

財団法人 乙卯研究所

平成23年度事業報告

1. 平成23年度事業報告

研究報告

前年度に引き続き、医薬候補の可能性のある抗菌性化合物について、サルを用いた動態と毒性についての予備試験をすすめてきた。その結果、人での血中濃度が有効濃度に達しないと結論でき、抗MRSA剤としてのこの研究は終了に向かう。しかし、これらの化合物の多くのもに、結核菌に対する強い抑制効果が確かめられ、種々の薬剤耐性株にも有効であり、現在動物を用いての試験をすすめている。現在は、若干の新規化合物の合成も進めている。

リガンド不明の核内受容体 ROR のリガンド探索の過程で、レポーター転写系の活性を強く阻害する化合物がえられた。その阻害メカニズムの研究を進め、新しい種類の転写後の蛋白修飾を起こすことがわかり、その蛋白の修飾構造は特定のリシン残基をアシル化するもので、成果を報告できる段階に来ている。一般性を有するかどうかについての検討をすすめている。

レチノイドの研究は、動物試験に向けた中量規模の合成を進め、一部について協力者がえられ開発へ向けての試験を進めている。タミバロテンのプロドラッグに良好なものがえられており、本化合物はタミバロテンの後継となりうるもので、この誘導体について一層の優位性があるかどうかを検討している。さらに本化合物の代謝特性は特徴的であり、薬物代謝研究への寄与も大きい。タミバロテンの適用拡大に見通しが出れば、本薬は後継品種として開発に進みうると考えている。

多くの協力者のおかげもあって、タミバロテンを用いたアルツハイマー病の第2相治験を、小規模ながら開始し、患者のエントリーも進んでいる。米国で同じような試験を企画しており、その進捗があると、大きなインパクトがあると見られる。これらの結果が順調に進めば、上記のプロドラッグも新規化合物として開発に進めることができよう。次年度に向けてトランスレーショナル研究を精力的に計画する。

医薬品化合物のファーマコフォア構造として開発したトリペラチン、オキサペラチン誘導体を分子中に持つD2阻害活性を持つ向精神薬を合成した。この周辺領域として、癲癇薬とその周辺を目的としてケイ素含有化合物を合成した。疼痛モデルにおいてかなりの活性があり、目標までもう一息である。活性が確認されれば、医

薬品かに向けて集中的な計画をすすめたい。

過去に天然物合成の一環で進めたテレオシジンのアナログであるインドラクタムやベンゾラクタムが膵臓の幹細胞をベータ細胞に分化させるという報告があり、これらにケイ素官能基を導入しつつある。合成がやや困難であるが、合成に目処が立ったところである。ビトロの実験以上に進むには合成の改良が必要である。

トロポロンの基礎的な研究は終了し、論文の作成をすすめている。アルツハイマー及びパーキンソンに関するバルセロナ (PDAD) において、またアルツハイマーの臨床試験開始についてサンディゴ (CTAD) において発表をした。また、オキサゾリジノン抗生物質について ICAAC おいて発表した。

研究助成

「レチノイドの臨床研究」の課題で公募助成し、随時、助成対象を募集中であるが、課題が臨床に限定されていることと、今期来期の経営状態をかんがみ積極的な広報をやや控えているため、採択課題は予定以下であった。具体的には、助成金は「アルツハイマー病の探索的 2 相治験」の 1 件である。フッ素化学奨励賞は過去 3 回を省みると応募者が固定されているので本年度は公募を見合わせた。

研究指導

本年度の分子設計研究に関わる研究指導は 23 年 10 月を持って終了した。
博士研究員などの指導はなかった。

その他

22 年度には従来からの懸案事項であった評議員会設置のための寄付行為の改定がなされたので、新公益法人制度への移行のため申請を 23 年 10 月におこない、24 年 3 月に内定し 24 年 4 月 1 日発足となり、登記を行った。24 年度からは新理事及び新評議員により運営される。