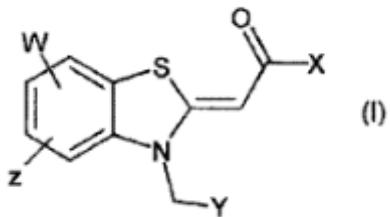


# Target 確認

Tomoyuki Miyao 12. 04. 2024

京都大学萩原正敏教授が提案された「非オピオイド鎮痛剤」



## メインターゲット

Alpha 2B adrenergic receptor に対してのAntagonist特性。作用機序は明確ではないが下記のように記載されている。

### 発明を実施するための形態

[0018]本開示は、 $\alpha$  2アドレナリン受容体のアンタゴニストが鎮痛に利用できる

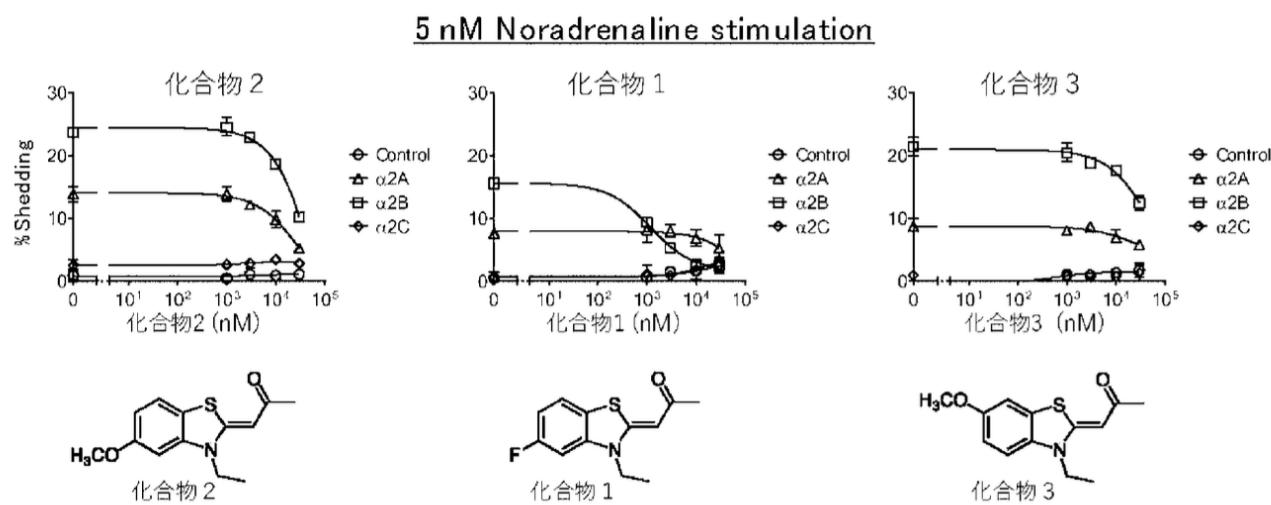
、という知見に基づく。 [0019]本発明のメカニズムの詳細は明らかではないが、以下のように推察される

[0020]

。下行性痛覚抑制系においては、分泌された内因性ノルアドレナリンが受容体を介して鎮痛をもたらす。一方で、ノルアドレナリンがシナプス前細胞の  $\alpha$  2アドレナリン受容体に結合すると、ネガティブフィードバックのシグナルが伝達され、ノルアドレナリンの分泌が抑制される。 $\alpha$  2アドレナリン受容体アンタゴニストはこのネガティブフィードバックを抑制することで下行

性痛覚抑制系をより活性化し、鎮痛をもたらす。但し、本開示はこのメカニズムに限定して解釈されなくてもよい。

[図1]



] [表1]

IC50 ( $\mu\text{M}$ ), shedding assay (5 nM Noradrenaline stimulation)

Compound	$\alpha$ 2A	$\alpha$ 2B	$\alpha$ 2C
化合物2	> 30	> 30	> 30
化合物1	> 30	1.2	> 30
化合物3	> 30	> 30	> 30

Alpha2B adrenergic receptor (ADRA2B) に対しての選択性が重要になる。

## 受託先

### 候補 1：岩井化学薬品株式会社

<https://www.iwai-chem.co.jp/>

GPCR パネルアッセイ：ありますしパネルターゲットを指定することができる。

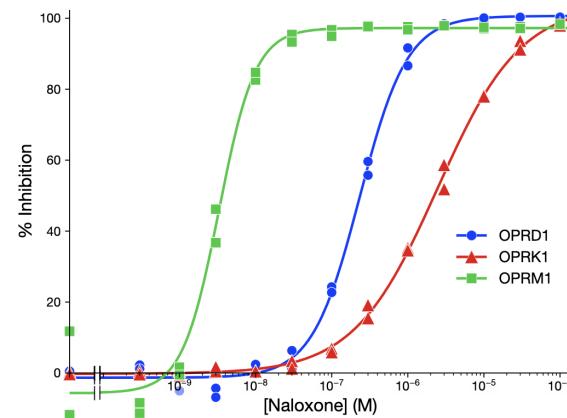
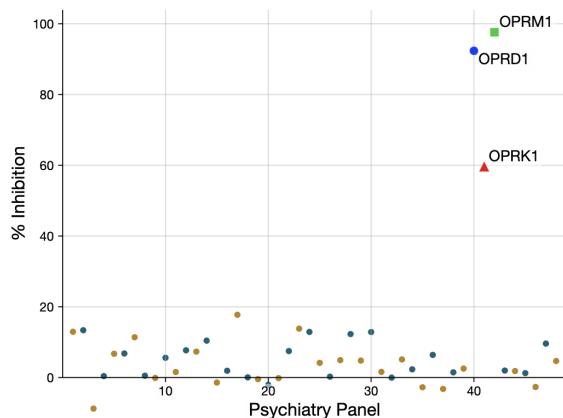
Human ADRA2A, adrenoceptor alpha 2A

Human ADRA2B, adrenoceptor alpha 2B

Human ADRR1, adrenoceptor beta 1

HPを見ると、%inhibitionに加えDose responseを実験してくれる模様。

精神疾患領域パネル受容体



## 候補2：コスマバイオ株式会社

[https://www.cosmobio.co.jp/product/detail/drx\\_gpcr\\_jutaku.asp?entry\\_id=10184](https://www.cosmobio.co.jp/product/detail/drx_gpcr_jutaku.asp?entry_id=10184)

GPCR候補から選べる模様。

Adrenoreceptor	a1A	ADRA1A	Gq			○
Adrenoreceptor	a1B	ADRA1B	Gq	○		○
Adrenoreceptor	a2A	ADRA2A	Gi/Go	○	○	
Adrenoreceptor	a2B	ADRA2B	Gi/Go	○		
Adrenoreceptor	a2C	ADRA2C	Gi/Go	○	○	○
Adrenoreceptor	B1AR	ADRB1	Gs	○	○	
Adrenoreceptor	B2AR	ADRB2	Gs	○	○	○
Adrenoreceptor	B3AR	ADRB3	Gs		○	
Anaphylotoxin	C3A	C3AR1	Gi/Go	○	○	○

- \_\_gpcr\_ELECT : 多数のGPCRターゲットから選択可能なプロファイリング
- \_\_gpcrE/IC50\_ELECT : EC50、IC50の算出（濃度10点、3倍希釈系列の用量反応曲線）

## 候補3：Tanso Biosciences

<https://www.tansobio.com/ja/>

岩井化学薬品会社（候補1）と同じかもしれません。

## 候補4？：カルナバイオ

<https://www.carnabio.com/japanese/>

セルアッセイに対応

## 懸念点

GPCR評価でのStandardなAssayに準拠しているか（論文書いても文句言われないか）。複数のAssaysが選択できる場合にはどれを選ぶべきか。