



医薬品化学講座 准教授

大江 知之

オオエ トモユキ

博士 (薬学)

Associate Professor
Division of Bioorganic and Medicinal
Chemistry

OHE Tomoyuki

Ph.D. in Pharmacy

創薬化学／薬物代謝化学

Medicinal Chemistry／Drug Metabolism

研究概要

創薬研究において、合成した候補化合物の薬物動態 (ADME) や毒性 (T) の評価は重要であり、薬効評価と平行して行う必要があります。しかし、従来のアカデミア創薬では、これらが十分に行われてきたとは言えず、*in vivo*での薬効評価や開発の段階で問題を生じるケースが多くありました。そこで、私はアカデミアにおいてもADMET評価の必要性を感じ、本格的な評価系の構築とそれを用いた創薬研究を行っています。特に、ADMETのM (Metabolism, 薬物代謝) は生物有機化学的な視点が必要なので、我々有機化学系研究室としての持ち味を活かせると考え、有機化学を基盤とした独自の創薬研究を進めています。

代表的なものとして代謝活性化についての研究があります。代謝活性化とは、医薬品が代謝を受け、反応性が高い中間体 (反応性代謝物) が生成し毒性が発現することを言います。反応性代謝物は数々の毒性の原因になると考えられており、近年、製薬企業において、反応性代謝物の生成の可能性が低い医薬候補品の創製を行っています。一方、市販医薬品の中にも代謝活性化を受け、肝毒性等を惹起するものが数多く知られており、市場から撤退したものもあります。私は、肝毒性を示すものの薬効の面で他に代わりがない極めて重要な医薬品に着目し、その代謝活性化機構を解明し、その知見に基づき、最小限の構造変換により安全性の高い改良型医薬品を創製してきました (例: ベンズブロマロン、ジクロフェナク、ネビラピンなど)。また、その際に必要となる反応性代謝物を簡易的に検出する新たな蛍光プローブの創製も進めています。

The evaluation of ADMET properties (absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity) is inevitable for the final clinical success of a drug candidate. However, these properties have not been sufficiently assessed in academic drug discovery programs. Our lab focuses on the development of full-fledged ADMET assay systems in the academia and ADMET research based upon our expertise in the field of organic chemistry.

One area of my research focus includes metabolic activation which plays critical roles in drug metabolism. Metabolic activation of drugs to chemically reactive metabolites that are capable of modifying cellular macromolecules results in acute and/or idiosyncratic toxicities in human. Some marketed drugs are known to generate reactive metabolites and exhibit hepatotoxicity as side effects. These drugs must be carefully used on medication or withdrawn from the market in the worst-case. I am aiming to design and develop improved medicines to avoid the formation of reactive metabolites by investigating the metabolic activation mechanism of such hepatotoxic drugs.

主な論文

T. Tateishi, T. Ohe, D. Yasuda, K. Takahashi, S. Nakamura, Y. Kazuki, T. Mashino *Drug Metab Pharmacokinet* **35**, 238-243 (2020).

T. Ohe, R. Umezawa, Y. Kitagawara, D. Yasuda, K. Takahashi, S. Nakamura, A. Abe, S. Sekine, K. Ito, K. Okunushi, H. Morio, T. Furihata, N. Anzai, T. Mashino *Bioorg Med Chem Lett* **28**, 3708-3711 (2018).

知的財産

パーキンソン病治療薬 増野匡彦, 大江知之, 高橋恭子, 安田大輔, 田崎嘉一 特願2019-014281 2019/01/30 PCT/JP2020/003462 2020/01/30.

潰瘍性大腸炎の予防または治療剤と新規フラウレン誘導体 堤康央, 吉岡靖雄, 東阪和馬, 増野匡彦, 大江知之, 山名修一, 青島央江 WO2014/129513 2014/08/28.

