



薬学教育研究センター 教授

大江 知之

オオエ トモユキ

博士（薬学）

Professor
Education Research Center for
Pharmaceutical Sciences

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。これにより、パーキンソン病治療薬や抗がん剤となり得る複数の候補化合物の創製に成功しています。

一方で、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、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創的な薬物代謝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、それにより臨床開発が中止になったり、市販後重篤な肝毒性等を引き起こし市場から撤退した医薬品も数多くあります。従って、代謝活性化のリスク評価は、製薬企業にとって死活問題であり、安全な医薬品創製において不可欠なものです。

私は、肝毒性を示すものの薬効の面で他に代わりの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)。また、様々なタイプの反応性代謝物を簡易的に検出する新たな蛍光試薬の創製にも成功しました。

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. My lab focuses on the development of full-fledged ADMET assay systems in the academia and ADMET research based upon my expertise in the field of organic chemistry, which has led to the successful discovery of several candidates that could become Parkinson's disease and anti-cancer drugs. 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. Some marketed drugs are known to generate reactive metabolites and exhibit hepatotoxicity as side effects. I am aiming to design and develop improved drugs to avoid the formation of reactive metabolites by investigating the metabolic activation mechanism of such drugs. I have also succeeded in developing novel fluorescent trapping reagents for simple detection of various types of reactive metabolites.

主な論文

1. Y. Tateishi, C. Sibasaki, K. Takahashi, S. Nakamura, Y. Kazuki, T. Mashino, T. Ohe Synthesis and evaluation of tofacitinib analogs designed to mitigate metabolic activation, *Drug Metabol Pharmacokinet* **43**, 100439 (2022).
2. C. Sibasaki, O. Mashita, K. Takahashi, S. Nakamura, T. Mashino, T. Ohe Development of a fluorescent-labeled trapping reagent to detect reactive acyl glucuronides, *Chem Res Toxicol* **34**, 2343-2352 (2021).

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.

