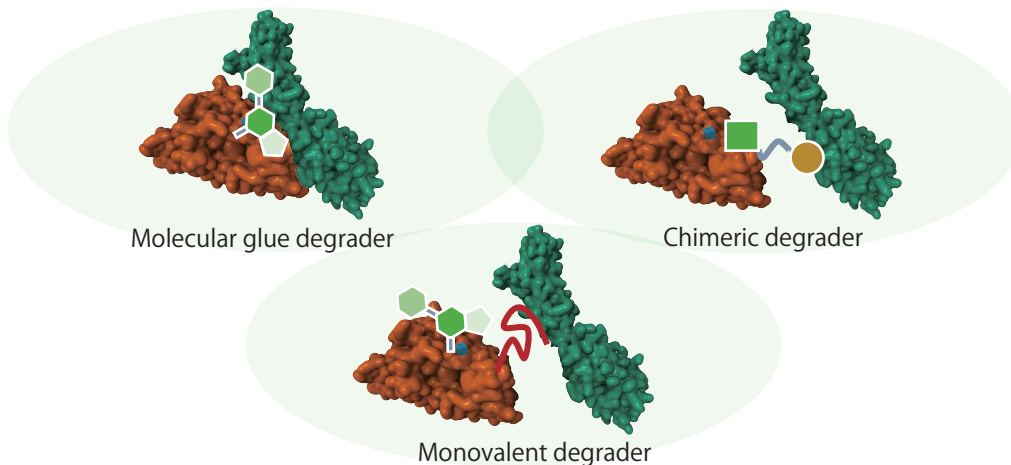


## 多様な打ち手で Protein Degradator 創薬を実現

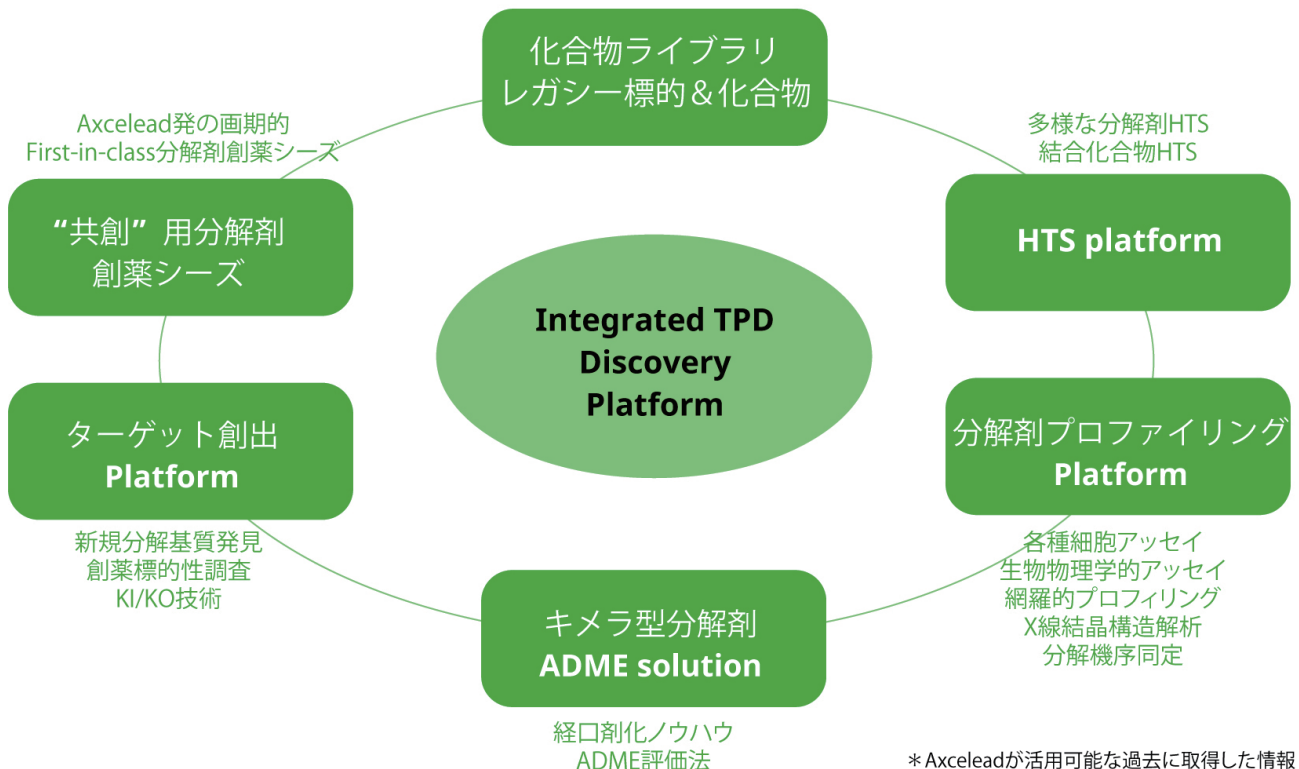
Targeted Protein Degradator (TPD) 創薬では、その種類ごとに課題や難易度が異なり、高度な技術や評価系、多分野に渡るノウハウ、特殊な化合物群などが必要になりますが、Axcelead では多様な打ち手をご提案できる Platform を構築しました。各 TPD の特徴や創薬を進める上でのボトルネックを熟知した経験豊富な研究者が、お客様とともに革新的な創薬を実現させます。

Axcelead が対応可能な TPD



TPD 創薬を実現するための統合的な評価系、ライブラリー、プロファイリング、合成技術を取り揃えており、お客様の課題やご要望に応じてオーダーメイドでソリューションをご提案します。単一の Platform では解決できない課題も、総合力を活かしたソリューションをご提案できる Axcelead にご相談ください。各分野の専門家が連携を図り、迅速にプロジェクトの課題を解決します。

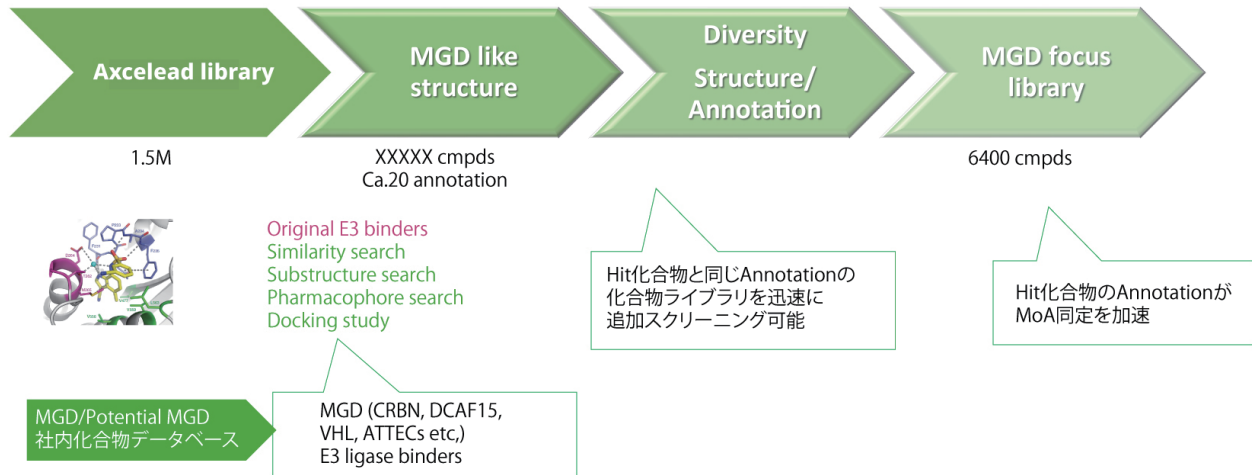
独自E3結合化合物を含むMGD focus library  
分解剤創出に活用可能な多数の標的に対するレガシー\*ヒット化合物情報



# Molecular Glue Degradator (MGD) Focused Library

- Axcelead の 150 万化合物ライブラリから選択した、多様な MGD discovery に適した 6,400 化合物のライブラリ
- レガシーデータ \* 及び Axcelead 内研究にて取得した独自の E3 ligase 結合化合物を含有
- 既知 MGD 化合物、MGD として機能することが期待される E3 ligase 結合化合物を網羅的に抽出し、構造類似性、部分構造検索、ドッキングなどにより化合物を選定後、アノテーション毎の構造多様性を踏まえて選択

\* Axcelead が活用可能な過去に取得したデータ



## High-Throughput Screening Platform

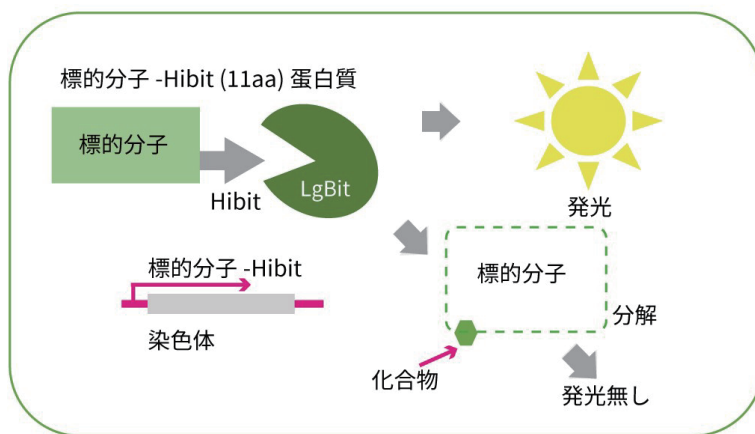
TPD創薬では関連するタンパク質が多いため、様々な評価系を適切に使い分けことが重要です。Axceleadでは幅広い評価系に対応しており、ターゲットに合わせて最適な評価系をご提案します。

### ハイスループット セルフリー評価系実績

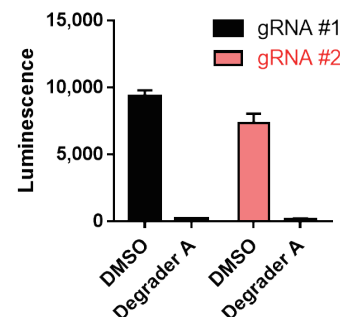
- 蛍光プローブを用いた結合化合物スクリーニング (CRBNなど)
- 三者複合体形成アッセイ (TR-FRET, AlphaScreen)
- ASMSでの結合化合物スクリーニング
- ユビキチン化アッセイでのスクリーニング

### ハイスループット 細胞評価系実績

- CRISPR-Cas9を用いた HiBiT tag knock-in 細胞の樹立  
購入可能な細胞株は限定的なため、臨床を反映する細胞にCRISPR-Cas9を用いて導入し、評価系を構築することは重要な技術です



Protein X HiBiT tag KI pool



Pool 状態で評価可能な高いシグナルを示す細胞を社内で樹立

### その他の実績

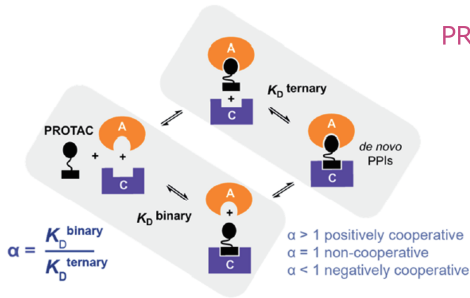
- HiBiT knock-in 細胞株を用いた分解剤スクリーニング
- High content screening によるターゲット分子の発現レベルを指標にしたスクリーニング
- NanoBRET を用いた細胞での三者複合体形成系構築に着手

HiBiT, NanoBRET はプロメガ社の商標登録名です。

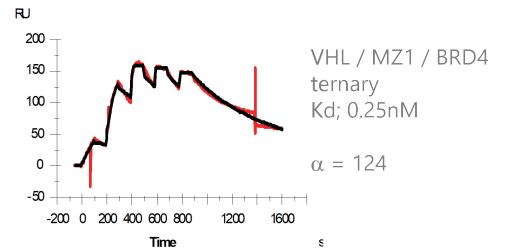
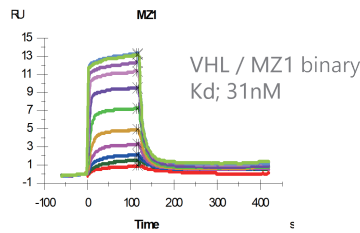


# 分解剤プロファイリングアッセイ

## SPR での三者複合体形成確認



PROTAC の binary, ternary Kd 測定で論文を再現



ACS Chem. Biol. 2019, 14, 361–368

その他

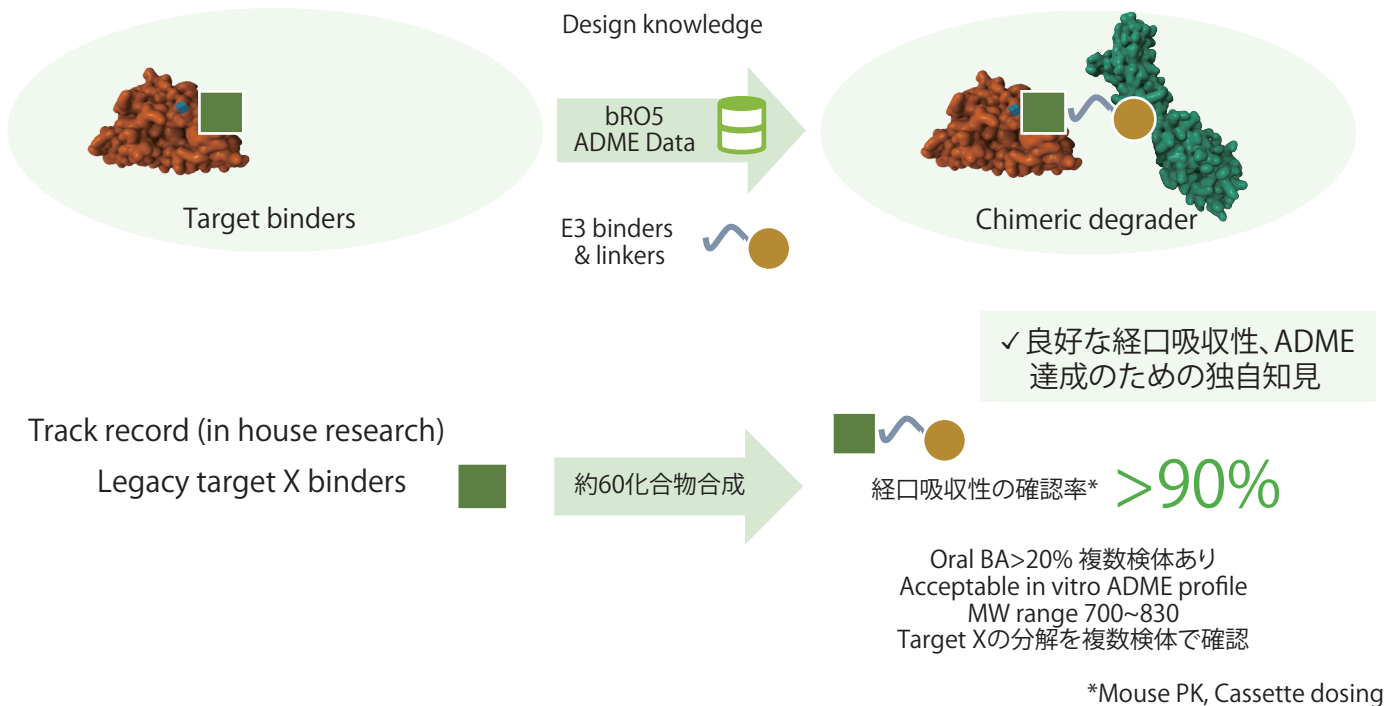
- NanoBRETを用いた細胞内での三者複合体形成確認検討に着手

## 多様なプロファイリングアッセイ

- Simple Western (Jess) systemを用いて、スループット高く、ルーチンで分解剤の評価が可能
- 分解剤網羅的プロファイリングアッセイにも対応 (Proteomics)

## キメラ型分解剤 ADME Solution の実績

ADMEに優れたキメラ型分解剤を迅速創出!



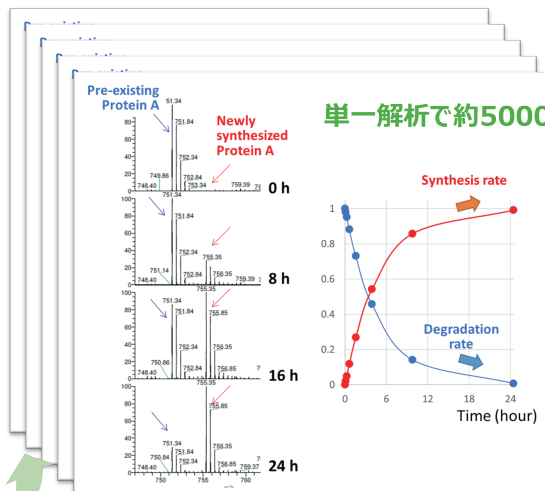
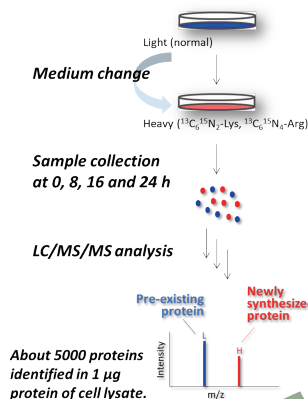
Axceleadでは、ADMEと化学のエキスパートが連携してお客様のプロジェクトを推進します。キメラ型分解剤に最適なADME評価の実施から、迅速な課題解決までワンストップでお任せください!

# ターゲット創出 Platform

選択性予測が困難かつ新規分解ネオ基質の発見が重要な TPD 創薬では、Omics は Vital Capability と呼ばれていますが、Proteomics のみでは、実際に分解しているのか間接的に減少しているのかを判別できません。Axcelead では Proximity labeling を併用することで、直接的分解の可能性を精査することが可能です。

## 分解剤網羅的プロファイリングアッセイ | Proteomics

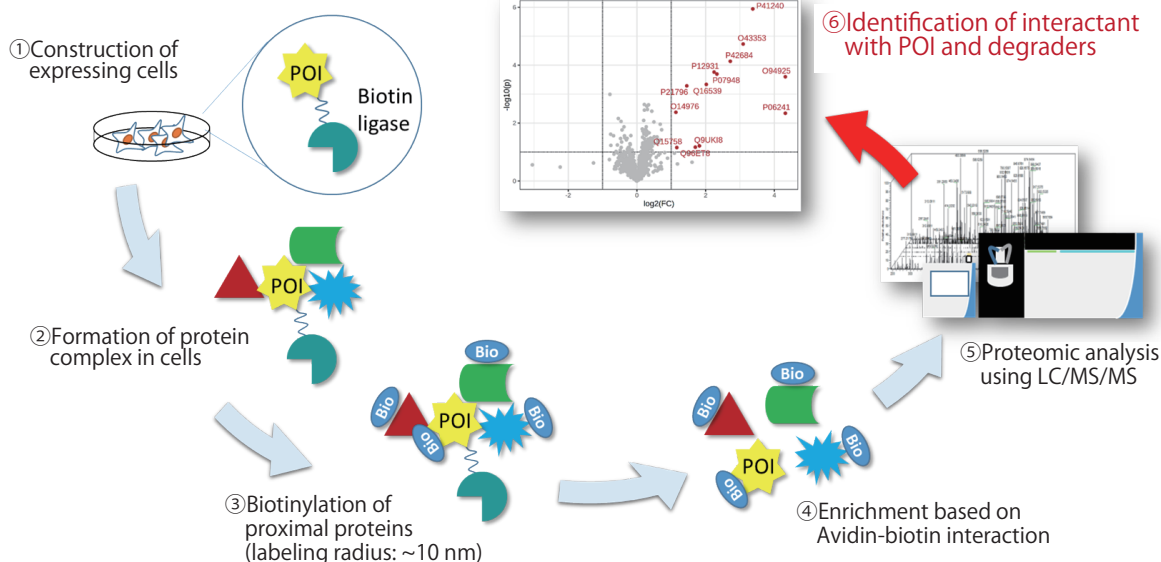
### Pulsed SILAC



分解蛋白質の確認・curation  
 ・毒性予測  
 ・新規分解基質候補の発見

直接的分解? 二次的減少?

## 分解剤網羅的相互作用タンパク解析 | Proximity labeling



## “共創” 用分解剤創薬シーズの創出

Axcelead で創出した TPD 創薬用のシーズを活用し、お客様と共に開発候補化合物創出を目指します。

### 社内研究の実績

- ・キメラ型分解剤を探索する研究で、経口吸収性良好な化合物を多数創出
- ・弱い阻害作用しか示せない Undruggable ターゲットに対し、Monovalent degrader とキメラ型分解剤を創出

### ぜひご相談ください!

- ・難易度が高いが分解したいターゲットがある方
- ・シーズを活用して効率的な創薬を目指したい方
- ・Phenotypic screening を活用して有望なシーズを見つけない方

### 下記のような場合でもお問合せください!

- 低い阻害活性しか示せなかったターゲット...
- On-target/Off-target 毒性が外せなかったターゲット...
- 複数機能が薬効や耐性化などに関与しているターゲット...