

# ハイペップ研究所の探索創薬モダリティ リガンド型中分子

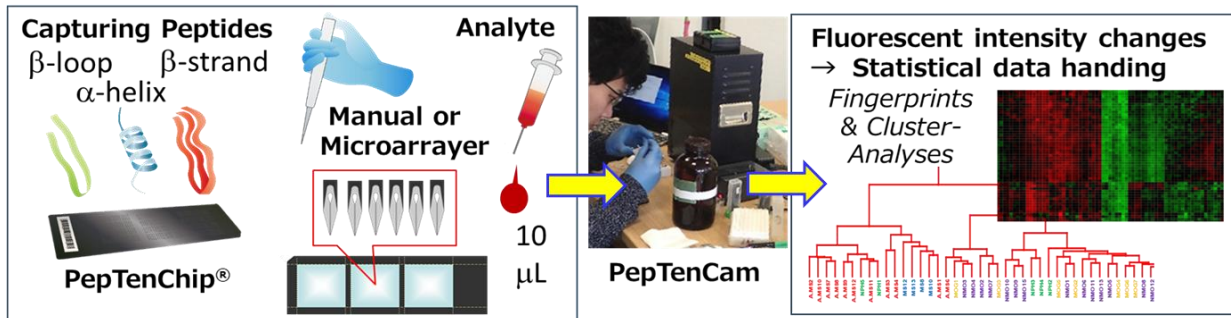
## 新規診断検査システム+創薬探索技術へ応用

- 新規基板材料、アモルファスカーボンに検体捕捉分子を固定化したマイクロアレイによる検査
- チップ基板の代わりにゲル様担体に環状ペプチドを固定したライブラリーによる探索
- DNA認識で過去にPNA【膜透過モジュールとのコンジュゲート】、その後PIPAに着目



### [1] バイオ検出、診断への応用

ハイペップ研究所は、分子認識に基づくタンパク質相互作用に視点を置き、ペプチド誘導体を捕捉分子として用いたバイオチップの研究開発を推進、新規原理を確立＝検体添加前後の蛍光強度変化は用量依存でプロテインフィンガープリントとして可視化できる。構造ペプチドを捕捉素子として、1:1認識に限定されない。認識と統計手法を用いるPepTenChip®を開発。疾患陽性分子未知でも解析が可能、**チップは使い捨てではない**。このためのキーテクノロジーの一つが固定化技術である。 **クラス1医療機器許認可申請準備中**



**当該バイオチップの使命** ①疾患陽性マーカー分子が未知 ②治療法が異なる類似疾患の識別 ③保険が適用されない未病の早期診断 ④医師の個人的スキルに依存しない客観的判定 ⑤簡便な非侵襲検査

**鍵となる確立した技術** ①高純度捕捉分子＝蛍光標識・*de novo*デザインペプチドライブラリー約2500種合成 → 選別 → アレイ化 ②新規チップ基板素材（アモルファスカーボン）と表面化学：蛍光強度変化は極めて微小なので捕捉分子の品質とともに基板が重要 ③アレイ化のためのナノテク技術：アレイヤーを用いる数ピコリットルの固定化、手動アレイ化法（アレイヤーを所有しない研究者でも独自のアレイ製作が容易）④蛍光強度測定装置：据え付け時の調整やメンテナンスが不要；軽量小型・機内持込；特殊試薬、前処理等が不要；習熟不要 → フィールド、遠隔地等での測定が可能（在宅医療）★当チップは使い捨てではなく、繰り返し使用できる：安定で繰り返し洗浄、拭取りでも脱離しない；長波長検出の蛍光色素は劣化しない ⑤統計解析法

最近の主な論文 日本語総説：化学工学第88巻, **61**, 2024; *Anal. Methods. (RSC)*, **17**, 4590, 2025. →



### 臨床応用 疾患マーカー未知、確定診断法が無い場合も有用

**胃液による未病判定**：組織を採取すること無く、胃液検査のみで胃がんになるか否かの識別が出来た。検査は約30分。当チップの再現性、精確性は同時に採取した組織の病理検査で確認。

**多発性硬化症の識別**：Multiple sclerosis：定型（MS）、非定型（AMS）は中枢脱髄疾患の一つで、脳、脊髄、視神経に炎症が起こり発症する。原因不明で根治療法の無い指定難病13である。MS/AMSでは治療法やその効果も異なり、実用的診断法が無い。進行する前の早期の診断、治療が重要な疾病とされる。脳脊髄液を用いて本チップにより MS とAMSの分類に成功し、分類に寄与するペプチド配列を複数特定した。これらを搭載した分類用チップを作製、再現性と精度とを確認した。薬機法（クラス1 医療機器）許認可申請準備中

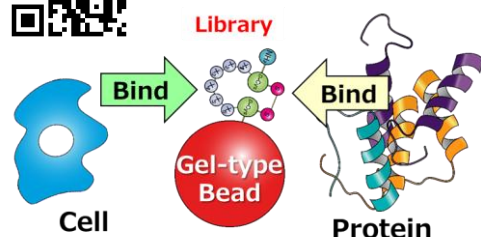
**臨床検体所有の共同研究者、投資、国内外販売代理店を求めている**

### [2] 創薬探索のための化学合成OPOBライブラリー

- 探索成功の鍵は、均一な組成と高品質のライブラリー（純度＝ライブラリーの構築時、均等分割が鍵、分子内だけの架橋、D-Cys で内因性酵素耐性
- OPOBは 1種類当たりの分子数が多く「活性物質ありき」の創薬にも対応
- パラレル同時固相合成構築と構造解析を迅速化
- リガンドと標的分子をセットで同定
- 核酸対応付分子ディスプレイ法の問題点を解決＝ファージ/mRNAディスプレイはリボソーム上での翻訳に依存

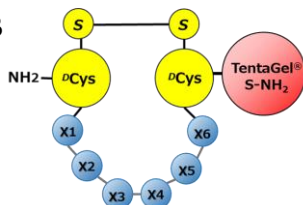


One Peptide immobilized on  
One (single) Bead = **OPOB**



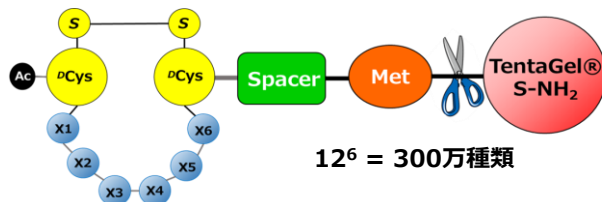
#### ① CP240B

24<sup>6</sup> =  
2億種類



#### ② CP12FD

12種の選抜  
（1あるいは2個  
の天然と非天然  
アミノ酸；



12<sup>6</sup> = 300万種類

**難点** ① レジンの分割に労力と時間がかかる

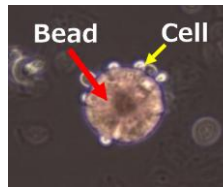
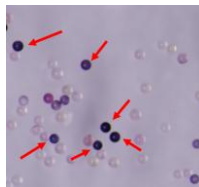
② 高効率配列解析 → **新規ケミストリー開発**

過去の創薬実績、リンスキー則等に基づき個々ライブラリー化合物が薬物様 & 主鎖構造の多様化でファーマコフォアの配置を重視；Met あるいはチオエーテル型の構造で固相から確実な切断を行う；**LC精製無し**でMS/MS分析へ



## 2種のライブラリーを考案：構築工程と配列解析とに迅速性をもたらした

| 仕様       | CP240B [1]                                                                                                               | 新製品 CP12FB (PAT.P) [2]                                                                                                  |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ライブラリー構成 | 24 AA (19 天然アミノ酸 + 5 非たんぱく質性アミノ酸 Cha, Hyp, Nle, Nva, Phg)を使用<br><b>PPI</b> の解析に有用 <i>Amino Acids</i> , 48, 2492, 2016    | 厳選12 アミノ酸を、主に非天然型、同一分子量のビルディングユニットは併用しない、ライブラリーの各構成物が、極めて <b>薬物様構造</b> <i>Chem Biol &amp; Drug Des.</i> 102, 1327, 2023 |
| 多様性      | $24^6 = 200$ 億種類 <b>PPI 解明を主眼</b>                                                                                        | $12^6 = 300$ 万種類 <b>創薬探索を主眼</b>                                                                                         |
| 配列解析     | 直接切り離して構造決定 <b>★新規技術</b> : <i>Analytical Sciences</i> , 40, 1219, 2024 高性能MALDI-TOF-MS/MSでLeu vs. Ile; Nva vs. Valの区別も可能 | 特異的化学解列で単体から標的ペプチドを効率よく切り離し質量分析で迅速に配列決定可<br><b>LC 精製不要：直接開裂 → MS/MS</b>                                                 |
| 仕様       | Size : 90 $\mu$ m, 0.27 mmol/g Loading : 80~ pmol/beam                                                                   |                                                                                                                         |



- ① **タンパク質相互作用分子の探索** 標的分子を標識
- ② **分子標的治療**：がん化した細胞選択的に抗がん剤を導入
- ③ **Peptide-Vehicle**：得られた標的は単独のみでなくバイオコンjugateとして機能性タンパク質制御分子として有用 *THL*. 55, 4091, 2014
- ④ **アフィニティ分離**：得られたOPOBで被認識分子を釣上

**配列解析**：質量分析で標的分子とリガンドの同時解析=1粒の

1/5 で配列解析は十分行える (1粒上に>80 pmol)

**OPOB は “Multiple-to-Multiple” 探索も可能とする**

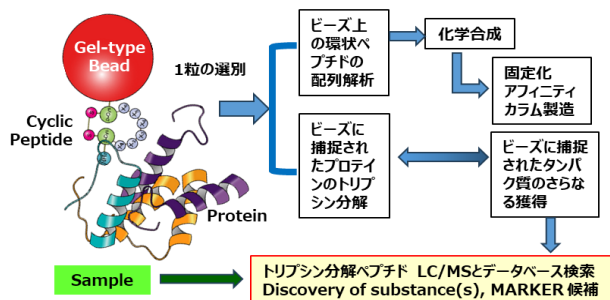
<応用1：新規PPI阻害剤の開発>

<応用2：新規Molecular Glueの開発>

<応用3：ダークプロテイン制御分子の探索>

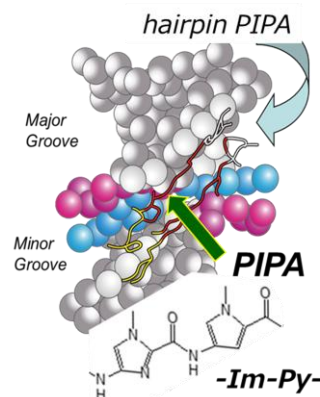


**受託研究 (デザイン、合成、構造決定)**



## [3] 中分子・PIPAによる新規、転写制御活性の創薬への応用

- ◆ 中分子ペプチドPIPAは、N-methylpyrrole (Py) や N-methylimidazole (Im)を主な構成ユニットとするペプチド誘導体
- ◆ 抗生物質の研究からPeter Dervanらは二本鎖DNAを配列特異的に認識するPIPAによる**転写制御**を提唱 *Science*, 282, 111 (1998), *Nature*, 391, 468 (1998).
- ◆ double-helical DNA表面の溝があり、PIPAはshallow (minor) grooveに入り、DNA分子と可逆的に水素結合を介して結合、そのアフィニティは高く、配列選択性も高い
- ◆ PIPAは細胞膜や核膜を透過できるためベクターなどが不要
- ◆ 有効な治療薬が無い疾患やがん疾患、難病等、抗体や低分子化合物では対応出来ない疾患の標的になる
- ◆ PIPA関連基本特許権は2017年にすべて失効。各疾患に対する物質特許が別途有
- ◆ PIPAは遺伝子発現ノックダウンではなく疾病で上昇した遺伝子転写活性のみを抑制(副作用の観点で有利)
- ◆ 細胞や生体内で安定；毒性は認められていない (3-4 weeksで尿排泄)
- ◆ **PIPA + payload = Bio-conjugates DDS** Peptide Vehicle (THL, 55, 4091, 2014)  
【例】標的DNAのアルキル化
- ◆ **世界に先駆けハイベップ研では、難しいPIPAの製造に成功：出発原料は自社(製造法確立) 工業製法**  
【デザイン、化学合成法・精製・品質管理法の技術を確立】



動画



## PIPAの臨床応用報告

<http://hipep.jp/?p=3262>



試験として販売

標的遺伝子の決定  
標的DNA配列の選定

PIPAの結合試験  
PIPAの薬理活性評価  
候補PIPAの選定

個体レベルでの活性評価  
安全性試験

## ハイベップ研究所 = PIPA製造法を確立

PIPAのデザイン  
PIPAの合成と精製  
PIPAの純度検定

候補PIPAのスケールアップ合成

**独自のPIPA  
工業生産システムとSOPを  
併せて導出可**

標的配列選定からデザインまでの時間が短いため構造最適化が短期間

**協業・受託  
製造技術導出**