



医薬品化学講座 教授

増野 匡彦

マシノ タダヒコ

薬学博士

Professor

Division of Bioorganic and Medicinal
Chemistry

MASHINO Tadahiko

Ph.D. in Pharmacy

創薬化学／フラレン／
抗酸化剤／薬物代謝Medicinal Chemistry／Fullerene／
Antioxidant／Drug Metabolism

研究概要

生物有機化学を基盤とした医薬品リード化合物のデザイン・合成を行い、アカデミア創薬を目指しています。

1. フラレンは従来の有機化合物にはない物理・化学的特徴を有し、新規医薬品リード化合物となると考え様々な水溶性誘導体を開発しています。フラレン骨格に導入する置換基により、抗酸化、抗がん、抗HIV、抗HCV活性を見出してきました。作用機序も明らかにし、それに基づいた誘導体の構造最適化を行っています。また、1つのフラレンに2つの作用を持たせた多標的型誘導体の開発を進めており、たとえば抗HCVではNS5BポリマーゼとNS3/4Aプロテアーゼの二重阻害剤を創製しました。

2. 活性酸素フリーラジカルは様々な疾病の原因と考えられており、それらを消去する抗酸化剤は治療薬として有望と考えられます。しかし、抗酸化を主作用とする医薬品はエダラボンのみで、毒性の問題もあります。そこで、従来の抗酸化剤のラジカル消去機構に基づいた新規抗酸化剤をデザイン・合成しています。我々が開発したピリドイン型やβ-ジケトン型抗酸化剤はエダラボンやアスコルビン酸よりも高い活性を示しています。

3. 薬物代謝は医薬品開発で重要であり、特に毒性と関連する反応性代謝物の生成は問題になります。我々は有機化学の見地から反応性代謝物を予測し、その生成の同定、生成機構の解明を行っています。さらにそこから反応性代謝物が生成しないリード化合物のデザイン・合成も行っています。

上記以外にも、パーキンソン病治療薬、生体防御系の誘導を行うNrf2の活性制御により各種疾病や薬剤耐性癌の治療薬になるリード化合物の創製も行っています。

Our studies are the design and synthesis of lead compounds for medicine aiming at academia innovative drug development based on bio-organic chemistry.

1. Fullerene is a novel carbon material and has attracted a great deal of attention. We have been synthesizing water soluble fullerene derivatives and investigating biological activities, such as antioxidant, cancer, anti-HIV, and anti-HCV activities. We expect fullerene derivative as novel lead compounds for medicine.

2. Antioxidants that eliminate reactive oxygen species (ROS) and free radicals are expected as candidates for new drugs because ROS cause various diseases. We are developing novel antioxidants with different structures from existing antioxidants.

3. The production of reactive metabolites is important in relation to toxicity of drugs. We have been investigating novel metabolic pathways which produce reactive metabolites. Based on this pathways, we optimize the structures of drugs or lead compounds to prevent reactive metabolites production.

We also study the novel lead compounds for Parkinson's disease and for drug-resistant cancer which control Nrf2 activation.

主な論文

1) p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming, *Nat Commun* 7, 12030, (2016) 1-16.

2) Novel fullerene derivatives as dual inhibitors of Hepatitis C virus NS5B polymerase and NS3/4A protease, *Bioorg Med Chem Lett* 26, (2016) 4565-4567.

特許

潰瘍性大腸炎の予防または治療剤と新規フラレン誘導体

