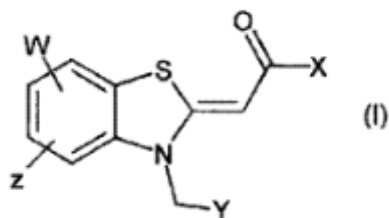


# Target 確認

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

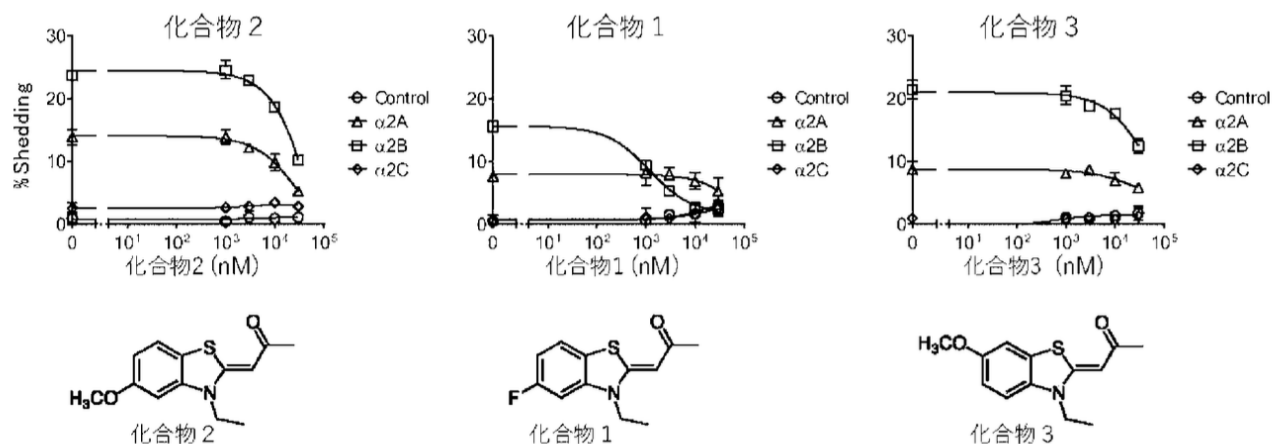
、という知見に基づく。 [0019] 本発明のメカニズムの詳細は明らかではないが、以下のように推察される

[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。

## 5 nM Noradrenaline stimulation



] [表1]

IC<sub>50</sub> (μM), shedding assay (5 nM Noradrenaline stimulation)

Compound	α 2A	α 2B	α 2C
化合物2	> 30	> 30	> 30
化合物 1	> 30	<b>1.2</b>	> 30
化合物3	> 30	> 30	> 30

Alpha2B adrenergic receptor (ADRA2B) に対する選択的阻害性が重要になる。

## 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。

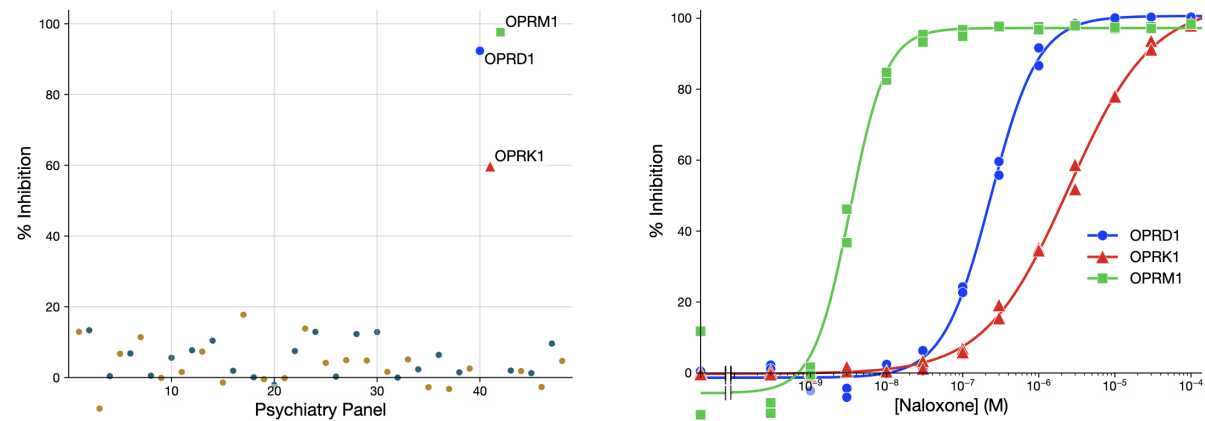
Human ADRA2A, adrenoceptor alpha 2A

Human ADRA2B, adrenoceptor alpha 2B

Human ADRB1, 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：コスモバイオ株式会社

[https://www.cosmobio.co.jp/product/detail/dr\\_x\\_gpcr\\_jutaku.asp?entry\\_id=10184](https://www.cosmobio.co.jp/product/detail/dr_x_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。