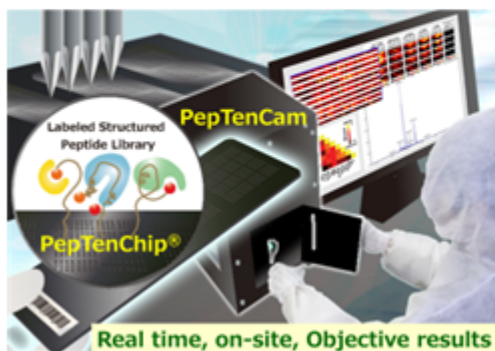




ハイペップ研究所の次世代ヘルスケア【創薬、診断】技術：受託研究・ 受託合成・解析、技術導出、協業、研究支援機器・試薬製造販売

PepTenChip®システムを用いる検査、診断法

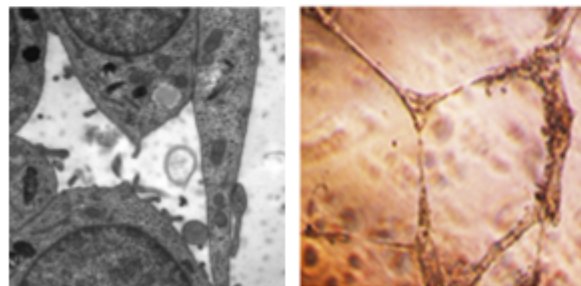


疾患マーカー未知、確定診断法が無い場合にも有効
→ バイオチップと統計解析
→ 先制医療、在宅診断、遠隔地診断：リアルタイム・オンサイト医師に個人的スキルに依存しない客観的指標

PepTenChip®は使い捨てではなく、繰り返し使用が可能
現在、未病【前がん】検査、多発性硬化症診断で評価中

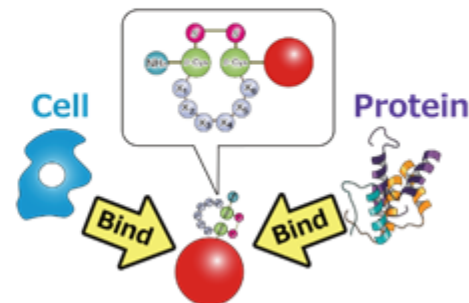
持続型血管新生剤AGP【再生医療】

生体内酵素耐性、血管新生ペプチドAGP (PAT.P) = 毒性のない比較的小分子の接着作用と強い血管新生能を有するペプチド、バイオコンジュゲートとして生体材料にも適する。最近作用機序も報告。現在、移植実験で評価中



OPOB：創薬探索、固定化ペプチドライブラリー

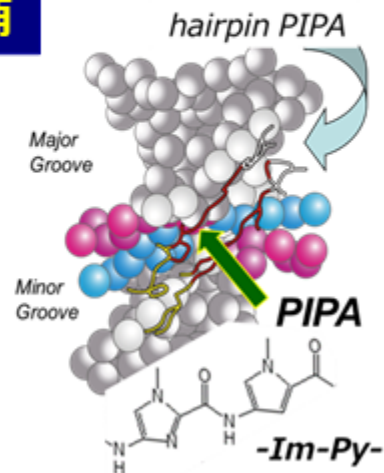
基板の代わりにゲル様ビーズ1粒上に1種だけの高純度捕捉分子が固定化。スクリーニングされたビーズの構造解析を受託。24種のアミノ酸による2億種類に加え、【新製品】ドラッグ候補に近い構造体をヒットさせるためにビルディングブロックを選別、構造解析をより迅速化した。薬物様構造の出現頻度が高い、ヒットしやすい構造のライブラリーでファージディスプレイ法の欠点を克服できる。デコンボリューションも受託で実施



- 天然19+非天然5種 [24⁶]=2億種
- フォーカス・ライブラリー 300万種

PIPA創薬：新規機序の遺伝子制御薬候補

新規中分子創薬 ピロール・イミダゾールを主構成ユニットとするペプチドで二本鎖DNAを配列特異的に認識する遺伝子制御薬候補, 特定DNAの可視化も可能である。PIPAは合成・精製が困難な物質であるが、治療薬として実用化するためには臨床治験のために量が必要である。最近、弊社では世界に先駆け、工業製造技術を確立した。また、PIPAの検査への応用として、ヒトのテロメアを特異的に可視化するプローブPIPAの開発にも成功した。





創薬新技術

PepTenChip@hipep.jp OPOB創薬ご案内

はじめに、弊社は生体の分子認識の産業への応用で創業しました。最近完成させた次世代ヘルスケア技術4項目を以下のサイトで90秒でご紹介します(Japan Healthcare Venture Summit-BioJapan2021から) 今回ご提案させていただくのは、そのうちの一つです。 <https://www.youtube.com/watch?v=A1zVSID88Zo>

背景 ハイペップ研究所は創薬探索ツールとして高純度のOPOBライブラリ（ゲル様ビーズ1粒上に1種だけの高純度ペプチド捕捉分子が固定化されたもの）を有し、すでに数社へ販売実績がある。スクリーニングされたビーズの構造解析をDeconvolutionと称するが技術ノウハウが多くこれも有する。選別されたビーズ上の固定化ペプチドの解析技術では、エドマン分解があるが、その制約はN末端ブロック化である。アッセイ中に、エドマン分解を受けなくなる事象を経験した。質量分析法による構造解析法は高額な装置の習熟維持費と、データの解釈がバリアとなっている。ハイペップ研究所では過去数年にわたり、解析のルーチン化に取り組み、受託解析の実現に務めてきた。新規に開発した、部分加水分解と高分解能なMS/MSの組み合わせで解析を可能にしたが、問題はまだ残り、加水分解が配列依存であるため、時として、合成すべき二次ライブラリーの数が増える。

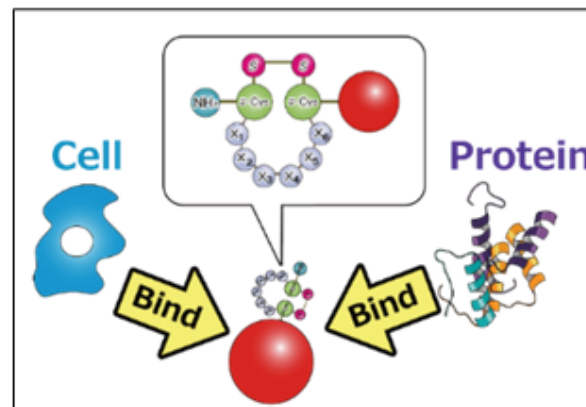
分子の立体構造をよりリジッドにするため、環状ペプチドライブラリーの構築に踏み切った。天然・非天然を併せて24種類のアミノ酸誘導体を用いてヘキサペプチドライブラリーを全種類作製した。ダイバーシティは24の6乗、約2億種類に上る。2億種類のビーズは乾燥重量では1粒に1種類でも100gを超える。環状化はシステイン残基のスルフィドリル基を利用、分子内のみのジスルフィドを有する合成法を確立、バイオアッセイ中に内因性の酵素で切断されることを防ぐためにCysteineはD体を使用、極めて丁寧な分配・混合・検定を繰り返し高純度ライブラリーである。

選択された有用なリガンドは単独で標的たんぱく質制御分子として活用できるだけでなく、リンカーを介した状態で選別されているため、他の機能性分子とのコンジュゲーションにも適しており、幅広い応用が期待できる。

Hirata, A.; Nokihara, K., *Tetrahedron Lett.*, 55, 4091-4094 (2014)

文献：成書2018 技術情報協会「ペプチド医薬品開発のためのスクリーニング・安定化・製剤化技術」,第1章10節 ペプチドビーズライブラリーを用いた標的探索：軒原清史他著；

原報 Nokihara, K., et., al., *Amino Acids*, 48, 2491-2499 (2016)





ディスプレイ法で提示されるペプチドは人工的な改変を受けていても**リボソーム上での翻訳に依存**しており、化学的に合成されるライブラリーと比べると空間当たりの多様性の創出では大きな制約を受ける。一方で1種類当たりの分子数が多いOPOBは「活性物質ありき」の創薬にも対応可能であり、リガンドと標的分子をセットで得る試みにも応用できる。我々は化学的な手法による柔軟性の高い本方法を採用した。本手法では1ビーズ当たり80~100 pmolの分子コピー数があるので未知の標的分子の探索に適している。近年の分析技術を用いれば、未知の創薬標的と新しいリード化合物をセットで網羅的に同定する一つの有用な手段になり得る。我々は質の高いビーズ固定化ライブラリーを製造する技術だけでなく、質量分析によりリガンドの配列と相互作用した標的分子の両方を解析する方法を有しており【バイオチップの開発】、創薬研究に有用な情報を効率的に取得する態勢を有している。

新規開発技術と第3のライブラリー(新製品)

ドラッグ候補の選択的獲得に特化したライブラリーを考案、従来のファージディスプレイ法の欠点の克服やデコンボリューションの効率を上げるために生まれた。共同研究開発や選別ビーズの受託解析と選別ペプチドの受託製造も行う体制を整えた。

- ① ドラッグ候補に近い構造体をヒットさせるためにビルディングブロックを選定。構築するビルディングユニットの数を減らし、創薬に有用な構造のビルディングユニットを選別使用【過去のデータ等に基づく】
- ② リボソーム上で翻訳されるアミノ酸に制約されない創薬リード分子の取得に適した構成
- ③ 高い薬物様構造とその多様性を有するライブラリー
- ④ ビーズ内に構造解析をより迅速容易にする仕掛を組み込んだ
- ⑤ 製造と構造解析の効率を飛躍的に高めた。ライブラリーの各化合物は薬物に近い構造のため構成アミノ酸を選別し、リボソーム上で翻訳されるアミノ酸のように制約のないリード分子の取得に適している。探索効率が飛躍的に向上。
- ⑥ クスリらしい構造の出現頻度が高い、ヒットしやすい構造を考慮したライブラリーなので**ビーズだけの販売は行わない**。
- ⑦ 最低販売単位には、全種類の構造体が複数含まれる。これまでの経験から取扱中にビーズの機械的破壊が起こる多場合でも確実にHitを見出すためである。
- ⑧ デコンボリューション、確認用化学合成品の納品などが下流のサービスあり。納期2週間、成果物に若干のロイヤリティ



研究支援機器試薬製造販売 主要製品

- ◆ 主に化合物ライブラリー構築とその解析に関連する機材装置類、関連消耗品、試薬類の製造販売【基本的に自社研究用に独自開発したものが商品】
 - ◆ 生体計測、検査・診断：次世代バイオチップPepTenChip® と検出器PepTenCam
 - ◆ 各種多種同時合成装置・加水分解装置・化学誘導体化装置 → 創薬研究用
- 2017年アジア進出をきっかけに、外注から自製化に切り替え、設計・組立・修理を自社で実施



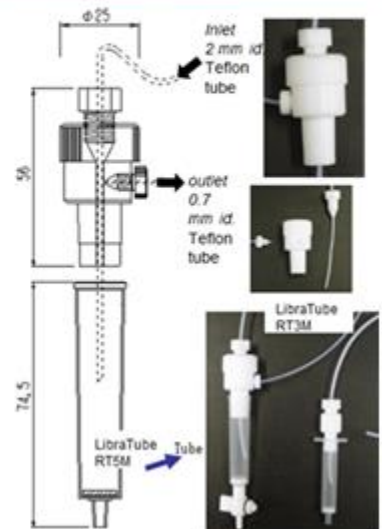
PepTenChip®



LibraTube® 多目的反応カラム



PSL-2050 20 mL X 5





一 創業者の多分野【生体関連分子を中心とした、有機合成・高分子化学・免疫化学、医学・薬学、分析科学、装置エンジニアリング】に亘る研究開発歴を生かしたコンサルテーション

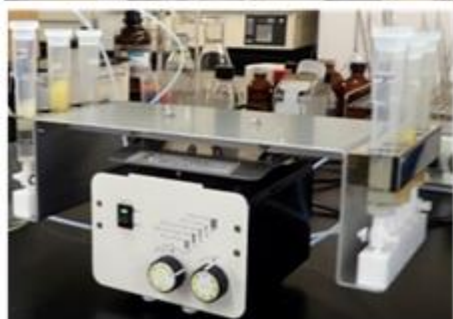
中分子医薬候補として各種のペプチドの応用が盛んとなっている。一般に強い立体構造をとるペプチドの合成は難合成とされており、環状型や凝集性の強いペプチド【プリオン関連】等である。創業者はこれまで多くの難ペプチドを合成し自身の生物化学的研究に用いてきた。また、バイオコンジュゲートとして、細胞膜・核膜透過性ペプチド、生体材料などの機能性ペプチドの応用研究実績も多い。受託合成はこれまでの実績を駆使した事業である。合成はいわゆるアッセンブリ（化学合成工程）のみではなく、精製と検定まで行わねばならないのは言うまでもない。とりわけ分離分析ではノウハウが多い。

確立メニューのあるものは、基本的に受託合成、受託分析、それ以外は受託研究で実施

主な受託メニュー	内容
ペプチド・ポリアミド誘導体のデザインと合成、ライブラリーの構築	ペプチド、特殊アミノ酸導入ペプチド、糖ペプチド、脂質ペプチド、N末C末誘導体化、環状ペプチド、リン酸化・硫酸化ペプチド、各種標識化、グルタチオン等の代謝物ライブラリー、細胞透過ペプチド、ペプチド核酸(PNA)、ピロール・イミダゾールをビルディングブロックとするポリアミド(PIPA)、各種バイオコンジュゲートの作製(PEG付加等、クリック反应用誘導体化、ケミカルライゲーション、ペプチドビークル(DDS))
アミノ酸配列分析	Ion Trap LC-MS/MSによる解析 + MALDI-TOF-MS/MSによる配列解析、データベース検索
各種質量分析	LC-MS、あるいはMALDI-TOF-MSを用いた質量分析、MS/MS、データベース検索
アミノ酸組成・キラル(DL)分析	GMP準拠 ジアステレオマー分析ではない絶対キラル分析、ペプチド含量分析、アミノ酸組成分析
その他の微量分析	GMP準拠 残存有機溶媒定量、付着水、水分定量、有機酸（酢酸、TFA等）定量分析
簡易アミノ酸分析	独自の手法による簡易組成分析（多種同時）
マイクロアレイ関連サービス	テーラーメイドバイオチップ（マイクロアレイ）製作（受託アレイ化）と受託による蛍光検出
テーラーメイドマイクロアレイ基板製作	新規素材アモルファスカーボン基板、バイオ検出用マイクロウェル、マイクロ流路製作加工、基板特殊表面化学による誘導体化の受託



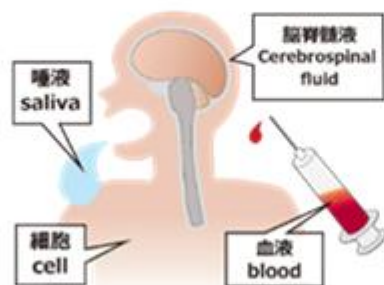
ハイペップ研究所の独自技術と設備を駆使する受託業務



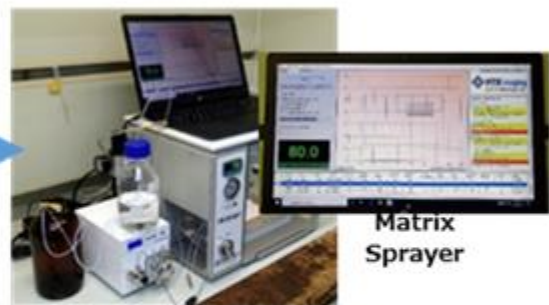
化学合成
精製



データ解析



Chip & MS



Matrix
Sprayer



PepTenChip®



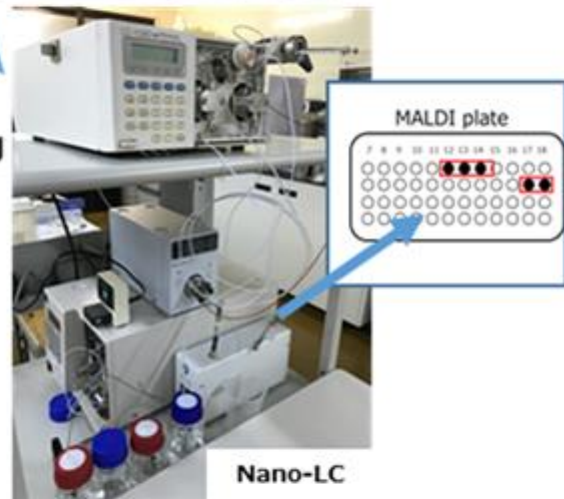
検出装置 (自社開発)
Image Reader

データ採取
Data collection

New detector,
PepTenCam

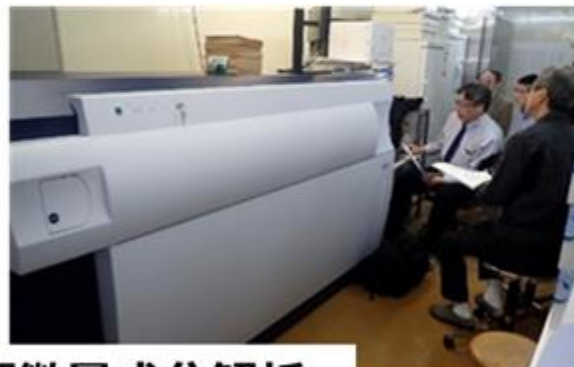
de novo
sequencing

LCMS
MALDI-TOF-
MS/MS



Nano-LC

MALDI plate



合成品の検定、超微量成分解析



技術製品Webコンテンツ一覧（著作権が出版社の論文はリクエスト）

- ① 会社案内
 - ② 製品案内
 - ③ 次世代バイオチップPepTenChip®（生体計測、検査・診断）バイオチップ検出器 PepTenCam
 - ④ 多様な経験実績に基づく受託事業
- ◆ 受託合成 ペプチド・ピロール・イミダゾール・ポリアミド(PIPA)・ペプチド核酸・バイオコンジュゲート等の化学合成
 - ◆ アミノ酸組成分析、キラル分析、水分・残存有機酸・残存有機溶媒の定量分析(GMP)
 - ◆ PIPAによる遺伝子ノックダウン技術解説
 - ◆ DNA特異的認識による創薬、バイオ検出（遺伝子治療）、遺伝子発現制御研究用PIPA、テロメア可視化PIPAプローブ
 - ◆ 受託分析 アミノ酸組成分析・キラル受託分析・質量分析、簡易迅速アミノ酸分析
 - ◆ 小型多種品目合成装置PetiSyzer
 - ◆ 多種同時化学誘導体化装置AHST-16
 - ◆ 試薬:アミノ酸誘導体・固相合成担体・異常アミノ酸ミモシン・各種ライブラリー
 - ◆ 創薬探索:環状ペプチド固定化ビーズライブラリー・ペプチドビークル
 - ◆ 再生医療 血管新生ペプチド（AGP）とその複合体

このほかコンビナトリアル有機合成研究、創薬研究関連支援ツール機材消耗品も取り扱っています



ハイペップ研究所Webコンテンツ一覧

<http://hipep.jp/?p=3961>

- ① バイオチップ PepTenChip®・研究用アレイ蛍光検出装置・各種表面修飾基板
 - ② 受託合成 ペプチド・PIPA・PNA・ペプチドコンジュゲート等の化学合成
 - ③ 受託分析 アミノ酸組成分析・キラル受託分析・MALDI-TOF質量分析
 - ④ 装置 小型多種品目合成装置PetiSyzer・
多種同時化学誘導体化装置AHST-16
 - ⑤ 試薬 アミノ酸誘導體・固相合成担体・高効率縮合剤、異常アミノ酸ミモン・
各種ライブラリー
 - ⑥ 創薬 環状ペプチド固定化ビーズライブラリー
 - ⑦ 再生医療 血管新生ペプチド (AGP) とその複合体
 - ⑧ 遺伝子治療 遺伝子発現制御研究用PIPA、テロメア染色プローブ
- このほか研究関連支援ツール機材消耗品取り扱っています

会社案内

製品案内 Products Information

次世代バイオチップPepTenChip®
(生体計測、検査・診断)

★新製品

バイオチップ検出器: PepTenCam

★ 多種同時化学誘導体化装置AHST-16

★ パーソナル固相合成機PSP-5200

受託による合成・分析・検定サービス

ピロール・イミダゾール・ポリアミド(PIPA)受託合成
残存・有機溶媒の定量分析

テクニカルノート Technical note

PIPAによる遺伝子ノックダウン・遺伝子治療
環状ペプチドビーズ・ペプチドビークル
DNA特異的認識による創薬、バイオ検出
簡易迅速アミノ酸分析

ペプチド科学に関連する主な業績・概要 (特に難ペプチド関連)

- Biopolymers 106, 422, 2016. ペプチドグリカンマイクロアレイ
- J. Am. Chem. Soc., 136, 11546, 2014. テロメア認識PIPAの合成
- Tetrahedron Lett. 55, 4091, 2014.
Peptide-vehicles (DDS)バイオコンジュゲート
- J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol., 36, 2960, 2013.
難ペプチドの分離分析
- FEBS Lett, 587, 673, 2013. 牛脳からプリオン構造変換ペプチドを発見
- Int. J. Med. Sci., 9, 1, 2012.
脳内蛍光イメージングのためのPNAコンジュゲート
- Bull. Chem. Soc. Jpn., 83, 799, 2010. 糖ペプチド
- Int. J. Pep. Res. Therapeutics. 13, 377, 2007. 61 残基からなり、
分子内に2本のジスルフィド結合を有する脈管作動ペプチドの化学合成
- Chirality, 13, 431, 2001. 天然・非天然アミノ酸の絶対キラル分析
- Anal. Chem. 70, 3505, 1998.
SH基のマイクロヘテロジェネイティの定量解析
- Amer. J., Chem. Soc., 110, 7847; Nokihara, K., Peptides, 11,
185, 1990. アミノ酸残基(各88, 126)よりなる心房ペプチドの固相法による
学合成、分子内架橋後精製、物理化学的諸性質のみならず、免疫化学的、生
物化学的、天然品と同等である事を証明

成書

ペプチドビーズライブラリーを用いた標的探索
ペプチド医薬品のスクリーニング・安定化・製剤化技術
第1章 第7節 pp 50, 2017. 技術情報協会
ペプチドマイクロアレイによる検査診断
医療・診断をささえるペプチド科学—
再生医療・DDS・診断への応用—
平野義明監修 第VII編 診断・イメージング
第7編第5章 pp 306, 2017. シーエムシー出版

総説

ライブラリーの検定のためのコンビナトリアル分析
(ハイファン入りテクノロジー)
化学と生物, 学会出版センター, 39, 56, 2001.

高効率なペプチドの化学合成とライブラリーの構築
生体材料, 17, 1, 1999. 日本バイオマテリアル学会誌,
高分子刊行会出版)

ご要望がございましたら個別にpdf論文をお送りいたします