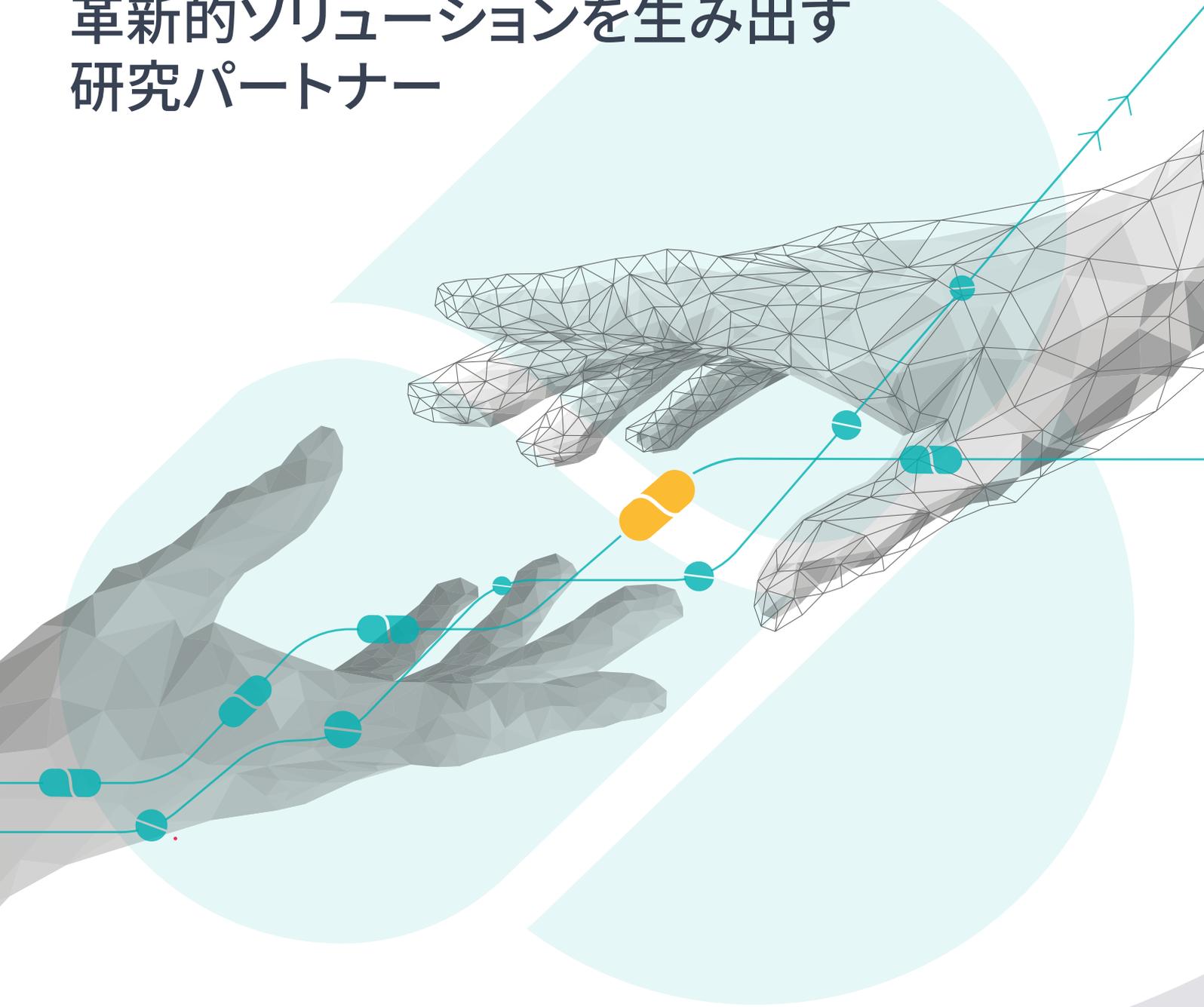


Domainexの総合的創薬サービス

革新的ソリューションを生み出す
研究パートナー



はじめに

「すべての化合物には価値がある」これはスローガンではなく、私たちの研究への取り組み方です。医薬品研究は複雑なプロセスですが、私達の目的はシンプルです。私達は、御社のアイデアや発見を大型ヒットへと育てるために、インベーションを提供し、**効果的かつ効率的な**支援を行います。これは、弊社の優れた知力、経験、先端技術、確立されたプロセスを駆使して、御社の画期的な医薬品の創造をサポートすることを意味します。

Domainexの研究者は、がん、免疫腫瘍学的疾患、炎症、心血管疾患、中枢神経系疾患、呼吸器系疾患など、様々な疾病領域における経験があります。弊社の医薬品研究に対する総合的で科学根拠に基づくアプローチは、チームの才能・創造性・専門技術や、専有技術、高度な協力体制を組み合わせ**成果をもたらします**。

ダイナミックな関係の構築

2021年には英国、ヨーロッパ、米国、日本、オーストラリアにおける60社以上のクライアント様にサービスを提供し、プロセスを次のステージへと進めるプロジェクト継続率は**80%**を上回りました

Domainexとの協業により、御社の要件を満たす世界クラスのチームにアクセスすることができます。

>150 弊社の科学者が発明者として引用されている**特許数**

>10 弊社の科学者が医薬品研究に携わっている平均**年数**

>350 弊社の科学者が執筆した、**論文審査のある専門誌に掲載された論文数**

3 弊社のクライアント様が**臨床試験まで進めた医薬品候補化合物の数**

>75% 弊社の研究者のうち**博士号保持者の割合**

4 前臨床開発で**弊社が発明を支援した候補化合物数**

弊社の総合的創薬アプローチ

Domainexは、タンパク質産生やアッセイ開発から、リード最適化のための医薬品化学まで、幅広い創薬サービスを提供しています。御社専任のプロジェクトリーダーが、御社のニーズに沿ってカスタマイズされた、考え抜かれた科学的ソリューションを提供し、あらゆる段階においてプロジェクトを支援します。弊社の統合的なアプローチは、タイムリーで費用対効果に優れたソリューション提供に確固たる実績があり、クライアント様の新しい知的財産の創出にもつながっています。



タンパク質生産とアッセイ開発



創薬プログラムやその他の目的で、十分に特性評価された**高品質のタンパク質**が必要な場合、Domainexの経験豊富なタンパク質科学者のチームが、御社のご要望にお応えします。コンストラクト設計や、クローニング、タンパク質発現（大腸菌、昆虫細胞、哺乳類細胞）、精製、特性決定などを含む完全なソリューションを提供することができます。弊社は、数ミリグラム単位のタンパク質の生産と精製が可能であり、タンパク質の特性評価に関する専門知識を有しているため、厳格な品質管理プロセスに合格した高品質のタンパク質を確実に提供することができます。



弊社の科学者は、一般的に発現構造設計に文献やバイオインフォマティクスに基づくアプローチを用いますが、弊社のコンビナトリアル・ドメイン・ハンティング (CDH) 技術は、より難しいタンパク質に用いることができます。**CDH**は特許取得済みの技術で、何千もの標的タンパク質のバリエーションを生成し、アッセイや構造生物学で使用できる、適切な**新しいコンストラクト**を特定します。



ポリマーリピッドパーティクル (**PoLiPa**) は、GPCRなどの**膜タンパク質**を安定的かつ高精度に調製し、創薬に利用するために弊社が確立したジェネリックなプラットフォームです。弊社の技術により、熱安定化変異や界面活性剤の必要がなく、数ヶ月間安定して多様な用途に使用でき、薬理的にも損傷のない膜タンパク質を速やかに回収できます。



確立された手法に基づく高品質のアッセイバイオロジーソリューションをお求めの場合も、より革新的なアッセイをお探しの場合も、御社のご要望にできるかぎりお応えいたします。弊社は、カスタマイズされた生物物理学的・生化学的・細胞ベースのアッセイなど、包括的な**アッセイ開発**サービスを提供しています。

ヒット同定

創薬プロジェクトを効果的に遂行するためには、開始時の化合物の品質が鍵となります。Domainexは、御社のニーズに合わせて、迅速かつ費用対効果に優れたヒット化合物のスクリーニングサービスを提供します。



LeadBuilderは、**バーチャルスクリーニング**に対するDomainexの新しいアプローチです。その中核となるのが、既知の商用ベンダーのコレクションから490万種類の化合物を集め、リード化合物の特性を持つ化合物のみが残るようフィルタリングした、弊社のNICE (Number of Interesting Chemical Entities) バーチャルデータベースです。このバーチャルライブラリは最短2週間でスクリーニングでき、500~1000個のバーチャルヒット化合物のリストを作成できます。



FragmentBuilderは、Domainexの**フラグメントベース創薬 (FBDD)** プラットフォームで、御社が選択された標的のヒット化合物を速やかに同定します。Domainexは、標的遺伝子から始まり、タンパク質科学、バイオアッセイ、創薬化学におけるFBDD専門技術を駆使して、扱いやすく特許性のあるリード化合物を費用効率よく特定できます。



Domainexは、384または1536ウェルフォーマットの**様々なアッセイフォーマット** (生化学、セルベース) を用いたハイスループットのスクリーニングを提供しています。弊社は、御社に代わり、市販のlead-like化合物の**多様なライブラリー**や、ターゲットクラス、様々なタイプまたは治療領域に特化したリード化合物にアクセスすることができます。ご予算やプロジェクトのニーズに合わせて、様々なサイズのライブラリをご用意しています。また、ご自身でライブラリを用意される場合は、Domainexがスクリーニングを行いますので、お気軽にお申し付けください。



弊社の構造生物学者は、高解像度の**X線結晶構造**を生成し、御社のプログラムに貴重な情報を提供するとともに、立体構造に基づくHit-to-Leadの段階を可能にします。

Hit-to-Leadおよびリード最適化



プロジェクトのHit-to-Leadの段階での私たちの目的は、各ヒット化合物が特許性のあるリード化合物になる可能性をできるだけ効率的に判断し、最も有望な系統の化学物質に集中してリード最適化を行うことです。弊社は、新規化合物の設計や、合成、精製を行う**医薬品化学者**や、**計算化学者**、**分析化学者**、そして御社のプロジェクトに最適なスクリーニングカスケードを提案し最適な時間通りの化合物スクリーニングを行う**in vitro薬理学者**や**in vitro ADME/PK科学者**など、**完全に統合された分野横断的なチーム**を提供します。

弊社の**in vitro薬理学者**は、試薬の消費を最小限に抑え、プロジェクトに必要なデータの流れを最大化するため、生化学、生物物理学、細胞ベースのアッセイを小型化したフォーマット（通常384ウェル）で実行することができます。また、医薬品化学者と密接に連携し、サイクルタイムを最小化することで、複数の化合物シリーズを並行して進める際にも、医薬品の特性をさらに高めるために化学リソースを投入する場所をリアルタイムに判断することができます。

さらに、高感度質量分析計を用いた**in vitroのADME/PKアッセイ**の包括的なプラットフォームも構築しています。弊社のin vitro薬理学とADME/PKチームは、非常に密接に連携しながら複数のアッセイを並行して行い、化学者に情報豊富なデータセットを提供しています。

計算化学の専門知識は、標的に結合する確率が高く、最終的に良好なバイオアベイラビリティを示す適切な分子・物理特性を持つ化合物の設計に役立つため、創薬プロジェクトの効率を大幅に向上させることができます。弊社の**コンピュータ支援薬物設計(CADD)**の専門家は、最新のソフトウェアを使用し、御社の疾患標的の結合ポケットの特殊な特性に合わせた新しいインサイトを積極的に開発しています。

パートナーシップの確立

弊社の経験豊かなチームは、研究課題を解決する上で比類ない実績を誇り、迅速かつ効率的に確実に結果を出します。

弊社は、世界中の野心あふれるライフサイエンス機関と密接に協働しています。Domainexとのコラボレーションに関するお客様の声をご覧ください。



ヘレン・フィリップウ教授 - Lunac Therapeutics トランスレーショナル医療教授

「Domainexは、医薬品化学や、アッセイバイオロジー、ADMEを含む統合的な創薬サービスを提供してくれました。チームは協力的なパートナーシップで素晴らしい仕事をしてくれました。科学者たちは、様々な分野にわたって戦略的なインサイトと知的なインプットを提供してくれました。このサポートは、創薬プロセス全般に関する専門的な領域で非常に貴重なものでした。このように献身的で高度な技術を持つプロフェッショナルなチームと一緒に仕事ができて本当に幸せです。

創薬サービスのプロバイダーを探している人には、Domainexを薦めたいと思います。」



ダニエル・ロングリー教授 - クイーンズ大学ベルファスト校パトリック・G・ジョンストンがん研究センター副所長

「このプロジェクトでポフィー博士やDomainexのチームと一緒に仕事ができたことは、本当に幸せでした。彼らの一流の創薬化学の専門知識に加え、プログラム開始時に彼らのバーチャルスクリーニングプラットフォームLeadbuilderを利用できなかったら、私たちはThe Wellcome Trustの支援を得て、プログラムを現在の段階にまで進めることはできなかったでしょう。」



マーク・グリーンソン氏 - Azura Ophthalmics 最高経営責任者

「Domainexは、その豊富な業界経験により、合成や、医薬品、分析化学に関する複雑な課題を解決し、Azuraのためにタイムリーかつ効率的にプロジェクト成果を提供してくれました。彼らは、私たちのプログラムに必要なものを柔軟に提供することで、高品質の結果を生み出し、厳しい特許スケジュールをサポートしてくれました。」



ジャック・ケネフィック博士 - Tagomics共同創設者兼最高経営責任者

「最初の話し合いからプロジェクトの実施に至るまで、Domainexのサービスには本当に感心しています。Domainexのチームは丁寧で、よく組織化されており、知識も豊富です。いつも時間をかけて私たちのニーズを正確に理解し、常に高品質な結果を、時間効率よく提供してくれます。」

ケーススタディ1

Domainexの専門技術

- 医薬品化学
- 計算化学
- ADME
- 構造ベースの化合物設計
- リード最適化

疾患分野:喘息

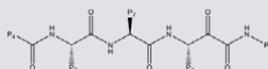
Der p 1は、イェダニから分泌されるシステインプロテアーゼで、アレルギー性喘息の主な原因となっています。私達は、ロンドン・セント・ジョージ大学やマンチェスター大学と共に、ドライパウダー吸入器での送達に適した候補化合物の特定を試みました。スターティング・ポイントでは、潜在的な安全性への懸念から、アレルギー性疾患での長期投与には適さないと判断されたペプチドベースの不可逆阻害剤を使用しました。

Domainexのチームは、不可逆的なファーマコフォアの代わりに、可逆的な共有結合基を採用することで、解離速度が遅いという利点を保持しながらも、有害事象のリスクを回避する設計に成功しました。計算化学チームは、Der p 1の発表済みの結晶構造と関連するヒトシステインペプチダーゼの構造情報を用いて極めて強い選択性をデザインし、肺におけるプロテアーゼに対する安定性を改善しました。物理化学的特性は肺内残留を最適化するために微調整され、マウスを使ったアレルギーモデル（イェダニのペレットに暴露）によって長時間作用することが確認されました。また、代謝特性、血漿タンパク質結合特性、経口での吸収特性も、全身への暴露や、それによる有害事象リスクを低減するために最適化されました。Domainexチームは、吸入送達に適切なサイズまで微粒子化できる安定した結晶形態の化合物を特定し、ドライパウダー吸入器での使用に適していることを証明しました。

本プロジェクトの成果

1つの候補化合物と複数の予備化合物が、初期のシリーズから特定されました。

フォローアッププログラムの取り組みで、非共有結合状態の異なるタイプが特定でき、in vivoで有効性が証明されました。



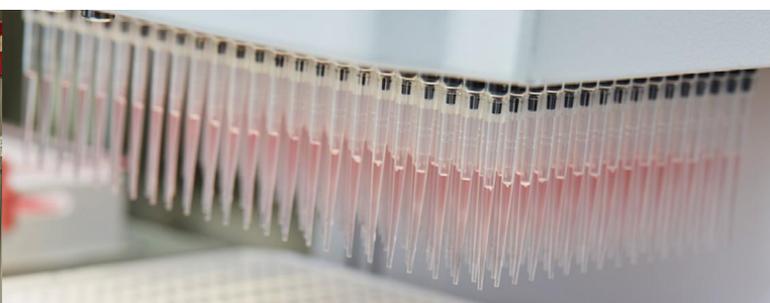
化合物	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC ₅₀ (nM)	Cat B IC ₅₀ (nM)	LogD _{7.4}
4	n-Bu	Me	ベンジル	Ph	シクロヘキシル	8	17	
5	i-Pr	Me	ベンジル	Ph	シクロヘキシル	18	52	
6	i-Pr	Me	ベンジル	Ph	ベンジル	12	50	
7	t-bu	Me	ベンジル	Ph	シクロヘキシル	9167	未定	
8	i-Pr	Me	t-ブチル	Ph	シクロヘキシル	14	378	3.9
9	i-Pr	Me	C(Me) ₂ Ph	Ph	ベンジル	42	446	
10	i-Pr	n-Pr	ベンジル	Ph	シクロヘキシル	164	67	
11	i-Pr	Me	t-ブチル		ベンジル	18	>2500	3.4
12	i-Pr	Me	t-ブチル		ベンジル	6	274	-0.9
13	i-Pr	Me	t-ブチル		シクロヘキシル	13	231	2.8
14	i-Pr	Me	t-ブチル	Ph	CH ₂ Ph	9	512	3.2
15	i-Pr	Me	ベンジル	Ph		14	544	1.3
16	i-Pr	Me	t-ブチル	Ph		14	>2500	1.0
17	i-Pr	Me	ベンジル	Ph		9	88	1.7
18	i-Pr	Me	ベンジル	Ph		17	>2500	-0.6
19	i-Pr	Me	ベンジル			20	540	2.0

表1: P1、P2、P3の修飾によるのカテプシンBへの選択性に対する影響

参考文献

Newton G 他。(2014年)、The discovery of potent, selective, and reversible inhibitors of the house dust mite peptidase allergen Der p 1: an innovative approach to the treatment of allergic asthma. (ハウスダストマイトペプチダーゼアレルギーDer p 1の強力、選択的、可逆的阻害剤の発見:アレルギー性喘息の治療への革新的アプローチ)。J. Med.Chem., **57** (22), 9447-9462

Newton G 他。(2014年)、The discovery of potent, selective, and reversible inhibitors of the house dust mite peptidase allergen Der p 1: an innovative approach to the treatment of allergic asthma. (ハウスダストマイトペプチダーゼアレルギーDer p 1の強力、選択的、可逆的阻害剤の発見:アレルギー性喘息の治療への革新的アプローチ)。J. Med.Chem., **57** (22), 9447-9462



ケーススタディ2

Domainexの専門技術

- LeadBuilderによるバーチャルスクリーニング
- ヒット同定
- 構造ベースの化合物設計
- ADME
- 医薬品化学
- リード最適化

疾患分野:がん

タンキラーゼはPARPファミリーのメンバーで、Wntシグナル伝達経路で重要な役割を果たすことが知られています。LeadBuilderを用いて、タンキラーゼ阻害剤として作用するヒット化合物が特定されました。過去に発表されていた結晶構造は、リガンドが活性部位に結合できない、閉構造のタンキラーゼが示されていました。Domainexは、この閉構造と発表済み開構造のPARP1結晶構造を使って、タンキラーゼのホモロジーモデルを作成しました。このモデルを使って、約150万の市販の化合物が収録されたDomainexのNICEデータベースのスクリーニングを行い、うち約1000個の化合物を購入しました。このうちIC50が100nMから10 μ Mのヒット化合物が59個特定されました。

その後、X線結晶構造解析に基づき、構造ベースの薬物設計プログラム(統合的にADMEを組み入れて医薬品化学の反復ごとの情報を提供し、他の障害を早期にスクリーニングすること)により、PARP1に対する優れた選択性(30倍以上)と良好なADME特性(例:げっ歯類における経口バイオアベイラビリティ50%以上)を持つ強力なタンキラーゼ阻害剤(20nM未満のタンキラーゼ、100nM未満のWntレポーター細胞アッセイ)のいくつかの系統が生成されました。リード化合物は、APC-nullのがん細胞を用いたゼノグラフトモデルでがん細胞の成長を阻害することが示されました。

本プロジェクトの成果

プロジェクトチームは、ヒット化合物から候補化合物までを、わずか400個未満の化合物から同定しました。このプロジェクトは、バックアップ化合物を生成するためにさらに研究費が供給され、その後これらの化合物を抗がん剤として開発するために大手製薬会社にライセンス提供されました。

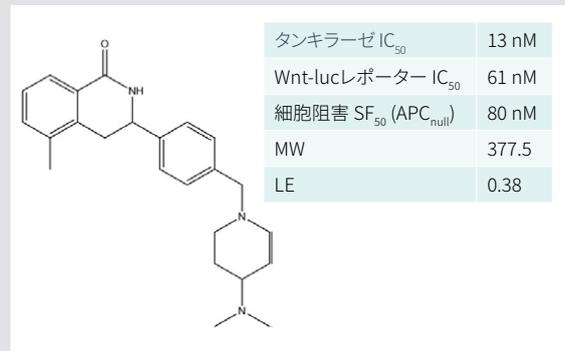


図1: Domainexで設計および合成されたイソキノリントンキラーゼ阻害物質の例

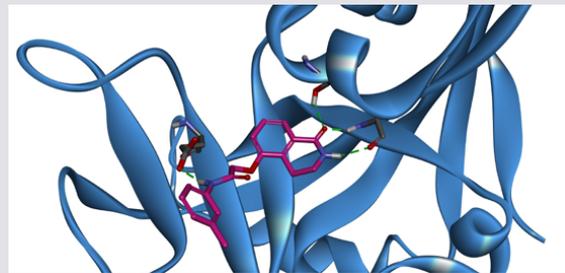


図2: タンキラーゼに結合した弊社化合物のX線結晶構造

参考文献

Elliott R, Ashley J 他。(2015年). Design and discovery of 3-aryl-5-substituted-isoquinolin-1-ones as potent tankyrase inhibitors (3-アリール-5-置換-イソキノリン-1-オン類の強力なタンキラーゼ阻害剤としての設計と発見)。Med.Chem. Commun., **6**, 1687-1692



ケーススタディ3

Domainexの専門技術

- 計算化学
- 薬化学
- バイオアッセイ
- リード最適化
- ADME
- X線結晶構造解析法

疾患分野: 心臓疾患

JNKシグナル経路を活性化するセリン・スレオニンキナーゼであるMitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 4 (MAP4K4) は、ヒトの心不全や関連するげっ歯類モデルで活性化されます。そこで、インペリアル・カレッジ・ロンドンのマイケル・シュナイダー教授らの研究チームは、MAP4K4の阻害剤がヒトの心筋細胞死を抑制し、心臓発作後の心筋保護につながるという仮説を立てました。

約1800種類の生理活性化合物を用いて、ヒトMAP4K4に対するスクリーニングを行い、医薬品化学研究の出発点として、最初のヒットであるDMX-4640 (図1) を同定しました。その後、X線結晶構造解析を含む合理的な薬物設計プログラムを実施し、水溶性が大幅に向上し、代謝クリアランスが減少した化合物DMX-5804を開発しました。

DMX-5804によるMAP4K4阻害は、hiPSC-CMを保護し (図2)、マウスの虚血再灌流障害を50%以上軽減することが実証されました (図3)。DMX-5804の溶解度や薬物動態特性は、迅速な静脈内投与が望まれる急性虚血障害におけるヒトの医薬品候補化合物としては不十分でした。しかし、さらに構造を変更したところ、臨床候補に適する特性を持つ化合物を生成することに成功しました。(図1)。

本プロジェクトの成果

遺伝子抑制と創薬における最適なプラットフォームとしてhiPSC-CMを用いることで、弊社はMAP4K4の低分子阻害剤を設計できました。強力で非常に選択性の高い、MAP4K4の新規低分子阻害剤DMX-5804が、実証実験のために特定されました。

さらに、このケモタイプを最適化することができ、臨床候補として適する特性を持つ複数の化合物を特定しました。

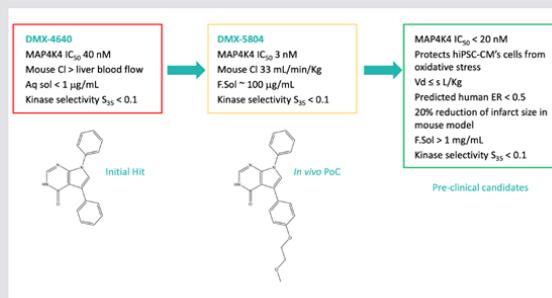


図1: 初期ヒット化合物DMX-4640から前臨床候補の特定までの研究の発展

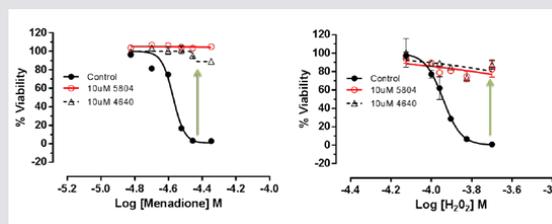


図2: DMX-5804は心筋幹細胞の2つの酸化ストレスシグナルに対する100%の保護を確保

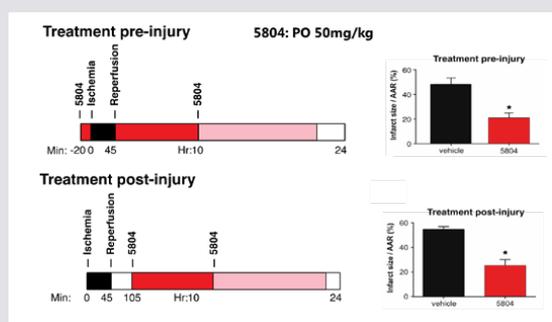


図3: マウスにおいてDMX-5804を経口で50mg/kg投与する最初の実証実験を実施

参考文献

Schneider MD他。(2019年)。MAP4K4 inhibition promotes survival of human stem cell-derived cardiomyocytes and reduces infarct size in vivo (MAP4K4阻害は、ヒト幹細胞由来心筋細胞の生存を促進し、in vivoの梗塞サイズを縮小させる)。Cell Stem Cell, **24** (4), 579-591



Domainexについて

Domainexは、英国のケンブリッジに拠点を置く、総合的創薬サービス会社です。世界中で製薬会社、バイオテック、学術機関や、患者財団にサービスを提供しています。弊社は野心的な成長計画を立てており、近い将来、生物学者と化学者が110人に達する見込みです。弊社は、疾患標的の選定から候補化合物の推薦まで、一貫したサービスを提供しています。革新的なアイデアの提供や、質の高い実験の実施、クライアント様に代わっての知的財産の創出において、非常に高い評価を得ています。弊社は、強力でダイナミックな関係を築くことを目指しています。2021年には英国、ヨーロッパ、米国、日本、オーストラリアの60社以上のクライアント様にサービスを提供し、プロジェクトの更新率は80%を上回りました。

Domainexは御社の創薬プロジェクトをどのように支援できるのか

分子生物学者や、タンパク質生化学者、アッセイ生物学者、構造生物学者、医薬品化学者、計算化学者、生物・分析化学者、in vitroの薬理学者、ADME科学者など、経験豊富で複合的な科学者が、創薬プロジェクトを効果的かつ効率的に進めるためのサポートを提供します。弊社はカスタマイズされたプログラムを提供して、創薬の各段階において御社特有のニーズに対応します。弊社は、過去20年にわたって築かれた豊富な専門知識を活用し、広範囲の創薬標的や治療領域に取り組んでいます。ヨーロッパ有数のバイオサイエンス拠点である英国ケンブリッジにある弊社の拠点から、最新の最先端技術を駆使して、お客様の目標を実現し、創薬パイプラインを充実させるためのお手伝いをいたします。

お問い合わせ

Domainexの創薬サービスについて詳細をご希望の場合、または御社の創薬ニーズについてご相談がある場合は、JP-enquiries@domainex.co.ukまでお問い合わせください。

ソーシャルメディア

 Domainex

 @Domainex_UK



Chemistry & Bioanalytical Centre of Excellence

Churchill Building
Chesterford Research Park
Little Chesterford
Saffron Walden
CB10 1XL
UK



Biology Centre of Excellence

Sigma Building, 40 South Street
Unity Campus
Pampisford
Cambridge
CB22 3FW
UK