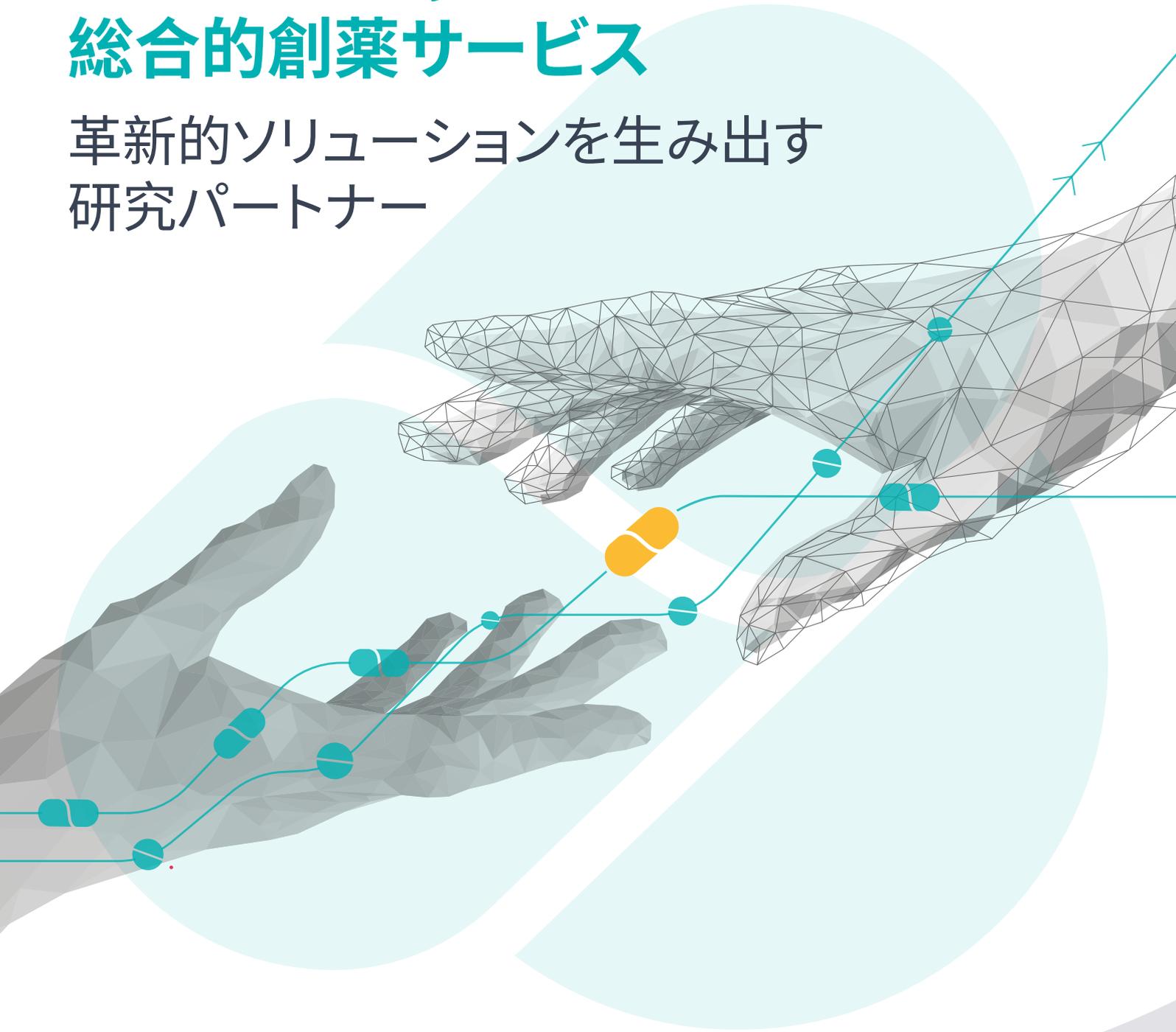


Domainexの 総合的創薬サービス

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ありません。私達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、イノ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、がんやがん免疫、炎症、心血管疾患、呼吸器疾患など、様々な疾患領域の経験があります。

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**て成果をもたらします。**



総合的創薬

サイモン・キャンベル卿とDomainexのCEO、**トム・マンダー**、Domainex 医薬品研究センターのオープニングにて（2016年11月）。

20,000平方フィートの施設はケンブリッジのバイオサイエンス・ハブの中心に位置し、50を超える化学ドラフトと細胞培養施設を含む専用の生物学研究所を含みます。

ダイナミックな関係の構築

2020年に、英国、ヨーロッパ、米国、オーストラリアの50を超えるクライアント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**70%を上回ります。**

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**

>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**

>8 弊社の科学者が医薬品研究に携わっている**平均年数**

>85% 弊社の70名のスタッフのうち**研究員**の割合

3 弊社のクライアントが**臨床試験まで進めた候補医薬品**の数

>80% 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。御社選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。

弊社の総合的アプローチは、標的蛋白産生から候補化合物の選択に至るまで、クライアントにタイムリーで費用対効果に優れたソリューションを提供し、クライアントの新しい知的財産の創出にもつながっています。



タンパク質産生とアッセイ開発

一般的に発現構造設計は、文献やバイオインフォマティクスに基づいたアプローチを用いますが、コンビナトリアル・ドメイン・ハンティング (Combinatorial Domain Hunting: CDH) 技術はより難易度の高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。



PoLiPa (Polymer Lipid Particle) テクノロジーは、創薬のための、高純度かつ安定した膜タンパク質 (GPCRなど) を効率的に回収できる、弊社の実証済みの遺伝子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バイオアッセイをお求めの場合も、より革新的なアッセイをお探しの場合も、Domainexの経験豊富なチームが御社のニーズにお応えします。

弊社では、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、スクリーニング、ADME試験を含めた、包括的なサービスを提供しています。

有効性、選択性、作用機序、表現型分析等のスクリーニングカスケードを実施し、医薬品研究の各段階を支援します。

ヒット同定

創薬プロジェクトの成功には、初期ヒットの質が非常に重要です。Domainexは、迅速で費用対効果に優れたヒット化合物スクリーニングサービスを提供し、御社のニーズに応えます。



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。その中心にあるのが、弊社のNICE (Number of Interesting Chemical Entities) バーチャルデータベースで、ベンダーのライブラリから集められ、Lead-likeな化合物のみが残るようにフィルターをかけた、約150万の市販の化合物が収載されています。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の創薬 (FBDD) プラットフォームで、御社が選んだ標的のヒット化合物を速やかに特定します。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。

Hit-to-Leadおよびリード最適化



プロジェクトのHit-to-Leadの段階での私達の目的は、各ヒット化合物がリード化合物になる可能性があるかどうかをできるだけ迅速に判断し、最も期待できる系統の化合物のみにリード最適化を行うことです。



薬化学者、計算化学者、分析化学者などを含む包括的チームが、新規化合物の設計、合成、精製を行い、アッセイ生物学者が化合物スクリーニングを実行し、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ます。



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、御社のプロジェクトに非常に有益な構造情報を提供致します。

弊社はまた、御社の化合物をプロファイリングし、成功の可能性が最も高い化合物のみが選択されるように、広範囲のin-vitro ADMEサービスを提供しています。

ケーススタディ1

Domainexの専門技術

- ・ 医薬品化学
- ・ 計算化学
- ・ DMPK
- ・ 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、イエ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チームは、解離速度が遅い利点を保持しながらも、有害事象リスクのない、可逆的な共有結合基を採用することで、不可逆的なファーマコフォアの代替物を設計することに成功しました。

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(イエ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。

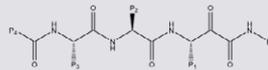
また、代謝特性、血漿タンパク質結合特性、経口での吸収特性も、全身への暴露や、それによる有害事象リスクを低減するために最適化されました。

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。

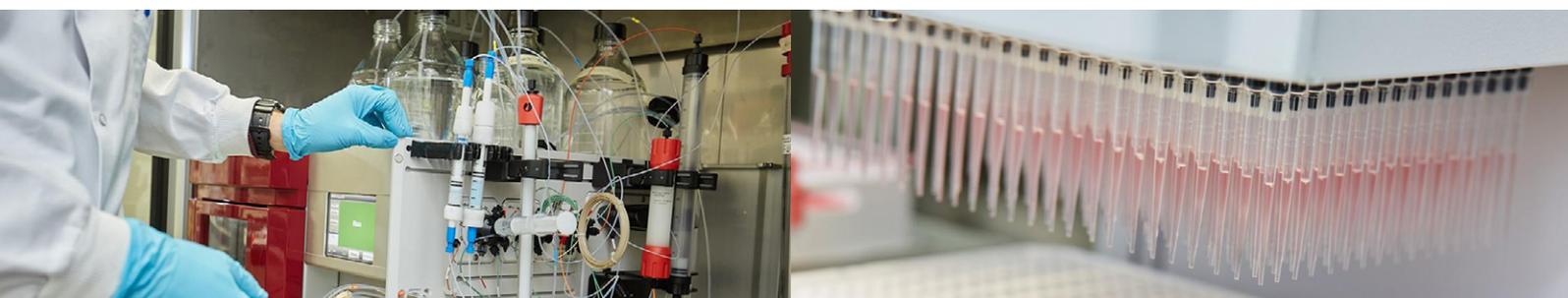


化合物	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC ₅₀ (nM)	Cat B IC ₅₀ (nM)	LogD _{1.4}
4	n-Bu	Me	ベンジル	Ph	シクロヘキシル	8	17	
5	i-Pr	Me	ベンジル	Ph	シクロヘキシル	18	52	
6	i-Pr	Me	ベンジル	Ph	ベンジル	12	50	
7	t-bu	Me	ベンジル	Ph	シクロヘキシル	9167	未定	
8	i-Pr	Me	t-butyl	Ph	シクロヘキシル	14	378	3.9
9	i-Pr	Me	C(Me) ₂ Ph	Ph	ベンジル	42	446	
10	i-Pr	n-Pr	ベンジル	Ph	シクロヘキシル	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	Ph		20	540	2.0

表1: P1、P2、P3の修飾によるカテプシンBへの選択性に対する影響

参考文献

Newton G et al. (2014), 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. *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
- DMPK
- 薬化学
- 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10μMのヒット化合物が59個特定されました。

これを元に、X線結晶構造解析法と、続く構造ベース創薬プログラム(総合的にDMPKを組み入れて医薬品化学の反復ごとの情報を提供し、スクリーニングを実施)を組み合わせ、約400個の化合物を生成しました。このうち、PARP1に対する選択性に優れ(>30倍)、DMPK特性の良好な(げっ歯類における経口バイオアベイラビリティ>50%など)強力なタンキラーゼ阻害剤(<20nM タンキラーゼ、Wntレポーターアッセイで<100nM)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

弊社のチームは、ヒット化合物から候補化合物までを400個未満の化合物のみで抽出しました。

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。

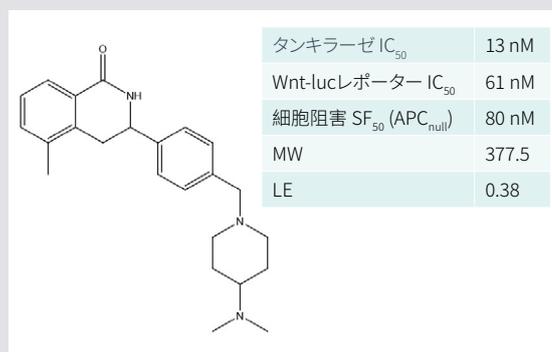


図1: Domainexで設計および合成されたイソナフトキノタンキラーゼ阻害物質の例

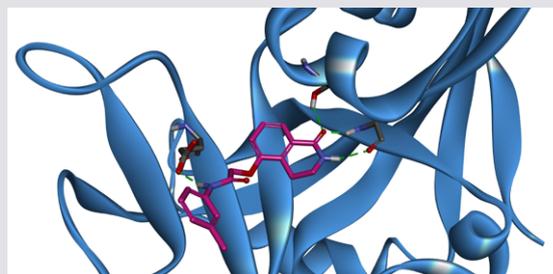


図2: タンキラーゼに結合した弊社化合物のX線結晶構造

参考文献

Elliott R, Ashley J et al.(2015), Design and discovery of 3-aryl-5-substituted-isoquinolin-1-ones as potent tankyrase inhibitors. *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
- ・ DMPK
- ・ X線結晶構造解析法

疾患分野: 心臓病

JNKシグナル伝達経路を活性化するセリン・トレオニンキナーゼ、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ4 (MAP4K4) は、ヒトの心不全や関連するマウスモデルで活性化されています。

そのため、インペリアル・カレッジ・ロンドンのマイケル・シュナイダー教授率いるチームは、MAP4K4阻害物質がヒトの心臓細胞死を抑制し、心臓発作後に心臓保護できる可能性があるかと仮定しました。

約1800個の生物活性化合物を使用して、ヒトMAP4K4に対してスクリーニングが行われ、最初のヒット化合物DMX-4640 (図1) が医薬品化学研究のスターティング・ポイントとして特定されました。

その後、弊社がX線結晶構造解析法などの化合物設計のプロジェクトを請け負い、顕著に水溶性に優れ、代謝クリアランスの低い化合物、DMX-5804が生成されました。

弊社は、DMX-5804によるMAP4K4阻害はhiPSC-CMにおいて保護を与え(図2)、マウスで虚血再灌流障害を50%超減少することを証明しました(図3)。

DMX-5804の水溶性と化合物動態特性は、迅速な静脈内注入が求められる急性虚血性障害のヒトの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ができました(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。

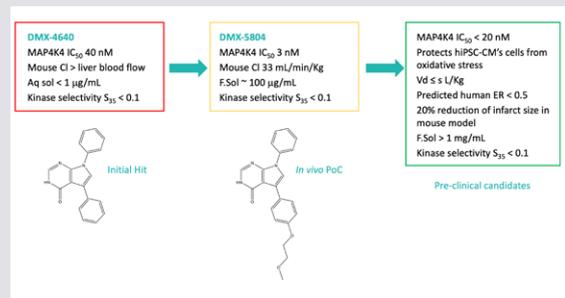


図1: 初期ヒット化合物DMX-4640から前臨床候補の特定までの研究の発展

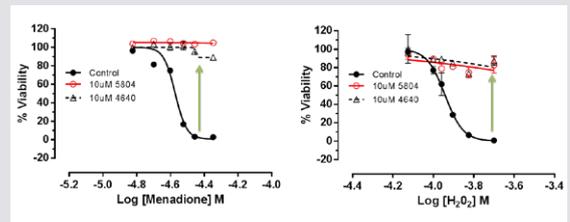


図2: DMX-5804は心筋幹細胞の2つの酸化ストレスシグナルに対する100%の保護を確保

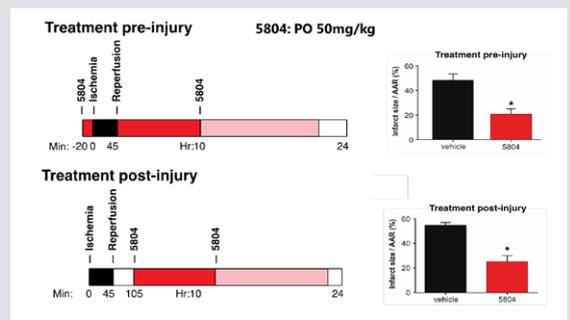
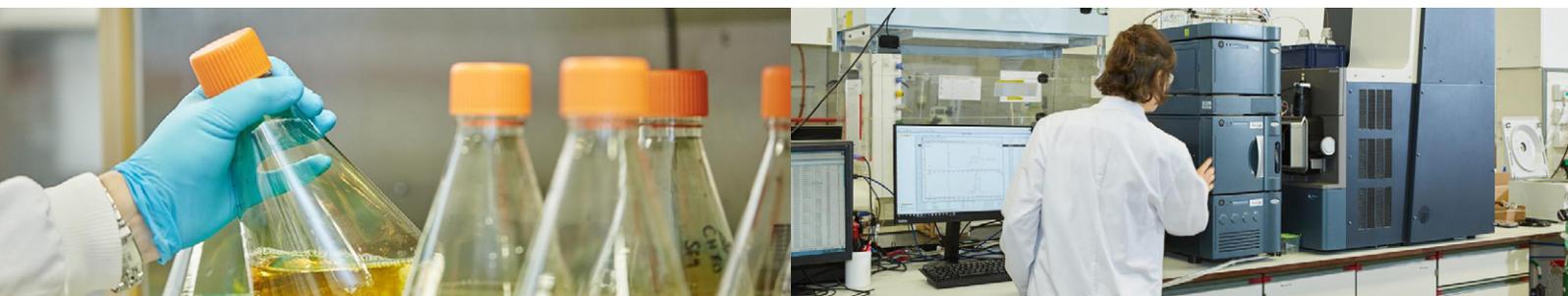


図3: マウスにおいてDMX-5804を経口で50mg/kg投与する最初の実証実験を実施

参考文献

Schneider MD et al.(2019).MAP4K4 inhibition promotes survival of human stem cell-derived cardiomyocytes and reduces infarct size in vivo. *Cell Stem Cell*, **24** (4), 579-591



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



アラン・アシュワース教授 - Institute of Cancer Research (ICR)

「Domainexチームは、委託業者に対する私達の期待を遥かに超えていました。

積極的で知識が豊富であり、私達が達成しようとしていた目標において真のパートナーになってくれました。

ぜひまたコラボレーションしたいです。」



リッチ・ボイス博士 - PhoreMost Ltd. シニアリサーチディレクター

「Domainexは、PhoreMostの創薬プログラムにおいて非常に価値のあるパートナーです。

LeadBuilderプラットフォームを使用した、バーチャルスクリーニングにおけるDomainexの専門技術により、現在PhoreMostがフォーカスしている難易度の高いターゲットに対する低分子ヒット化合物を特定することができました。

Domainexの計算化学における深い知識と技術のおかげで、複数のプロジェクトを迅速かつ費用効率よく進めることができています。」

Imperial College London

マイケル・シュナイダー教授 - インペリアル・カレッジ

「私にとって、Domainexとのパートナーシップはまさに理想的でした。

職位に関わらず、チームメンバー全員がスキル、意欲、知識、努力、対応、能力において非常に優れています。

毎月開かれるプロジェクトチームとのミーティングは有意義で、彼らから多くのことを学んでいます。

Domainexとの次の共同研究を願っていたタイミングで研究費も獲得できたため、新しいコラボレーションを進めているところです。

仕事が速く、意欲的で、本当にとても有能なスタッフばかりです。」



Inspired by patients.
Driven by science.

ニール・ウィアー博士 - Discovery Research UCB 前上級副社長

「Domainexとのパートナーシップは、私達のMEKプログラムにおいて非常に有益でした。

このようなコラボレーションの成功は、革新的で最先端の研究において必要不可欠です。

UCBチームが発見した新規クラスのMEK阻害剤が患者の皆様の治療に貢献できることを願っています。」



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、患者会にサービスを提供しています。

70名を超える経験豊かな生物学と化学を専門とする研究員が、疾患標的から候補化合物推薦まで、クライアント様とコラボレーションを行っています。

クライアント様に革新的なアイデアを提供し、高品質で画期的な実験を実施することで、確固たる評判を築いています。

私達は、クライアント様と強固でダイナミックな関係を築くことを目指しています。

2020年には、英国、ヨーロッパ、米国、オーストラリアの50を超える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70%を上回ります。

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、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、分析化学者など、様々な分野の経験豊かな研究員が創薬プロジェクトの進行をサポートし、医薬品開発を効果的かつ効率的に行えるよう努めてまいります。

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。

過去20年間にわたって築かれた豊かな専門技術を用いて、広範囲の創薬標的と治療領域に取り組んでいます。

最新の先端技術にアクセスできる場所ケンブリッジに拠点を置くことで、御社の創薬パイプラインを強化し、研究目標を達成するサポートを致します。

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、enquiries@domainex.co.ukまでお問い合わせください。

もしくは、次の担当者に直接ご連絡いただくこともできます。

トーマス・マンダー博士 MBA
最高経営責任者
tom.mander@domainex.co.uk
電話: +44 (0)1223 743174
携帯電話: +44 (0)7584 578024

Domainex
Chesterford Research Park
Little Chesterford
Cambridge
CB10 1XL, UK

ソーシャルメディア
 Domainex
 @Domainex_UK

