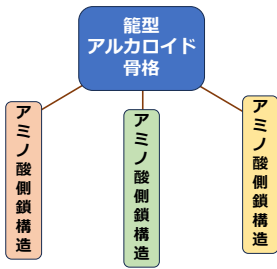
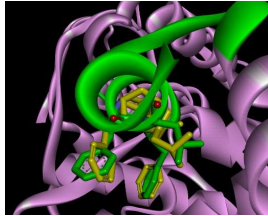


標的タンパク質に高い選択性を示す籠型骨格化合物を用いた創薬手法

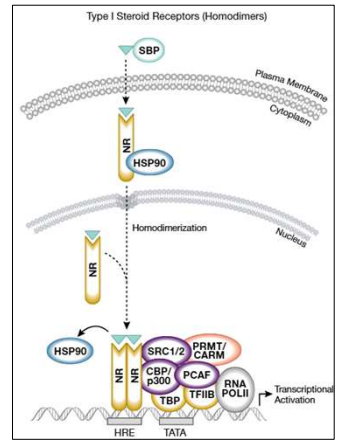
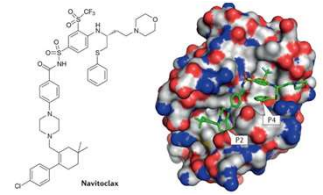
入交生命工学株式会社



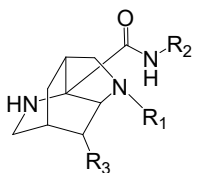
- ◆タンパク質間相互作用を標的にした既存医薬品（芳香環が多く、化合物の conformation が **Flexible**: 右図）とは異なる **新規籠型骨格** (conformation が **Rigid**: 特許成立済) を用いて化合物ライブラリーを作成した。
- ◆標的となるタンパク質は、低分子化合物の微妙な違いを認識するため、籠型化合物に高い選択性が認められた (ファルマシア, 2022)。
- ◆高い選択性の獲得が困難とされる転写因子阻害剤への展開が可能。
- ◆今回、転写因子の1つである核内受容体を標的として籠型骨格化合物のプラットフォーム技術としての有効性を示したい。
- ◆まずは、**エストロゲン受容体β (ERβ)** に選択的な阻害化合物 (**IRT-30267**) を用いてどの疾患に有効かを調査、医薬品としての展開可能性を検討中。
- ◆本ワークショップで「**生体内にある48種類の中で特定の核内受容体に対する阻害剤**」に興味のある会社を探している。



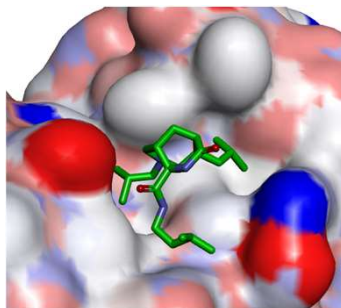
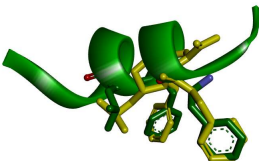
黄色が籠型化合物



1. 籠型骨格を用いた化合物の特徴



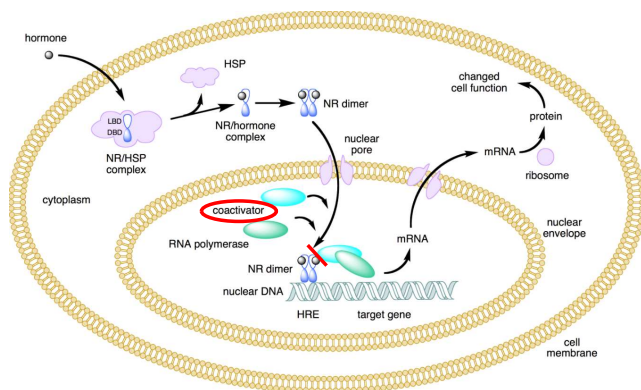
タンパク質の2次構造を模倣した籠型骨格の例



標的タンパク質に籠型化合物が結合している例

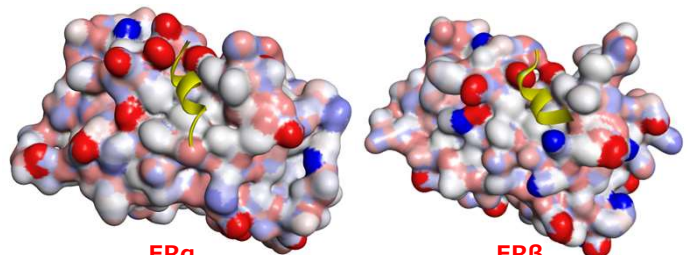
- ◆ 弊社はタンパク質の一部であるペプチドを精緻に模倣する技術を有する。
- ◆ 約10種類のアミノ酸側鎖を有する籠型骨格化合物を作り、そのペプチドの側鎖三次元構造を精緻に模倣する事で、3側鎖(R1~R3)を有する10骨格、合計10000化合物 (10x10x10x10) を作成済。
- ◆ 本技術により合成した低分子化合物は、細胞透過性を維持しつつ、細胞内タンパク質間相互作用のみに対して選択的に作用することが可能。
- ◆ 本化合物設計により、従来の低分子医薬品よりも、標的以外のタンパク質には作用が少なく副作用のリスクを抑えた医薬品開発が期待される。

2. IRT-30267を得た経緯 (核内受容体と coactivator との結合阻害剤)



- ◆ エストロゲンは ERα と ERβ の両方に反応する。
- ◆ 既存の ER 阻害剤は Ligand 結合ドメインに結合、ERα, β 間の選択性が低い。
 - ・ 低選択性の ERα 阻害剤は医薬品として実用化。
 - ・ 選択性が必要とされる ERβ 阻害剤は実用化されていない。
- ◆ coactivator の認識部位は、ERα, β で coactivator が結合する環境が異なる。

本部位を標的とする事とした。



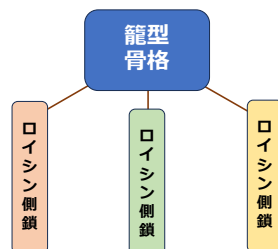
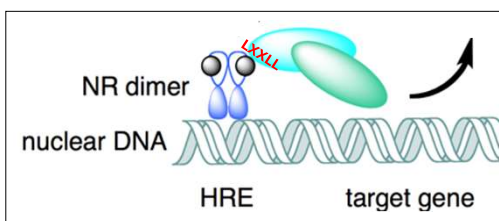
ERα

(黄色はcoactivator由来のペプチド)

ERβ

(黄色はcoactivator由来のペプチド)

(核内受容体と coactivator の結合阻害を狙う)
核内受容体の転写にはアゴニストの他に、核内受容体が coactivator と相互作用することが必須であり、この際に核内受容体が coactivator 上の **LXXLL** (L:ロイシン, X:任意のアミノ酸) 配列を認識することが知られている。



籠型骨格(10種)が異なる化合物を各種核内受容体で活性評価した所、1つの骨格 (**IRT-30267**) のみに選択的な阻害活性が認められた。

核内受容体	IRT-30267 (シグナル阻害)
グルココルチコイド	93.1%
ミネラルコルチコイド	107.2%
アンドロジェン	87.5%
プロゲステロン	74.4%
エストロジェン-α	89.1%
エストロジェン-β	-3.2%

IRT-30267の核内受容体阻害活性

3. 骨粗しょう症治療薬の可能性 (愛媛大学 今井先生との共同研究)

ERβ 選択的阻害剤の骨に対する効果は以下に示すように文献的に期待されていた。
しかしながら、ERβに選択性を示す化合物で効果を示す医薬品候補化合物は見つかっていない。

ORIGINAL ARTICLE **JBMR®**

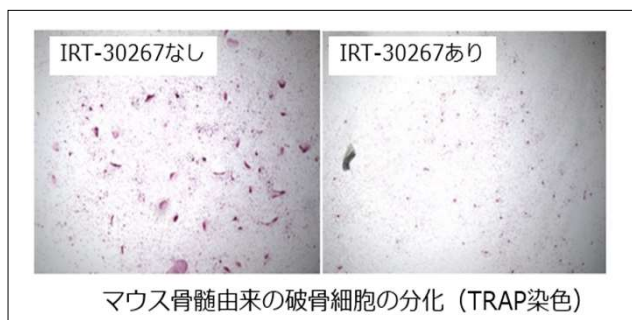
Deletion of Estrogen Receptor Beta in Osteoprogenitor Cells Increases Trabecular but Not Cortical Bone Mass in Female Mice

Kristy M Nicks, Koji Fujita, Daniel Fraser, Ulrike McGregor, Matthew T Drake, Meghan E McGee-Lawrence,

These findings suggest that pharmacological **inhibition of ERβ in bone may provide a novel approach to treat osteoporosis.**

ERβ阻害は、新たな骨粗しょう症治療のアプローチとなる

右図に示すように **IRT-30267** は、破骨細胞に対して毒性無く増殖を抑制した (論文発表予定)。骨芽細胞は、若年と老年では大きく異なるため、老齢マウスを使って骨粗しょう症治療効果を直接評価する事とし、現在動物実験を実施中 (5月頃、評価結果取得予定)。



4. 子宮内膜症治療薬の可能性 (京都府立医大 森先生との共同研究)

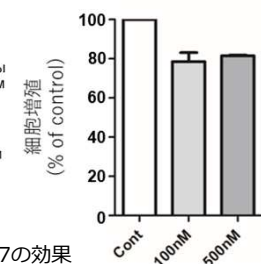
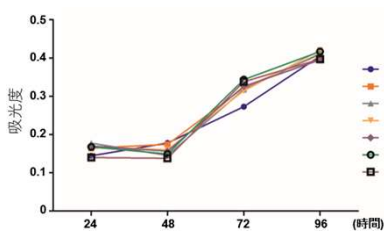
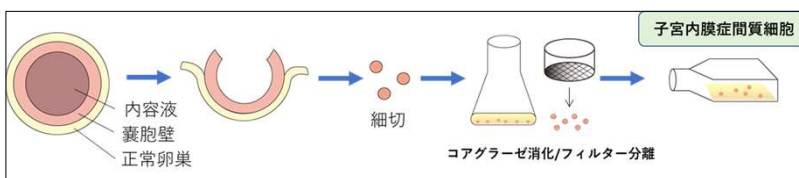
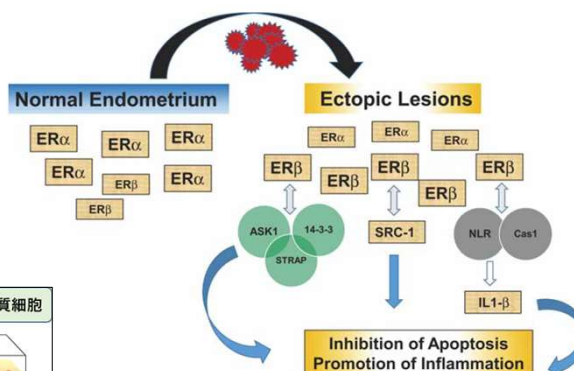
Role of Estrogen Receptor-β in Endometriosis

Serdar E. Bulun, M.D.¹ Diana Monsavais, B.S.¹ Mary Ellen Pavone, M.D.¹ Matthew Dyson, Ph.D.¹ Qing Xue, M.D., Ph.D.² Erkut Attar, M.D.³ Hideki Tokunaga, M.D., Ph.D.⁴ Emily J. Su, M.D., M.S.¹

Seminars in Reproductive Medicine (2012)

ERβ-selective estradiol antagonists may serve as novel therapeutics of endometriosis in the future.

選択的 ERβ拮抗剤 (阻害剤) は、子宮内膜症の新規な治療法となりうる。



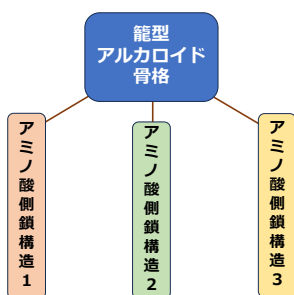
- ◆ IRT-30267は子宮内膜症細胞に毒性無く増殖抑制効果を示した。
- ◆ 現在、炎症性サイトカイン(IL-6やIL-8等)、内分泌因子(アロマターゼ等)、血管新生因子サイトカイン(VEGF等)に対する抑制効果を検討中 (森先生は子宮内膜症の治療薬の可能性があると評価)。
- ◆ 最終的には、動物実験による効果検証を予定。

5. AIを用いた最適化手順について

Deep SAR matrix: SAR matrix expansion for advanced analog design using deep learning architectures

Atsushi Yoshimori¹ & Jürgen Bajorath^{*2}

IRT-30267は、リード化合物であり、活性を改善する必要がある。そこで、ボン大学のBajorath教授と(株)理論創薬研究所の吉森博士と相談し、DeepSARMを用いた最適化を予定している。



- ◆ 骨格と側鎖に分かれる弊社化合物はDeepSARM解析に適している。
- ◆ 取得した構造活性相関を学習データとし、有望な側鎖構造をDeepSARMで発生させる事を計画。
 1. DeepSARMの活用により、「アミノ酸側鎖構造1」をAI (deep learning) で決定。
 2. その後「アミノ酸構造2」と「アミノ酸構造3」をAI解析により化合物を選抜。
 3. 選抜化合物に対しAIを用いてADMEを予測、実際に合成する化合物を決定する手順を想定。
- ◆ 今後、3次元結合構造解析も並行して実施予定。
解析が成功した段階で結合構造からの化合物デザインも計画 (大阪大学 吉田先生との共同研究)。

ERβ阻害剤研究によりプラットフォーム技術としての有効性を示した後、48種類ある核内受容体阻害剤への展開を想定。

既に、PPARγ阻害剤とAR-V7阻害剤を検討中、他の核内受容体に対する阻害剤に興味のある会社と共同研究を実施したい。

本技術にご興味をお持ちの方は、お声がけ頂けると幸いです。