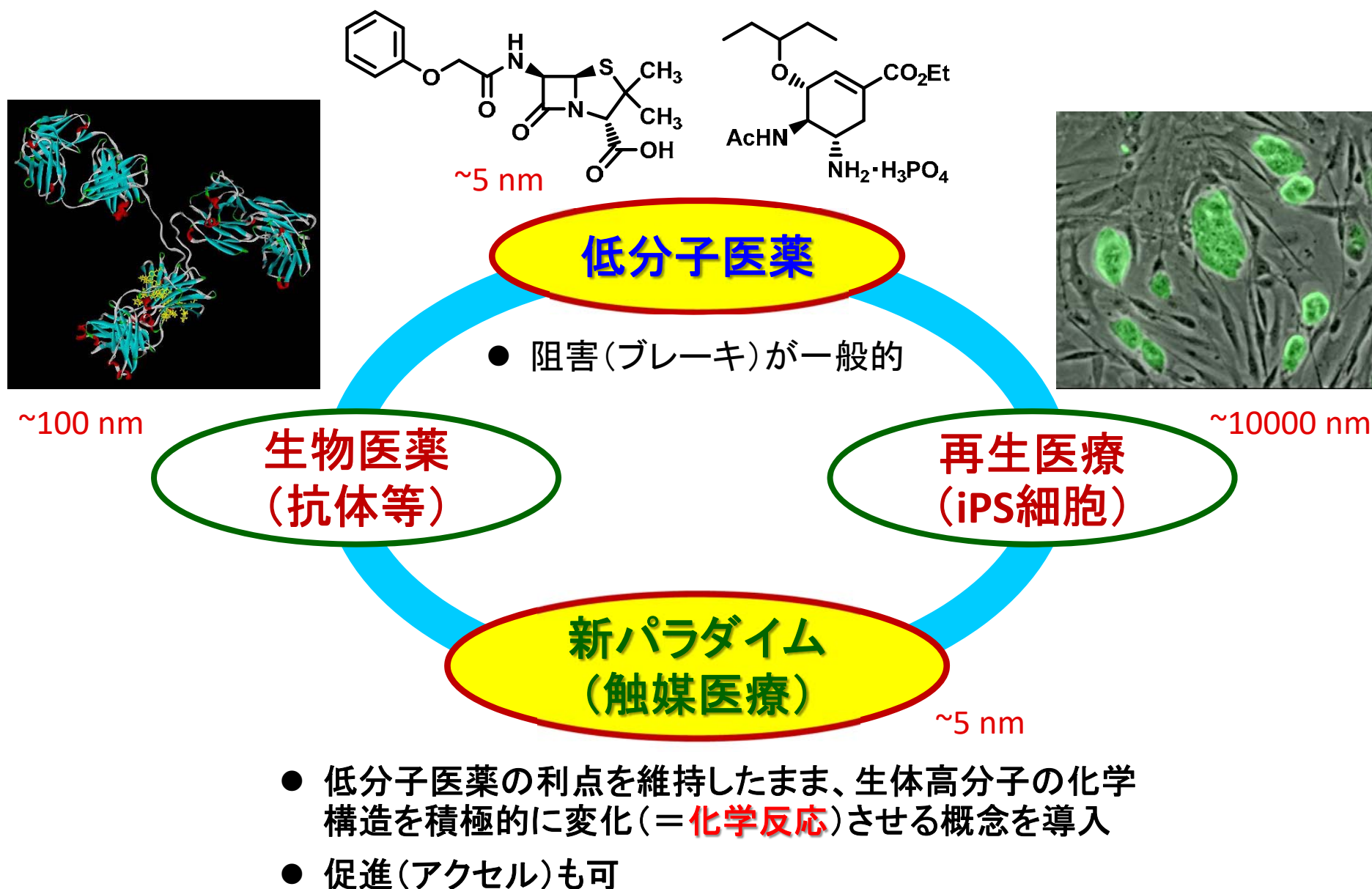


新薬の創出が難しくなっている



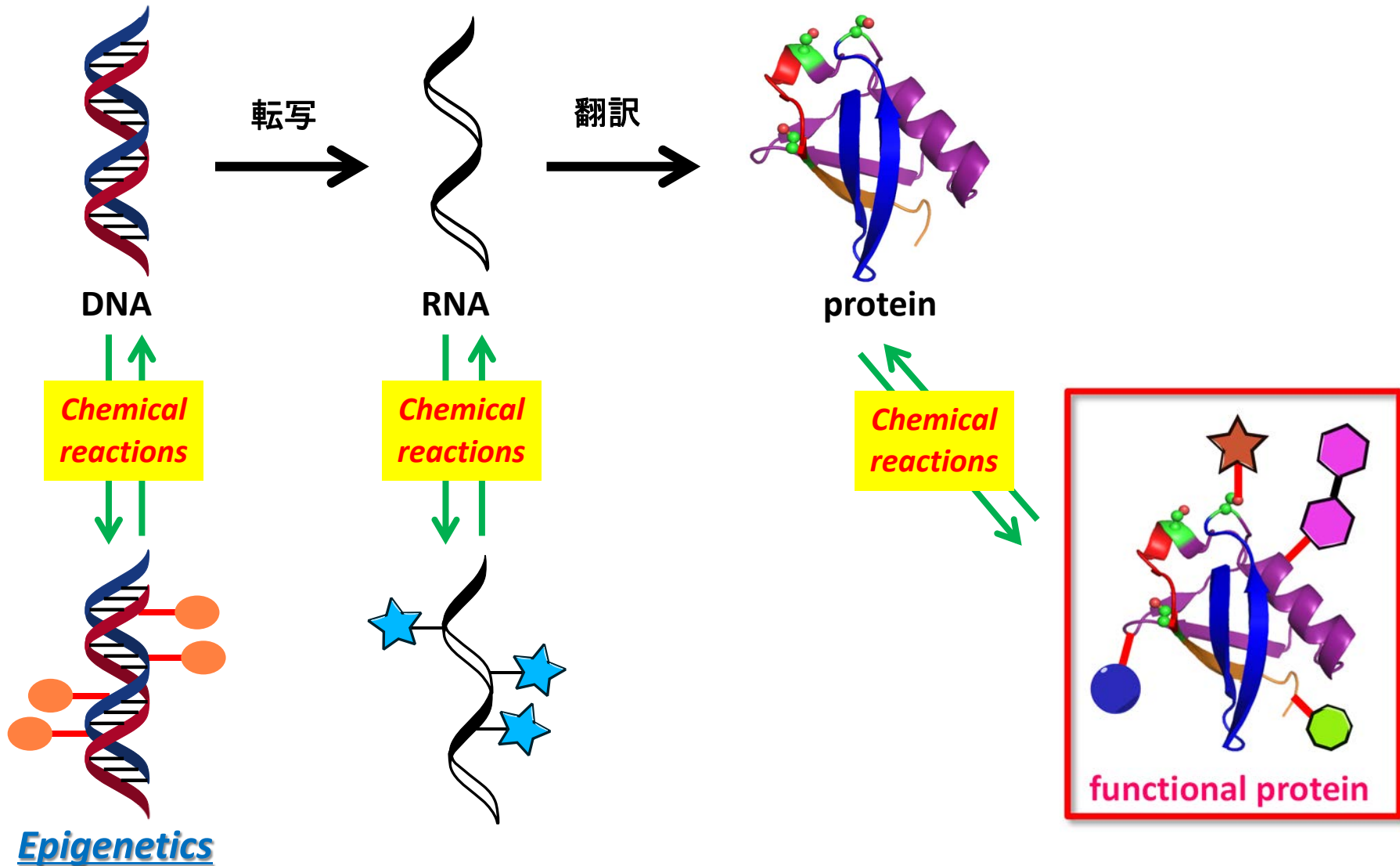
参考：製薬協Data Book、PhRMA Industry Profile、FDAホームページ

触媒医療: 第四の疾病治療パラダイム創出を目指して

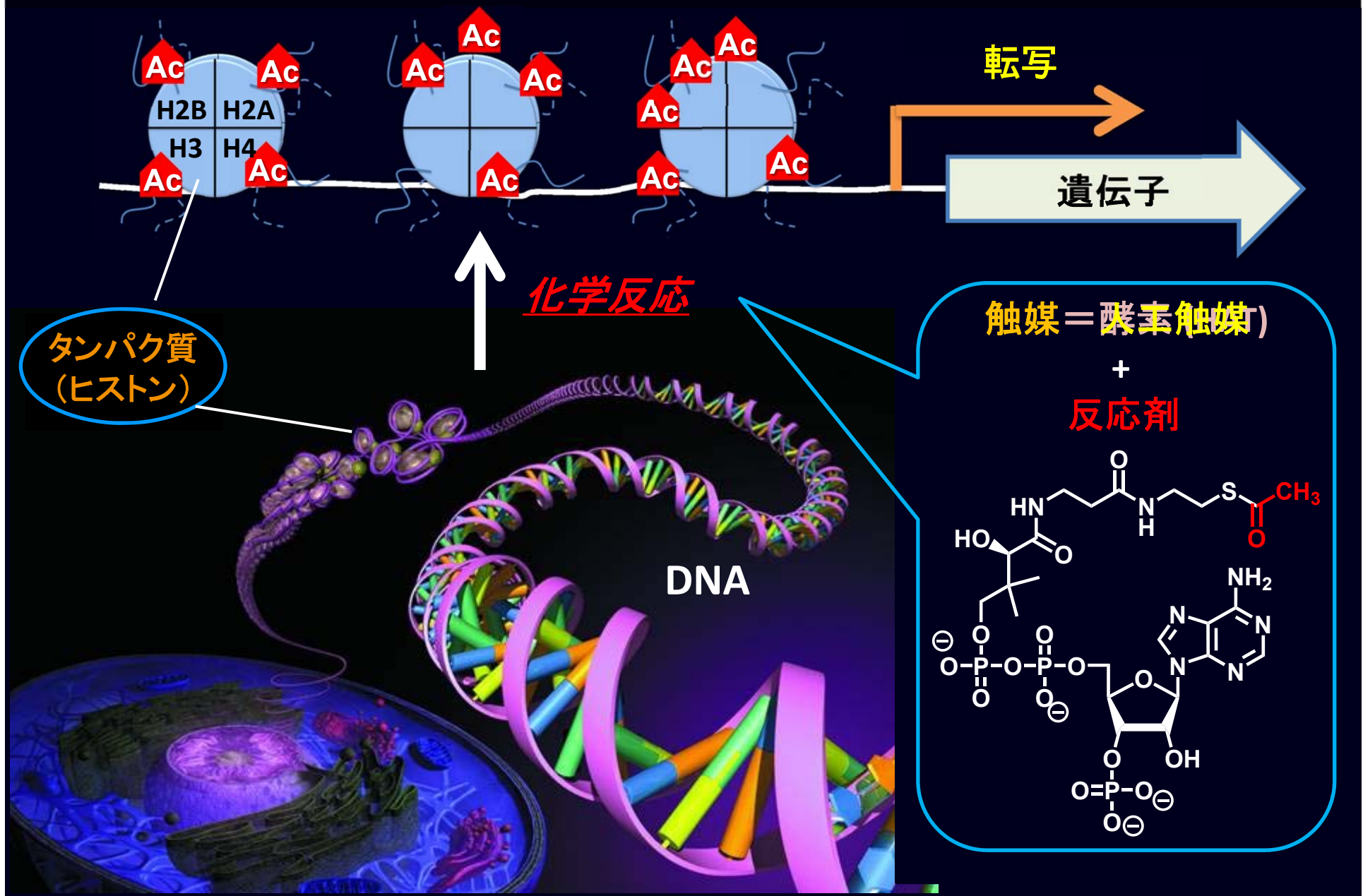


分子 & 化学反応

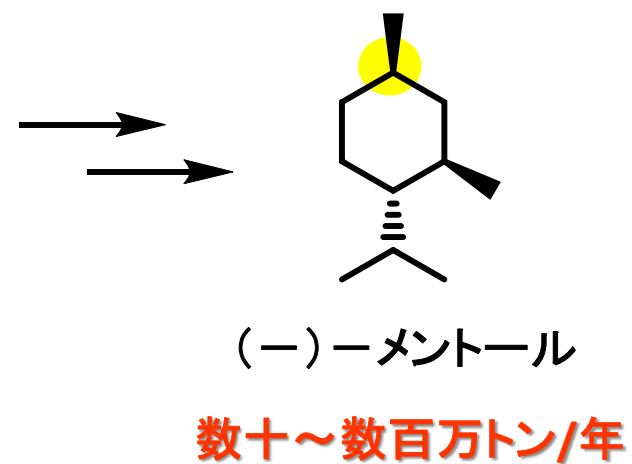
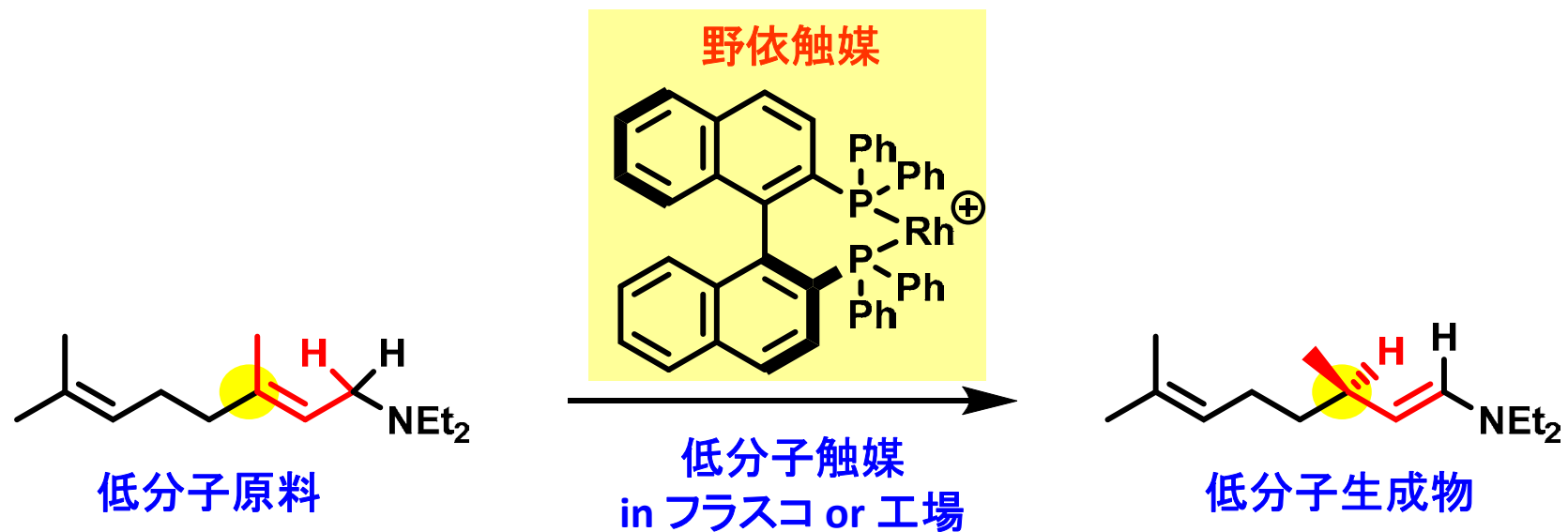
Central dogma



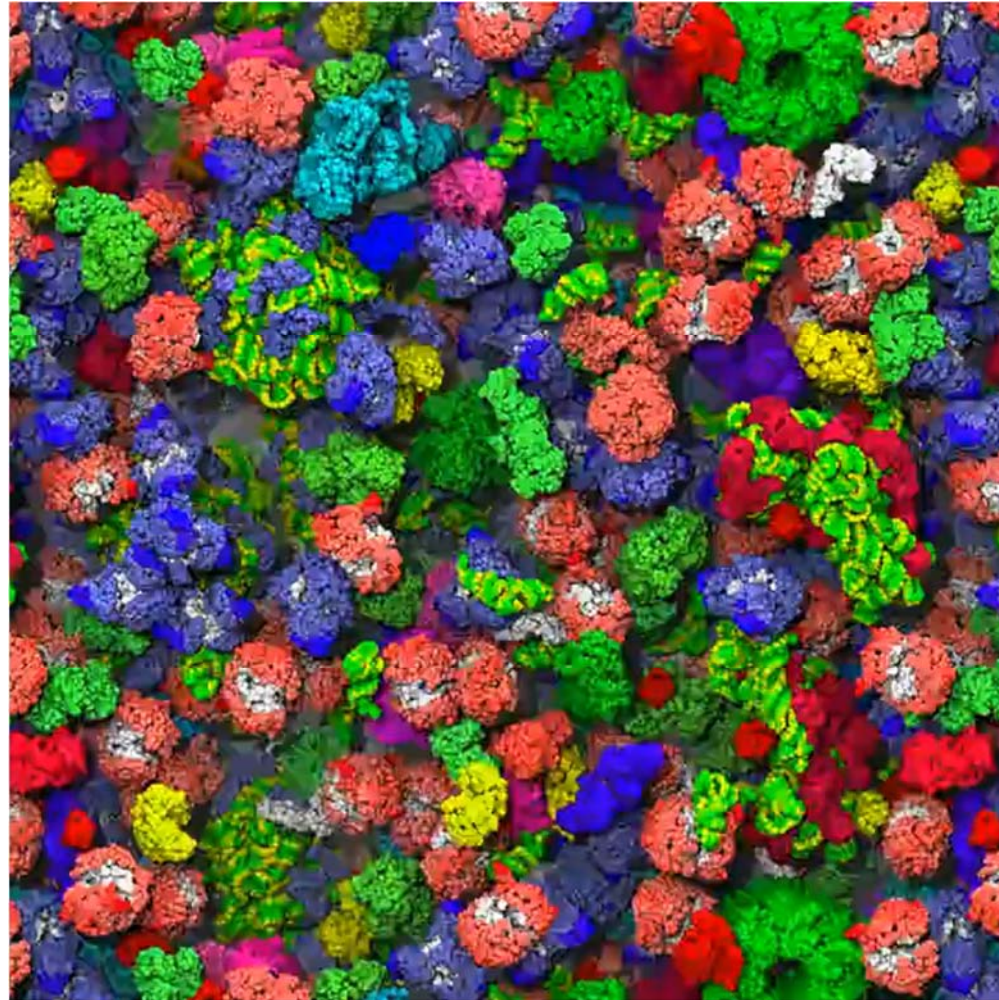
タンパク質の化学反応が遺伝子発現を制御



触媒って何だ？



細胞内の環境はフラスコとは異なる



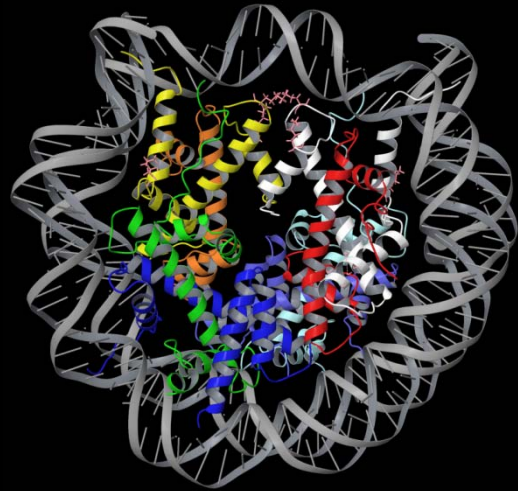
In H₂O, 37 °C

大腸菌の細胞質内のMDシミュレーション

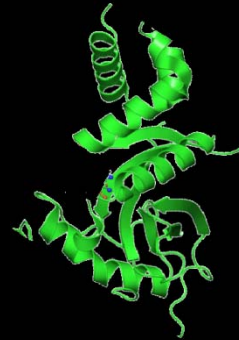
McGuffee SR et al., *PLoS Comput Biol* (2010)

生体内で進行する化学反応は酵素(タンパク質)が触媒する

原料
(クロマチン=タンパク質+DNA)

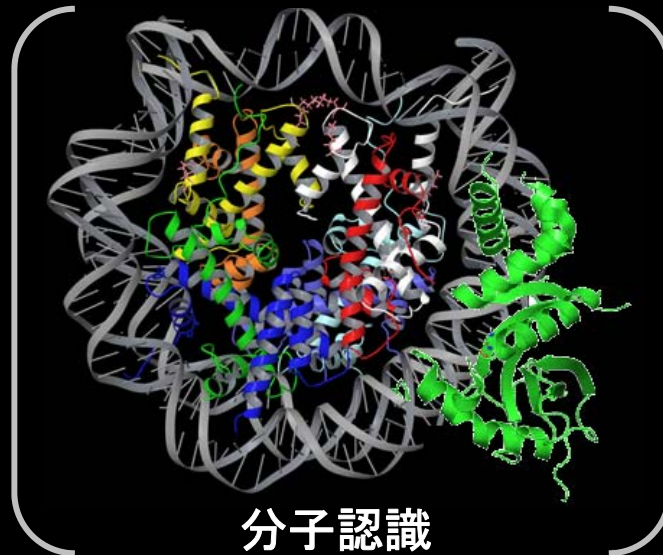
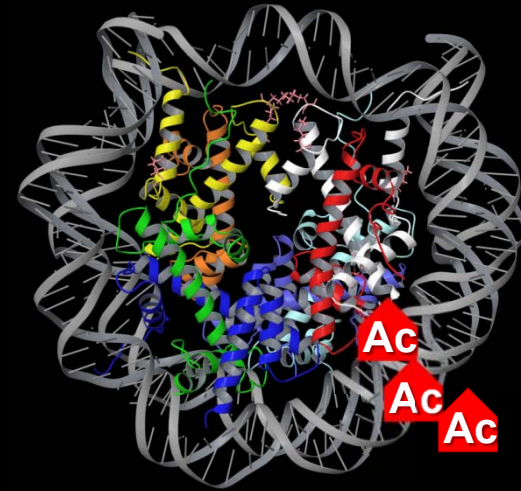


触媒=酵素 (HAT)



タンパク質触媒
in 細胞

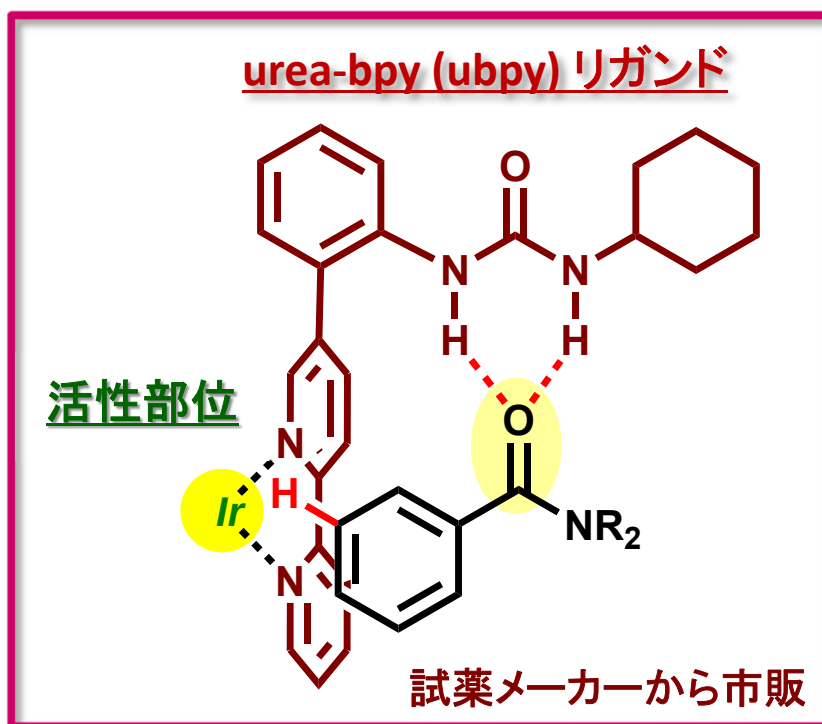
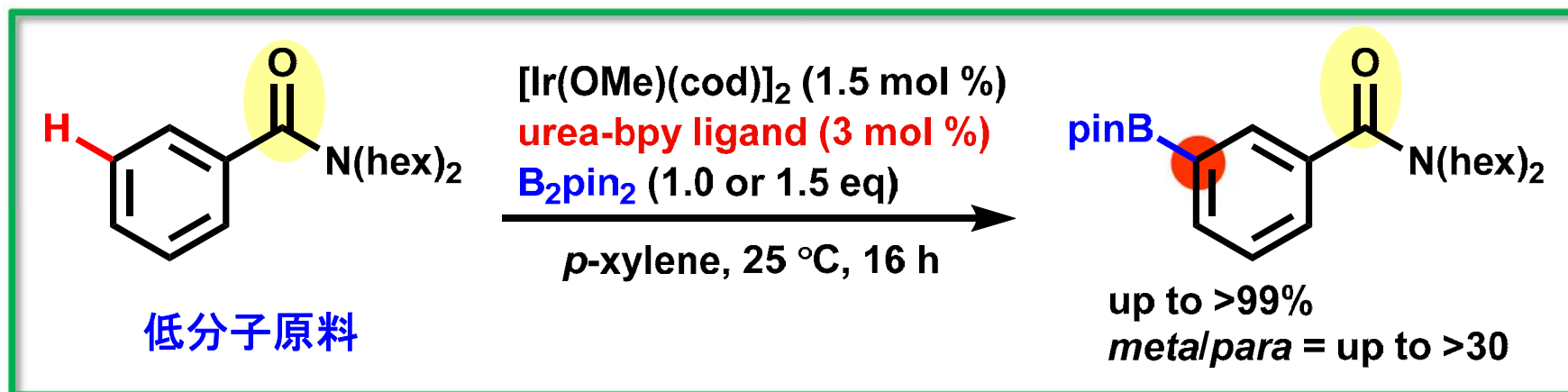
生成物



分子認識

生体応答
(がん抑制遺伝子の発現など)

分子認識能を備えた選択的人工触媒



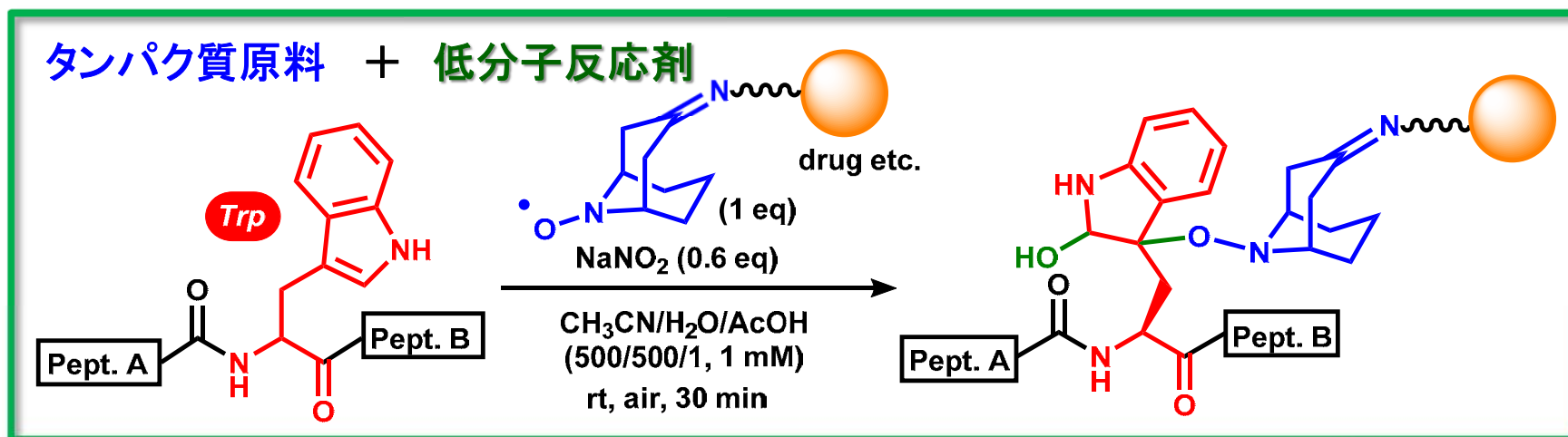
低分子触媒 in フラスコ
 (グラムスケール)

糖鎖の特定の構造を認識してシアル酸に変換する触媒反応

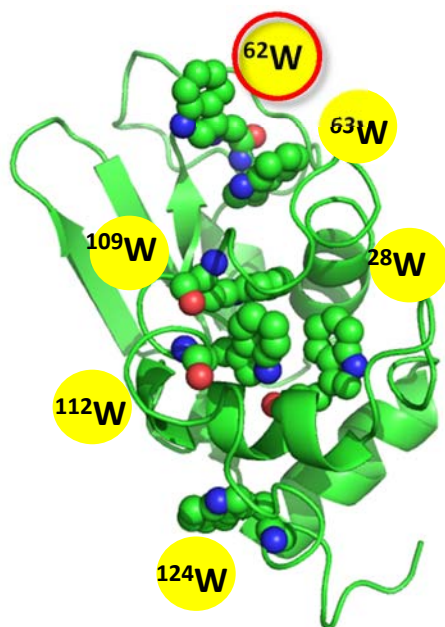


Wei, Shimizu, Kanai, *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 21.

タンパク質の特定のアミノ酸を認識する人工化学反応



Lysozyme (1-129)



試薬メーカーから市販

keto-ABNO (1 eq)

NaNO_2 (0.6 eq)

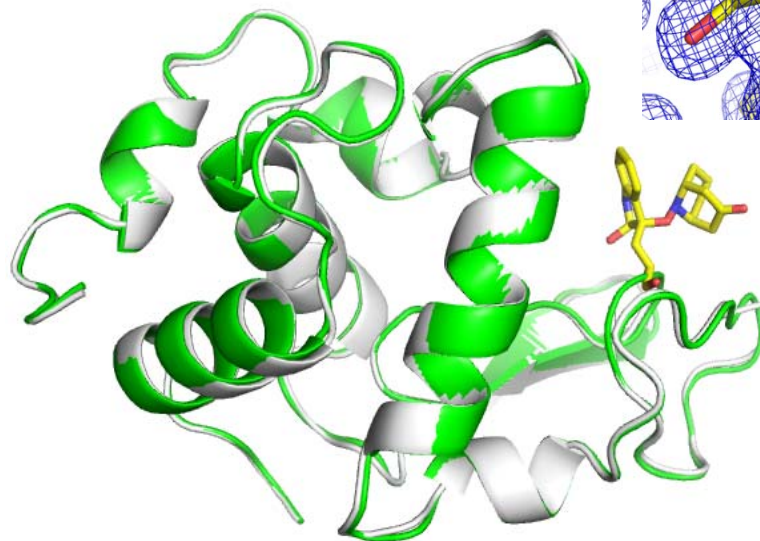
$\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$

(1000/1, 1 mM)

rt, air, 30 min

64%

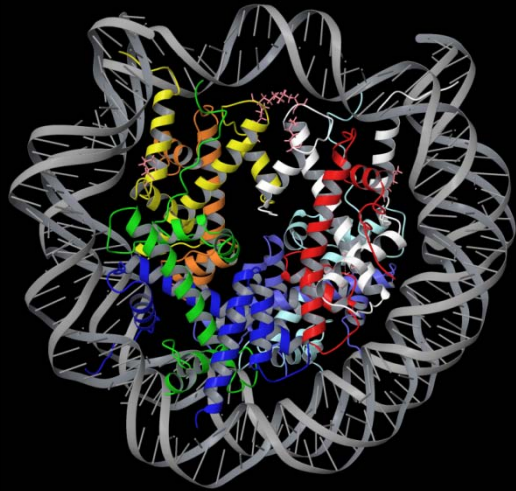
white = modified
green = native



Seki, Ishiyama, Sasaki, Abe, Sohma, Oisaki, Kanai, *JACS* **2016**, 138, 10798.

酵素を代替する人工触媒

生体高分子原料
(クロマチン=タンパク質+DNA)



触媒=酵素 (HAT)

人工低分子触媒

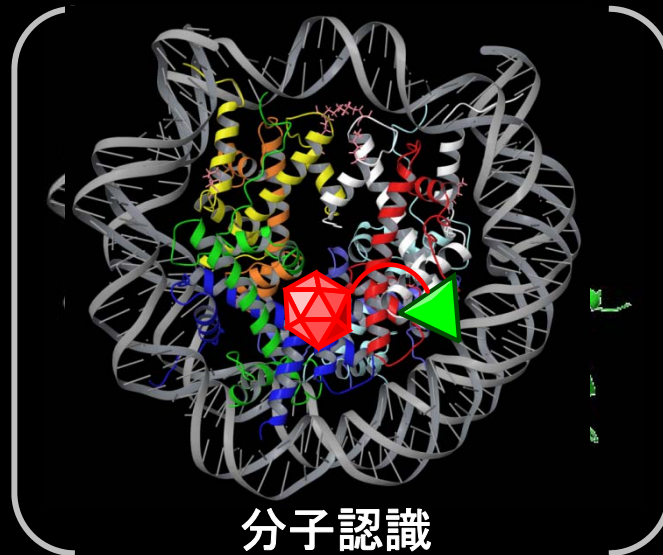
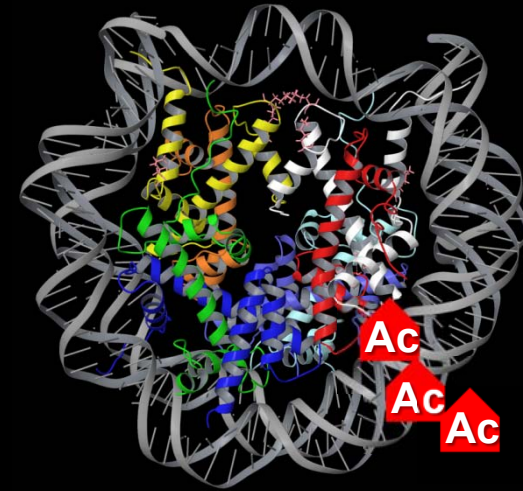


リガンド

活性部位

低分子触媒
in 細胞

生成物



分子認識

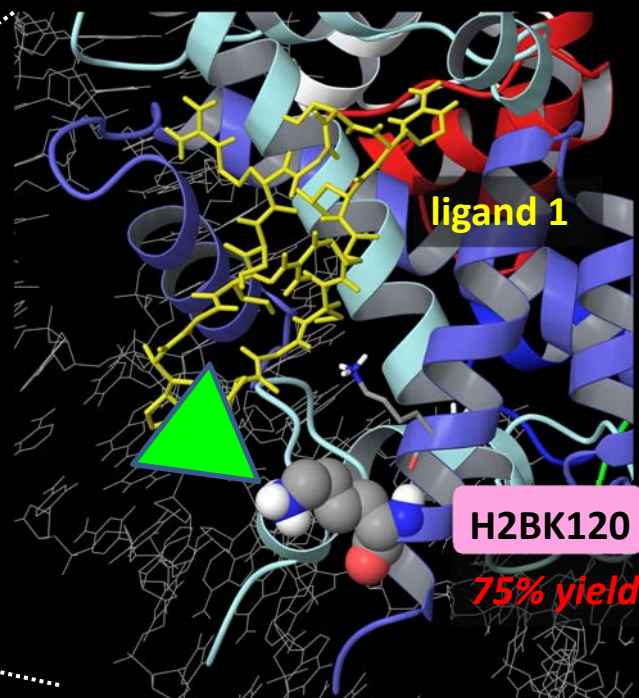
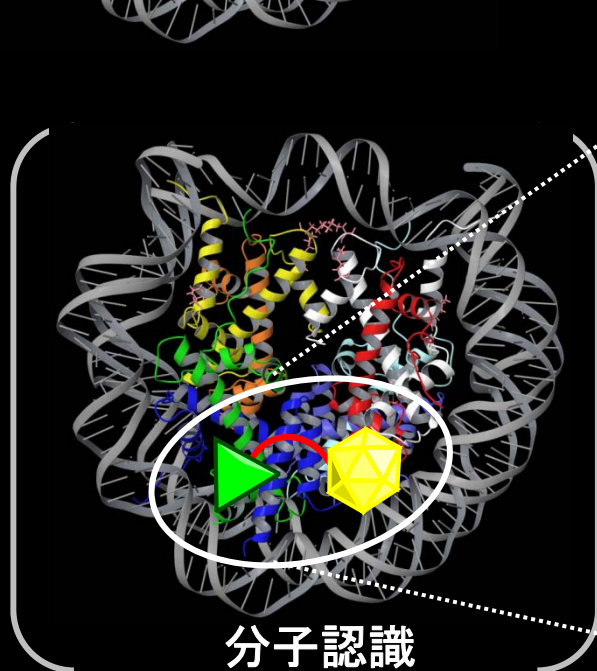
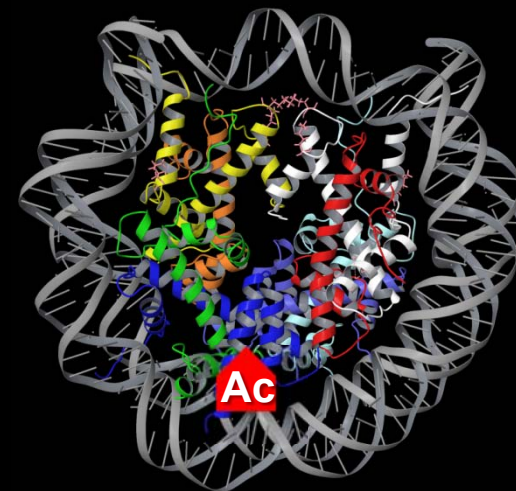
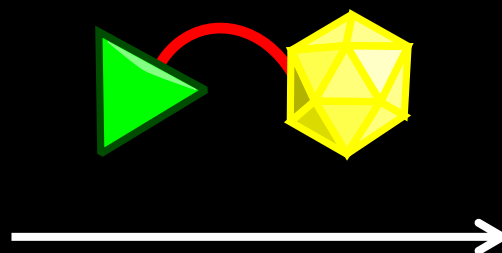
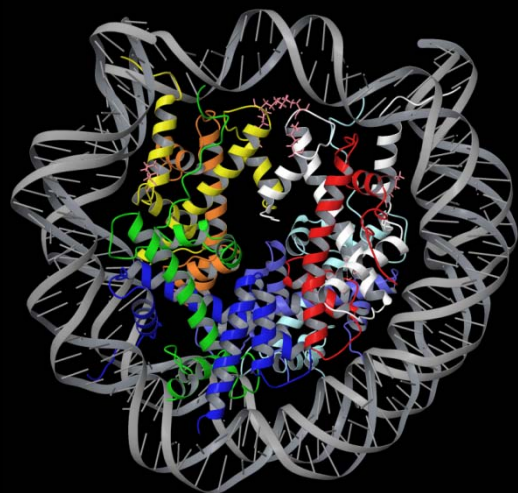
生体応答
(がん抑制遺伝子の発現など)

酵素を代替する人工触媒

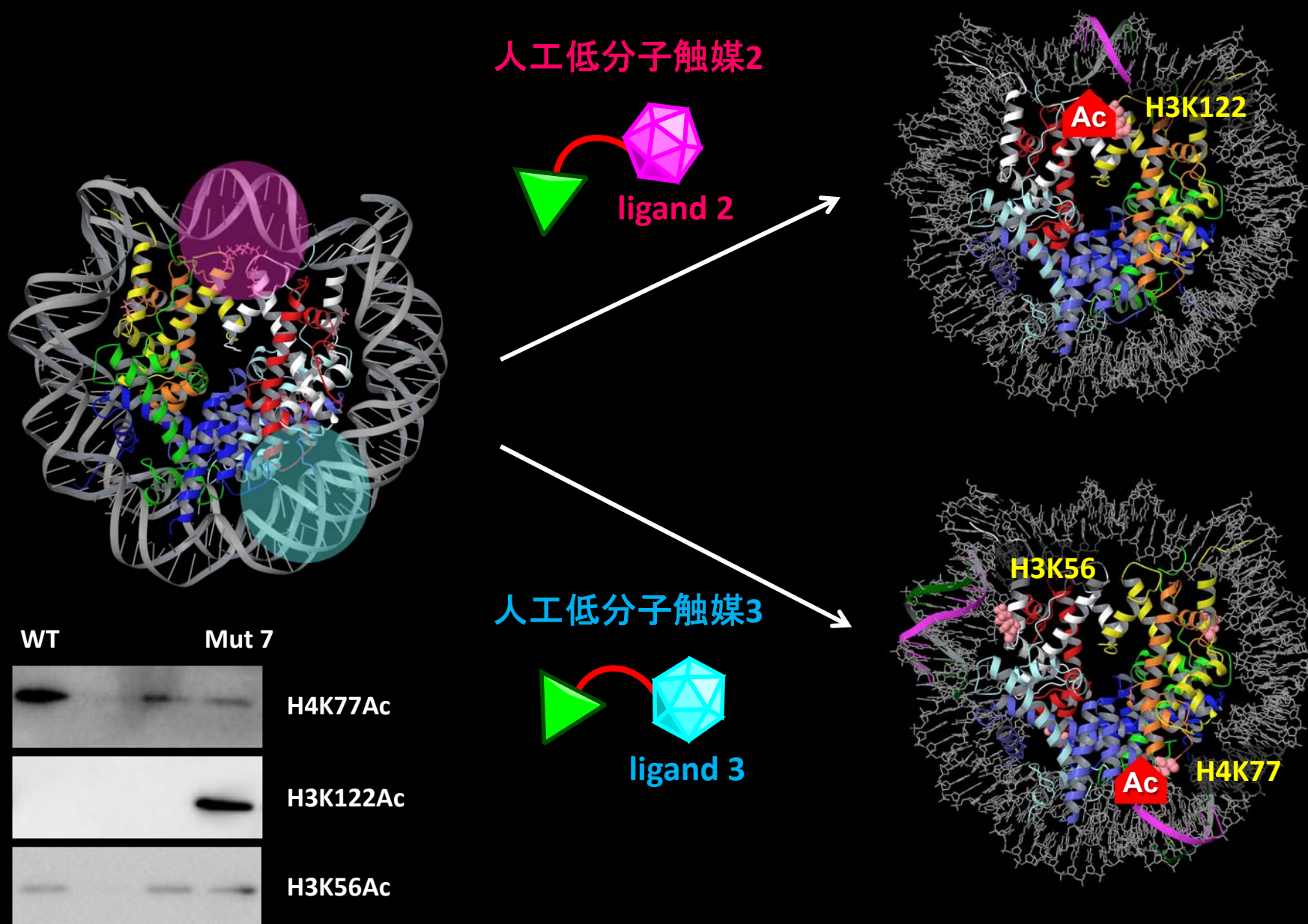
生体高分子原料
(クロマチン=タンパク質+DNA)

生成物

人工低分子触媒1

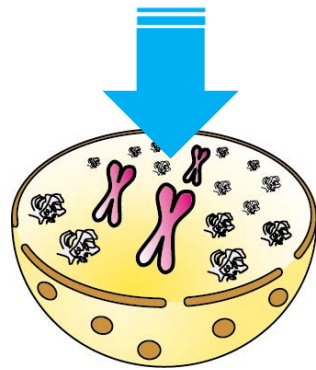


人工触媒のリガンドの選択により反応位置を自在に制御

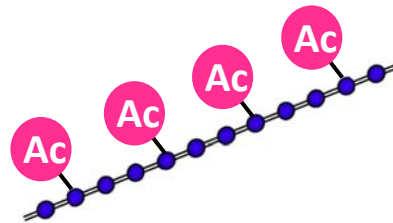


人工触媒反応によって クロマチンを転写されやすい性質に変えることができた

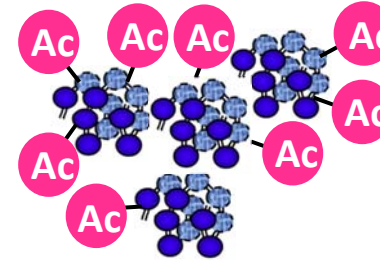
人工触媒反応



MNase



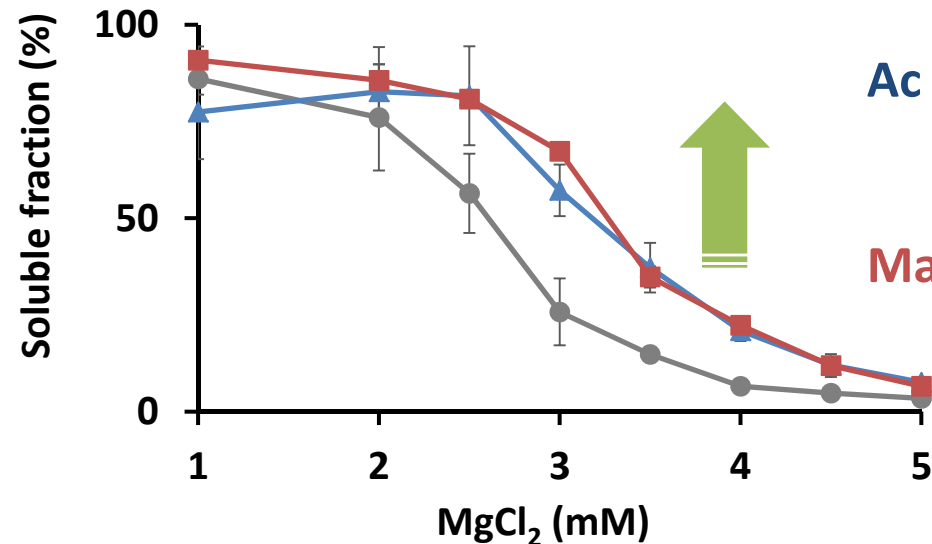
Mg^{2+}



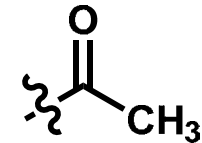
上清

沈殿

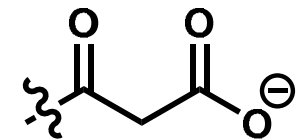
Control H2BK120 Ac H2BK120 Ma



Ac =



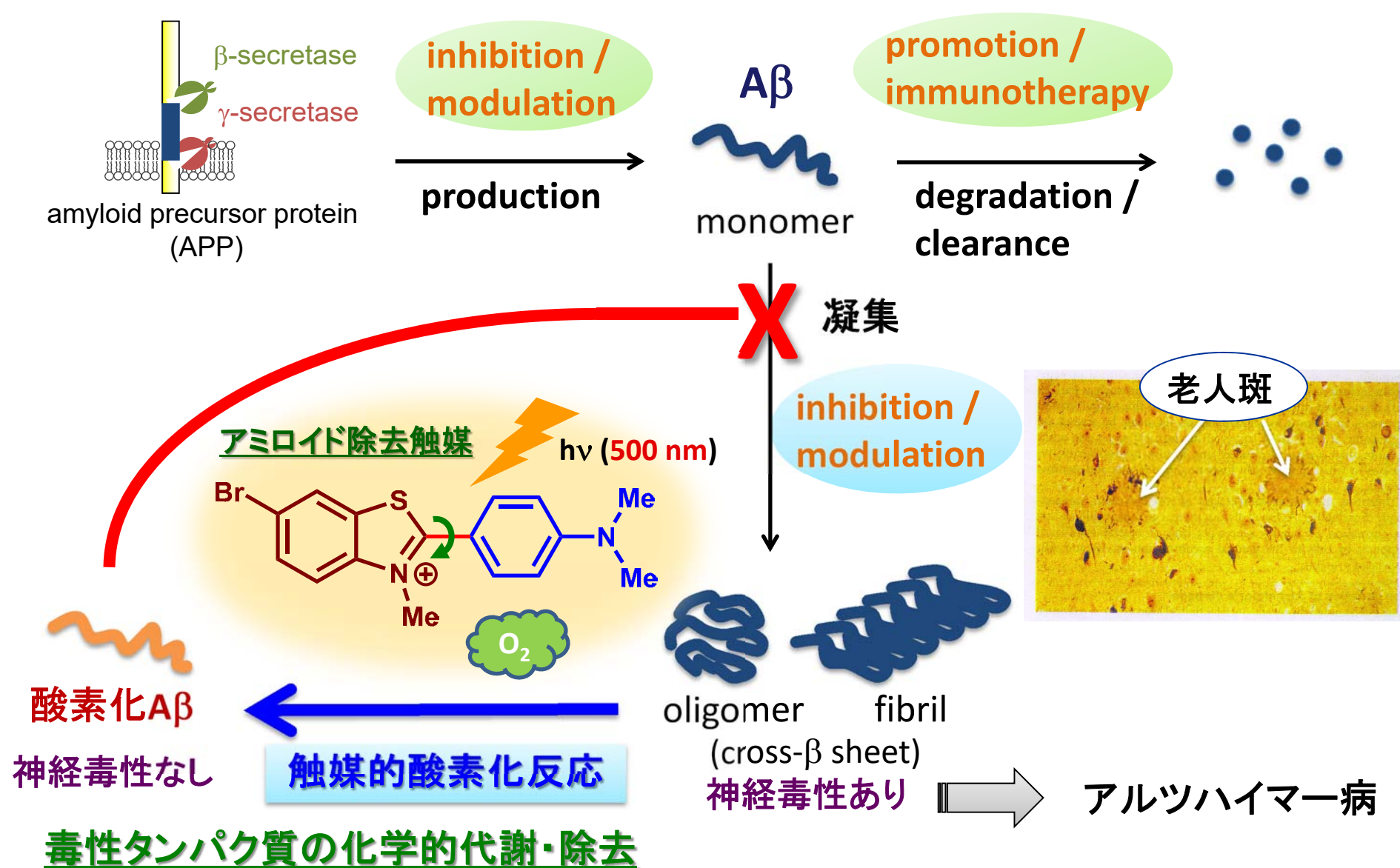
Ma =



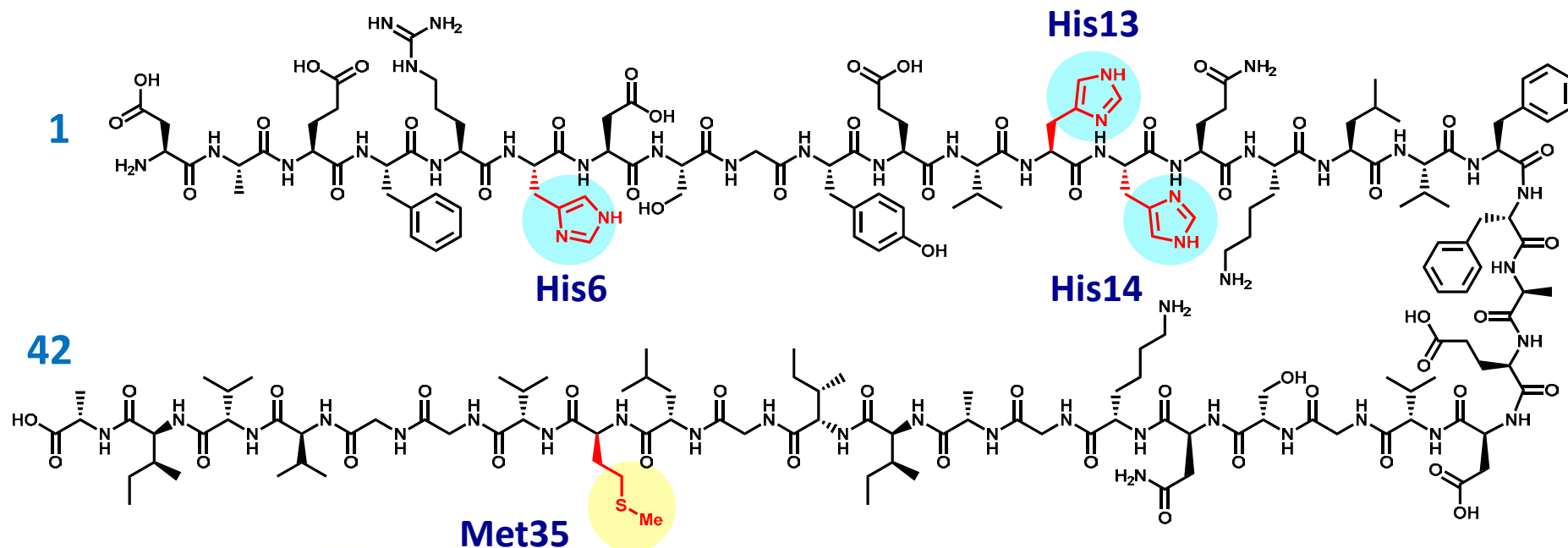
人工エピジェネティクス
分野創出と医療応用へ

Amamoto, Aoi, Nagashima, Suto, Yoshidome, Arimura, Osakabe, Kato, Kurumizaka, Kawashima, Yamatsugu, Kanai, *submitted*.

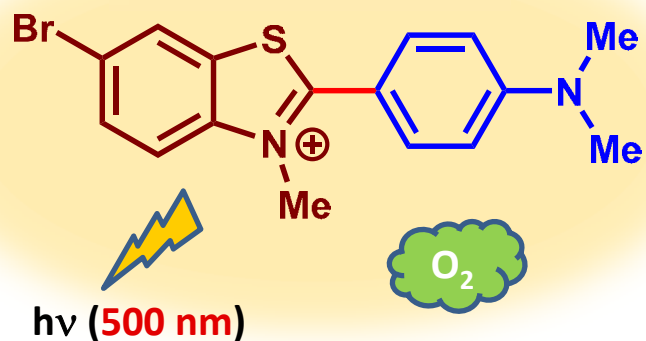
アミロイドβ (Aβ) の化学的酸素化による代謝・除去



Aβ凝集体の化学的酸素化の反応式

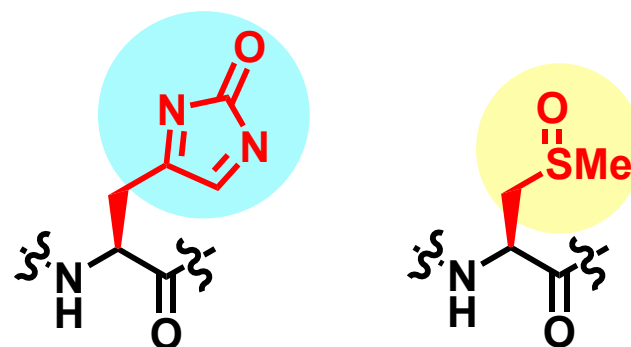


アミロイド除去触媒



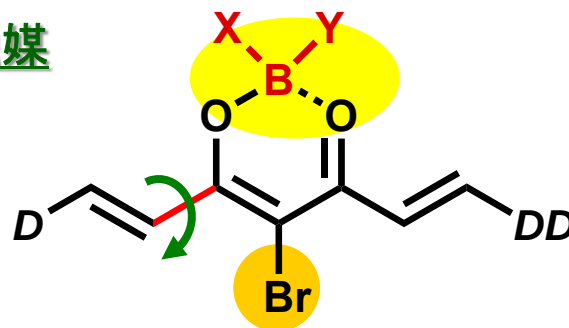
Phosphate buffer (pH 7.4), 37 °C
1.5 h, ~75%

酸素化 Aβ



アルツハイマー病を標的とする触媒医療

アミロイド除去触媒
(進化型)



LED
(λ 780 nm)



動物実験が進行中

- 水中反応に適した構造
- 高い安定性
- 低毒性
- 高選択性

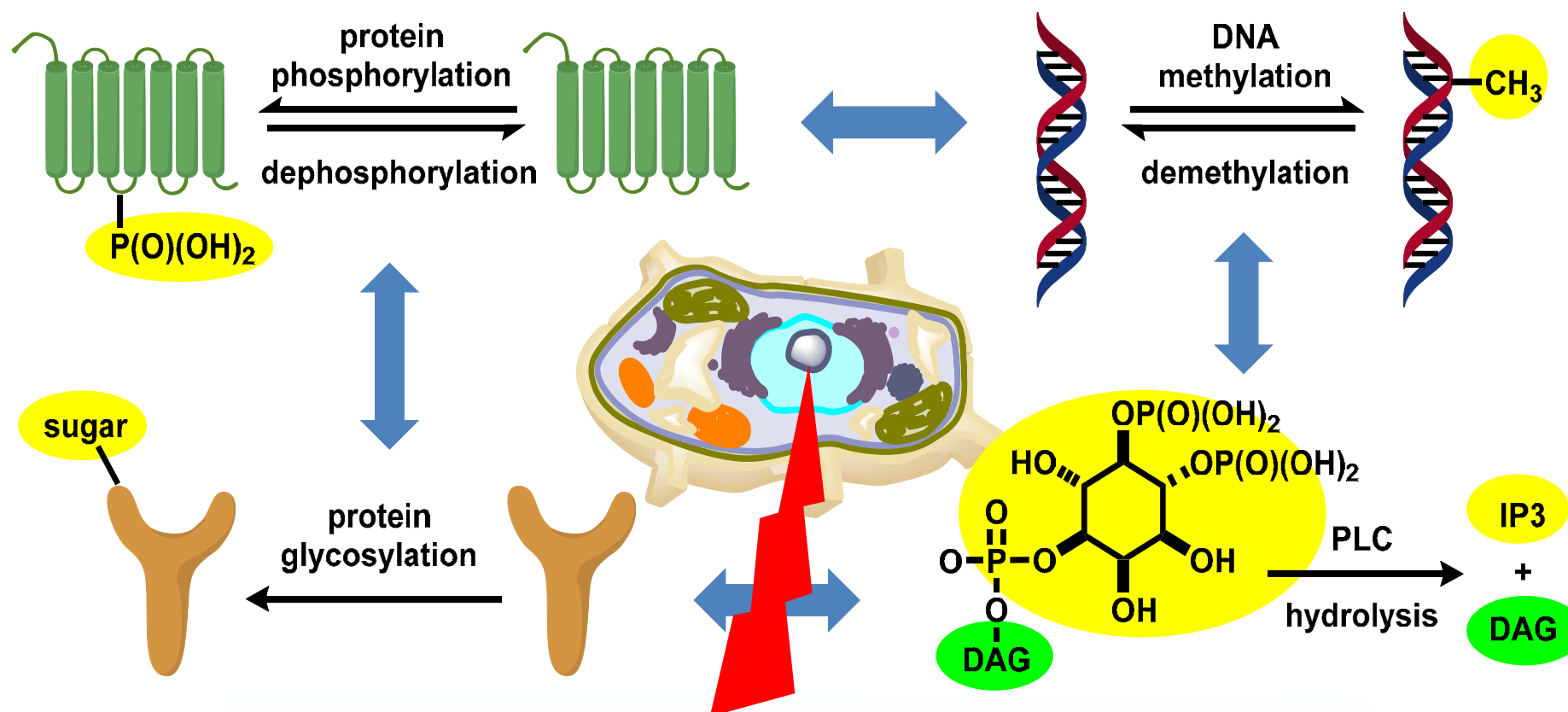


人エプロテアソームの概念創出へ

Ni, Taniguchi, Kuninobu, Ozawa, Hori, Tomita, Sohma, Kanai, *submitted*.

触媒医療 (Catalysis Medicine)

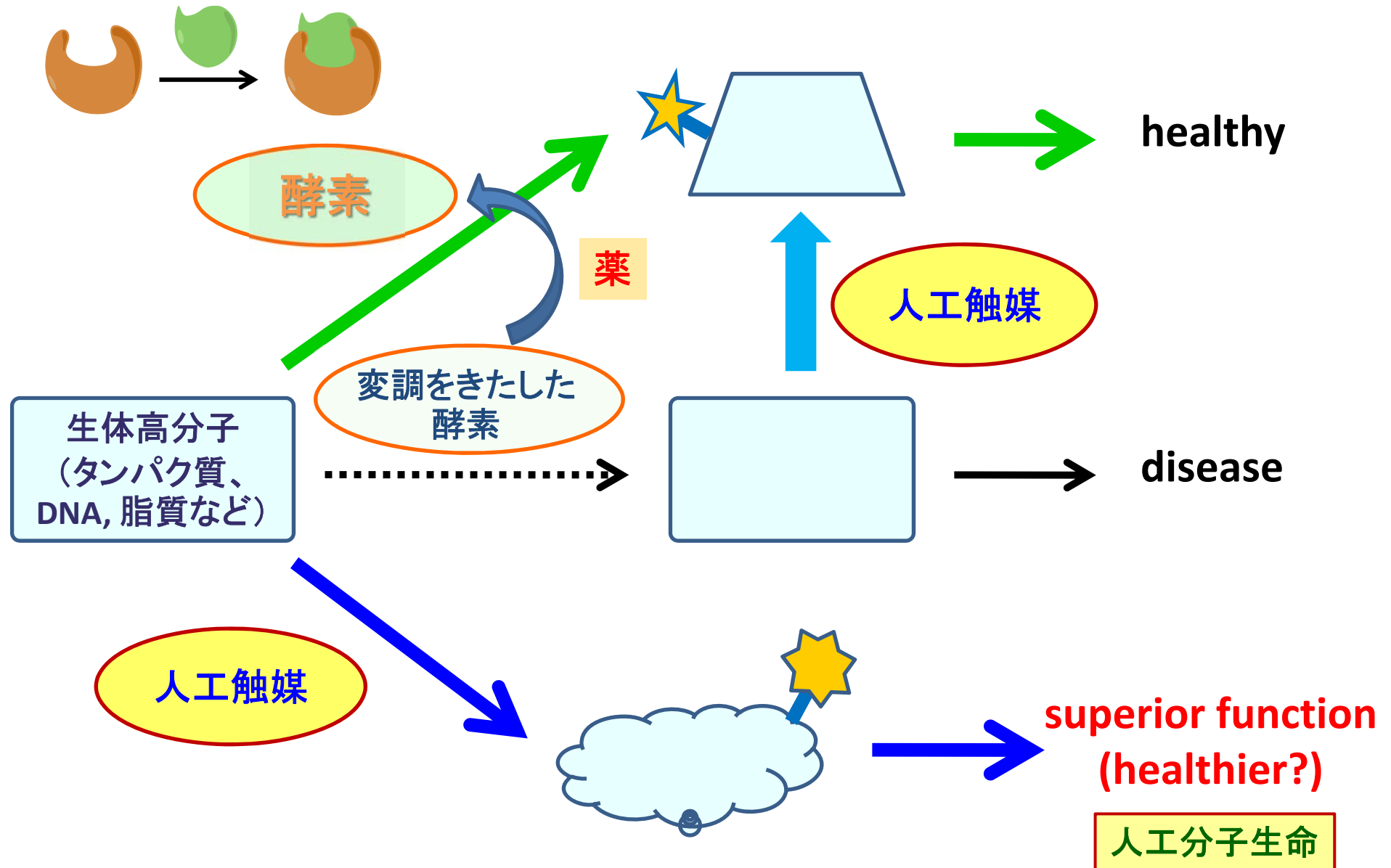
生命は触媒が媒介する化学反応システム



人工触媒によって媒介される化学反応を薬に！

化学と生物の融合から生まれる
世界に例の無い疾患治療パラダイムを日本から発信

触媒医療の将来展望



Chemistry can make life.

Life is simply a matter of chemistry.----James Watson

The answers to the questions we have about biology all lie at the level of chemistry.----Roger Kornberg

What I cannot create, I do not understand.

---Richard Feynman



革新的触媒がつなぐ物質科学と生命科学

物質科学

Synthesizing molecules
(Hardware of Life)
効率的医薬合成

生命科学

Synthesizing chemical order
(Software of Life)
触媒医療、人工分子生命

- 化学反応性
- 選択性
- 低毒性
- ネットワーク(システム)

新合成法
+ 分子設計

- 安定分子の活性化
- 生体高分子の化学修飾

触媒

触媒から生命へ

- 人工エピゲノム
- 病因タンパク質の除去