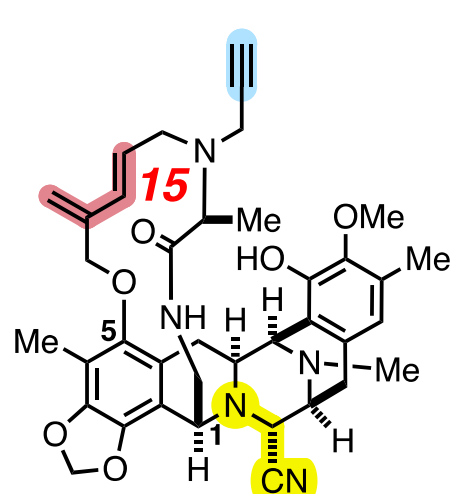
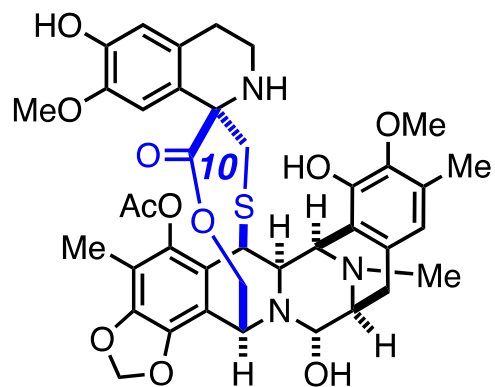


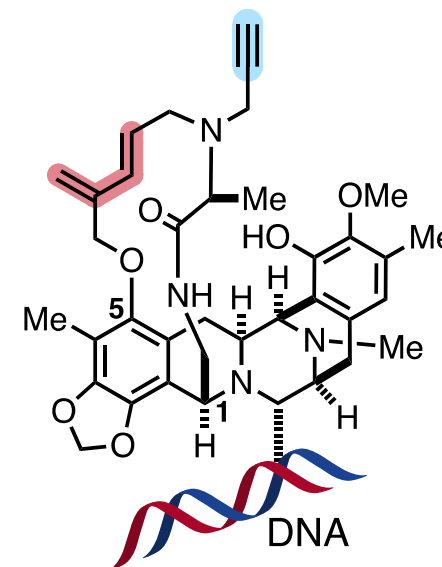
マクロ環多様化による中分子アルカロイド創薬新技術

～核酸を可逆的にアルキル化する制ガン剤を自在に
構造改変・機能化する中分子創薬プラットフォーム～

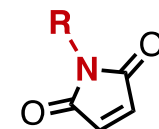
制ガン剤 **Yondelis®**



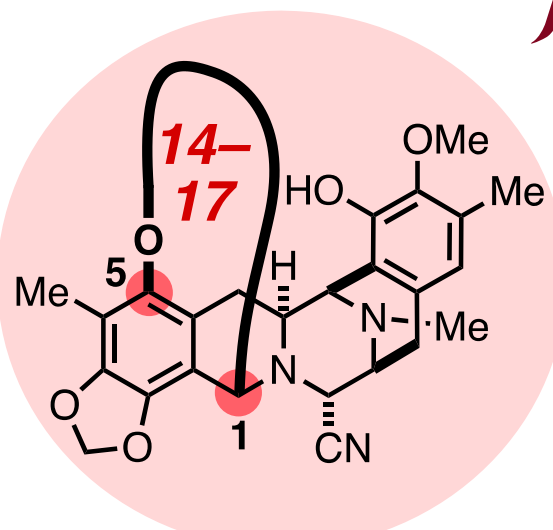
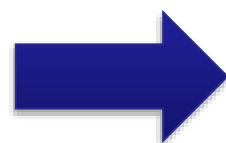
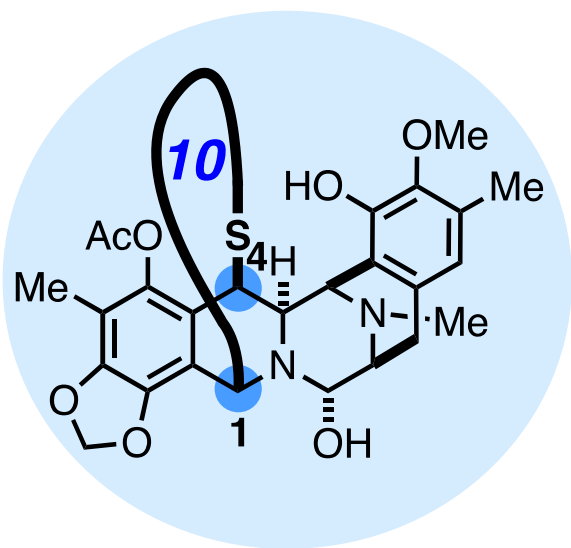
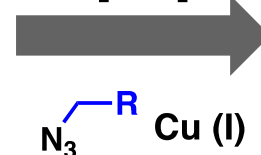
DNA



自在に機能化



[4+2]



マクロ環縮環部の改変



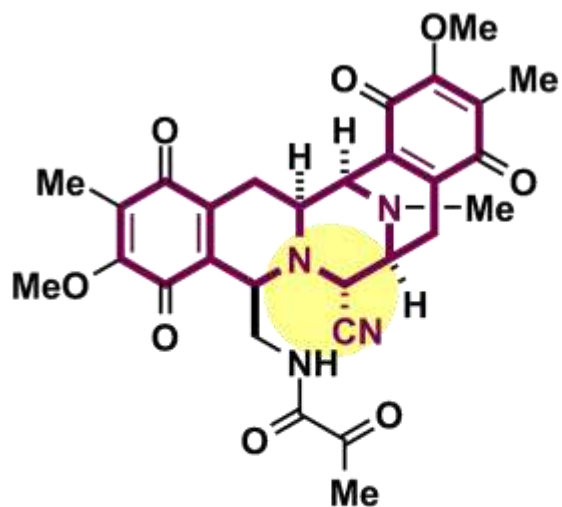
合成工程数半減に成功
強力な制ガン活性を発現

東京大学大学院 理学系研究科 化学専攻 天然物化学研究室

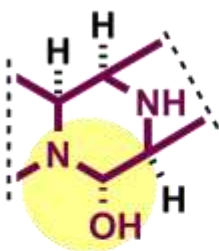
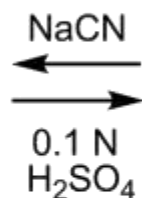
教授 大栗 博毅

2021年10月15日

1. 背景: 核酸をアルキル化する抗腫瘍性中分子アルカロイド

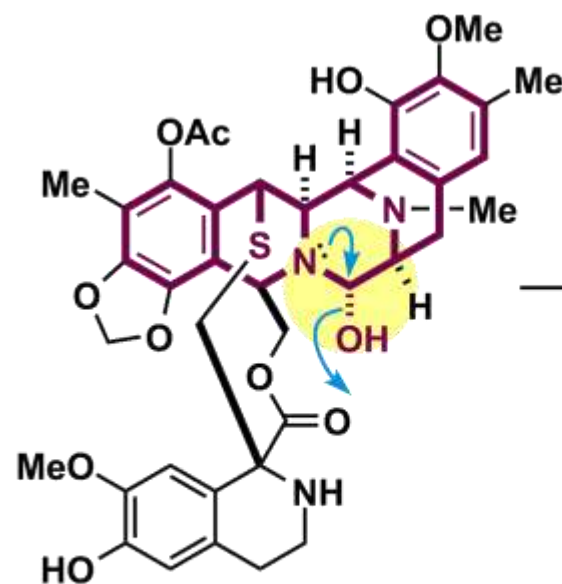
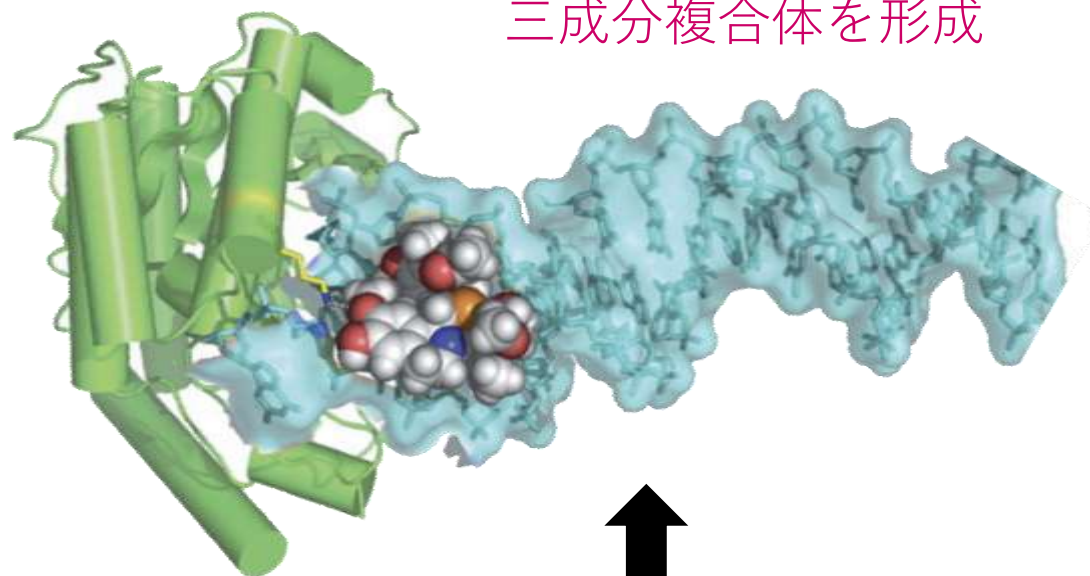


サフラマイシン A

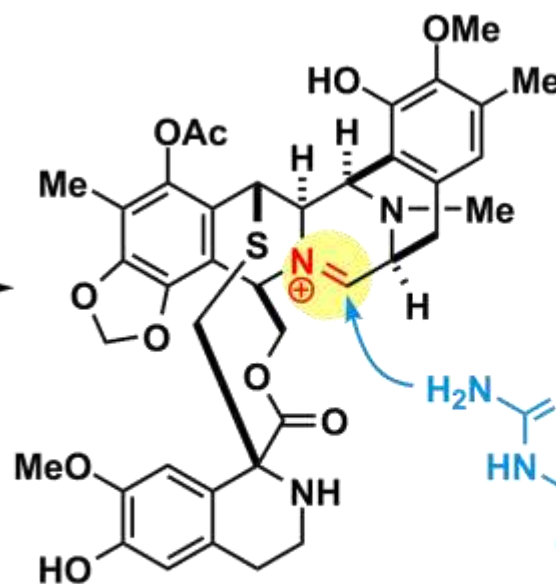


タンパク質-アルカロイド-DNA

三成分複合体を形成

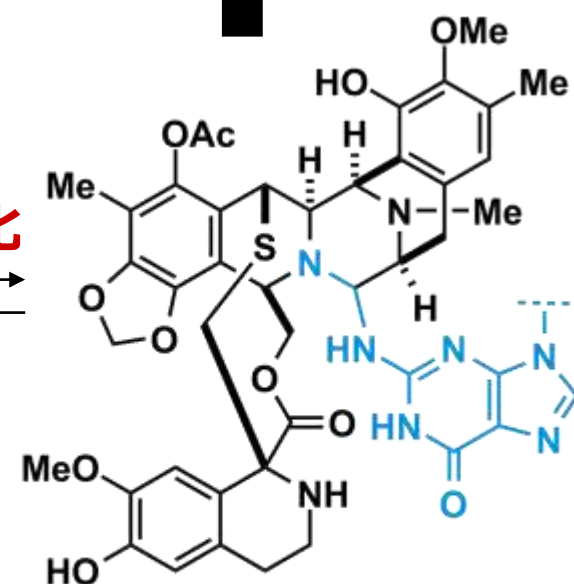


エクテナサイジン 743



DNA
アルキル化

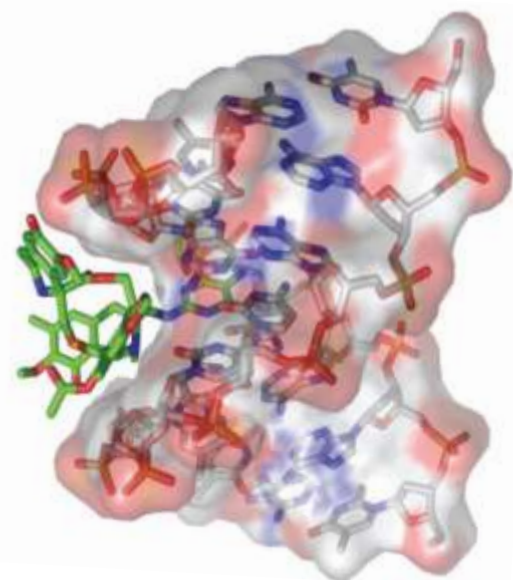
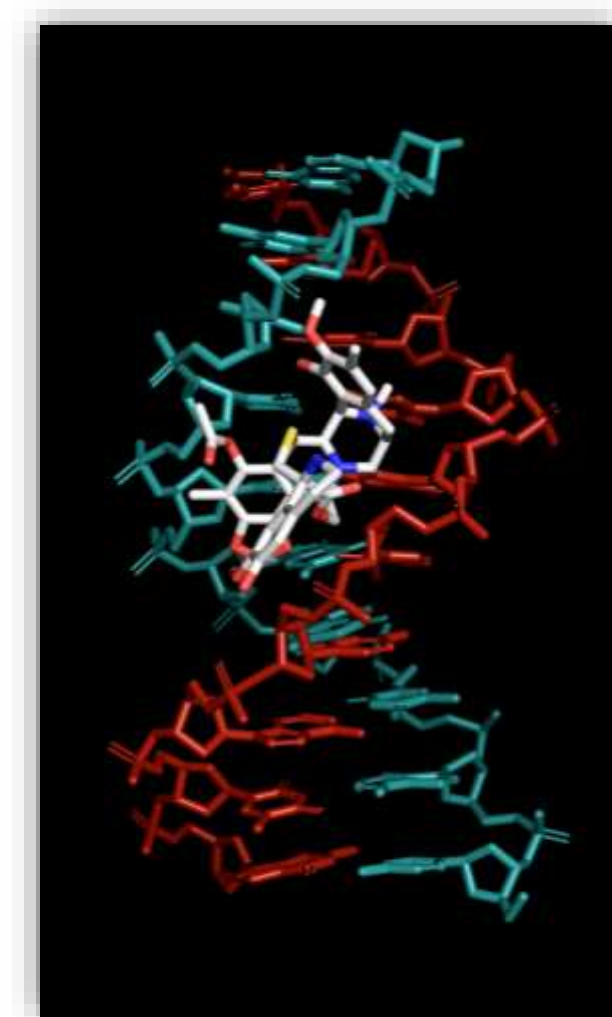
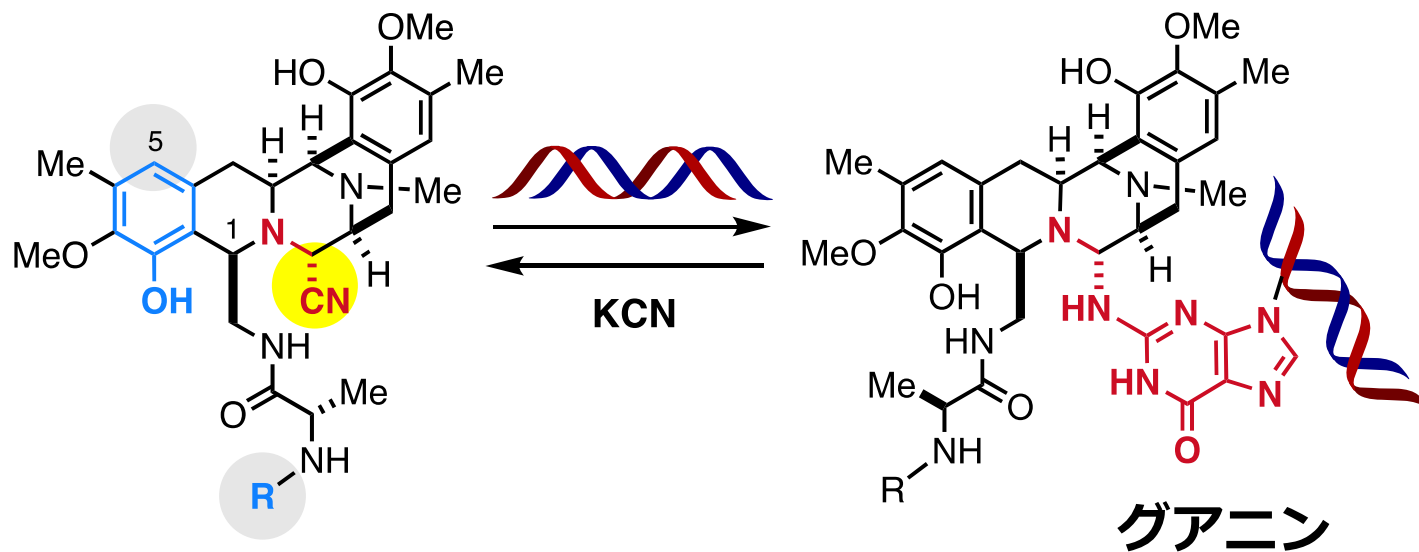
グアニン (G)



共有結合複合体

アルカロイド-DNA

1. 背景: 可逆的な核酸アルキル化による共有結合複合体形成



DNA アルキル化配列選択性

5'-**GGG**-3'

5'-**GGC**-3'

アルカロイド-DNA

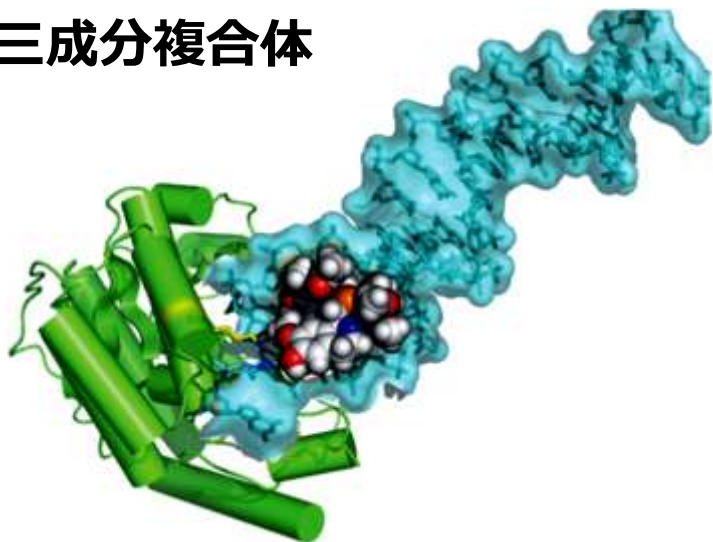
共有結合複合体形成

For ecteinascidins: D'Incalci, M.; Galmarini, C. M. *Mol. Cancer. Ther.* **2010**, 9, 2157.

Tanifuji, R.; Tsukakoshi, K.; Ikebukuro, K.; Oikawa, H.; Oguri, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 1807.

1. 背景: エクテナサイジン 743 活性発現機構

三成分複合体



DNA - ET743 - XPG 複合体
モデリング図

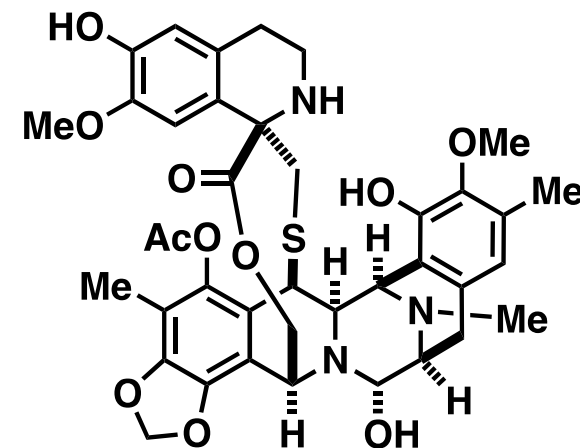
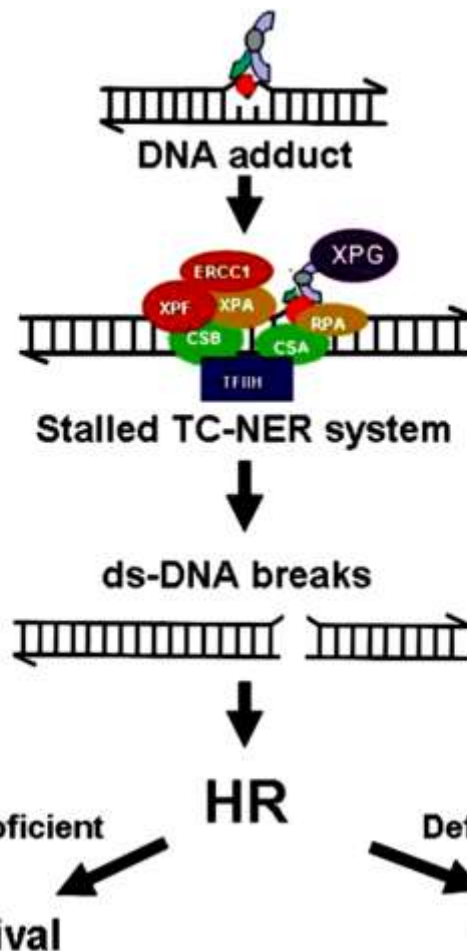
XPG: DNA修復タンパク質

タンパク質-アルカロイド-核酸

ヌクレオチド除去修復

Nucleotide Excision Repair (NER)

を担う酵素を阻害, 転写と共役?

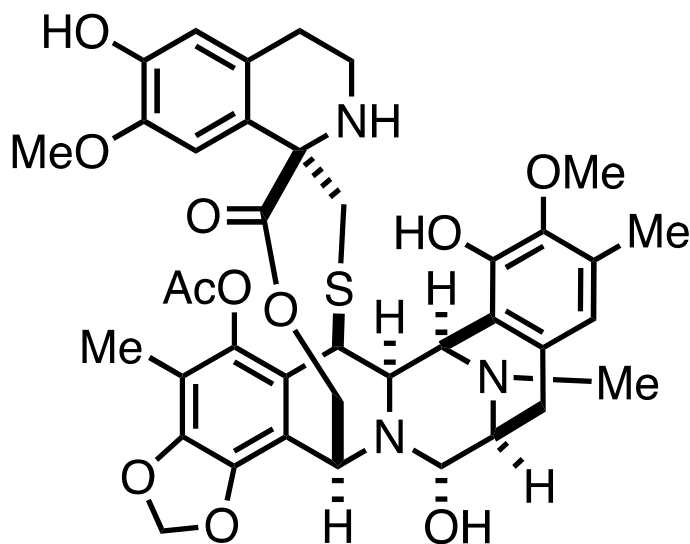


エクテナサイジン 743
ET743

合成中分子-核酸複合体形成による

核内タンパク質の機能制御法開拓

Drugs from the Sea



エクテナサイジン743
(ヨンデリス)

大鵬薬品(国内販売権)

Yondelis® (trabectedin) 各国での承認状況

◆ EU 27ヶ国、ノルウェー、アイスランド、ロシア、リヒテンシュタイン、韓国

軟部肉腫のうち以下の条件を満たすもの

- ・ 進行性
- ・ 一般的抗がん剤(アンストラサイクリン等)の効力が減少

卵巣癌のうち以下の条件を満たすもの

- ・ 再発性
- ・ 白金系の抗がん剤に対し感受性を示す

◆ アメリカ

平滑筋肉腫、脂肪肉腫のうち以下の条件を満たすもの

- ・ 進行性(切除不能)または転移性
- ・ アンストラサイクリンの投与歴有り

軟部肉腫 : アメリカでの発症数は15,000/年(アメリカガン協会)。成人のガンのうち約1%に相当。

EUでは軟部肉腫のうち約24%が **平滑筋肉腫**、12%が **脂肪肉腫**

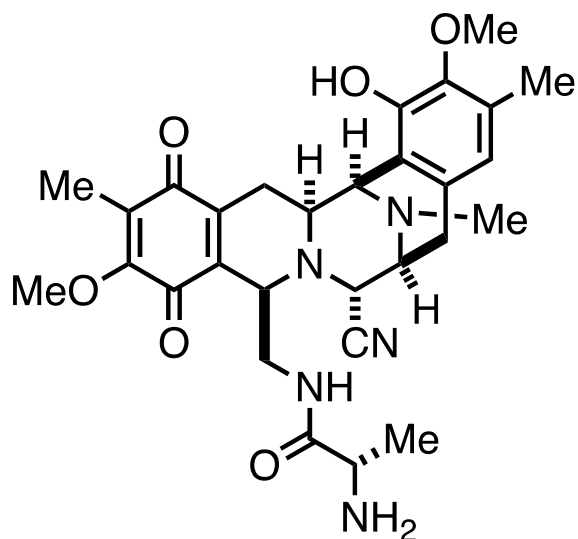
<http://www.allthepowerofthesea.com/> (Pharma Mar社、HP)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yondelis#assessment-history-section> (European Medicines Agency、HP)

<http://www.cancernetwork.com/sarcoma/fda-approves-trabectedin-yondelis-advanced-soft-tissue-sarcoma> (cancer network、HP)

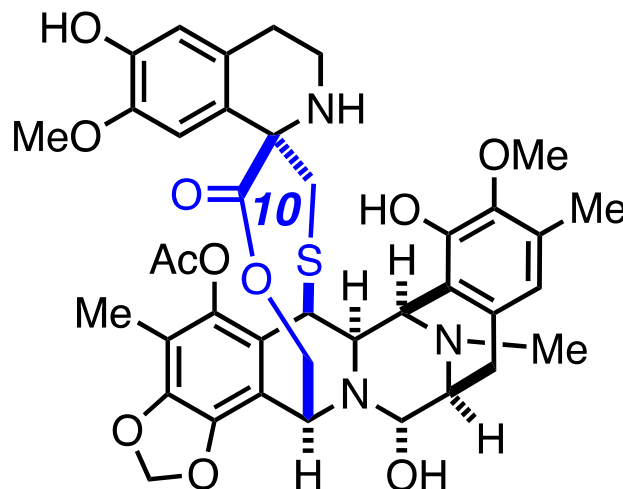
1. 背景: 半合成制ガン剤 エクテナサイジン類

中分子型抗腫瘍薬: Pharma Mar 社 (Madrid, Spain) が24 工程で半合成¹⁾

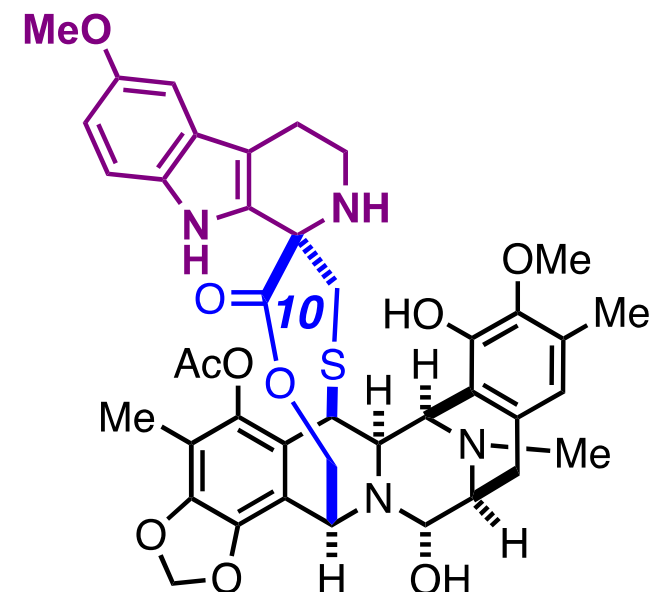


シアノサフラシンB
(生産菌から発酵生産)

24工程
⇒
**多段階
半合成**



エクテナサイジン 743
悪性軟部腫瘍治療薬
(Yondelis[®])



ルルビネクテジン
小細胞肺癌治療薬
(ZEPZELCA[®])

【従来技術とその問題点】

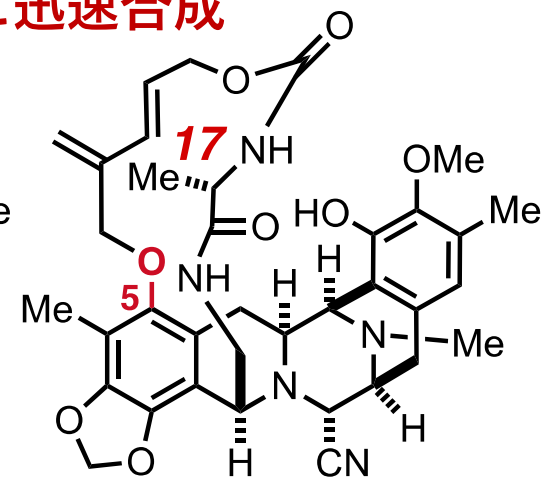
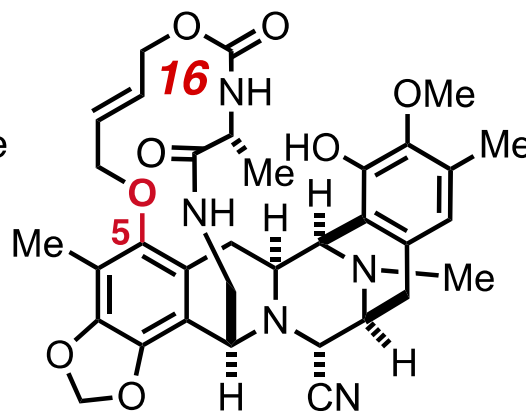
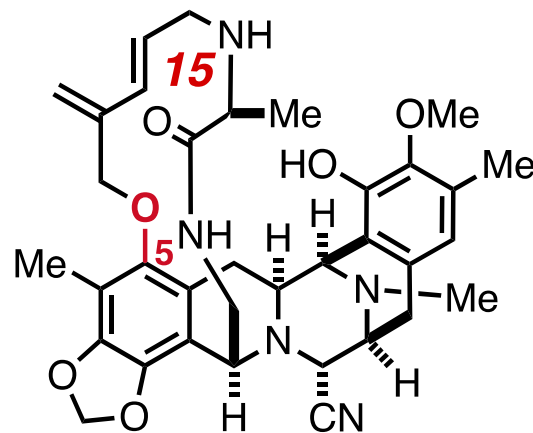
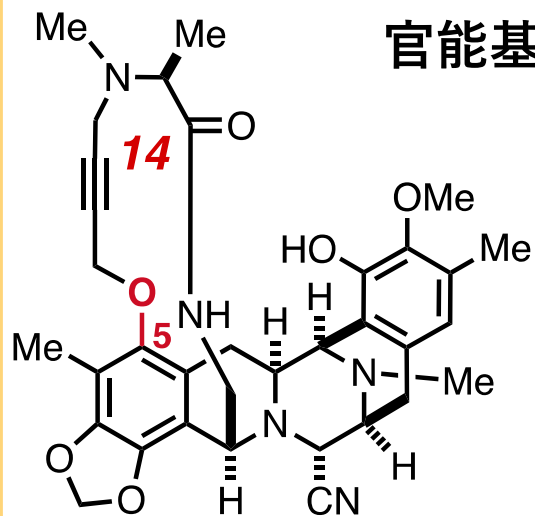
- ① **多段階 (> 20工程)** の半合成で薬剤を供給
- ② マクロ環は**10員環ラク톤の1種類に限定**される
- ③ マクロ環の**構造展開が限定的**

1) Cuevas, C.; Rodriguez, I.; Manzanares, I. *et al. Org. Lett.* **2000**, *2*, 2545–2548.

2. 研究内容：新技術の特徴・従来技術との比較

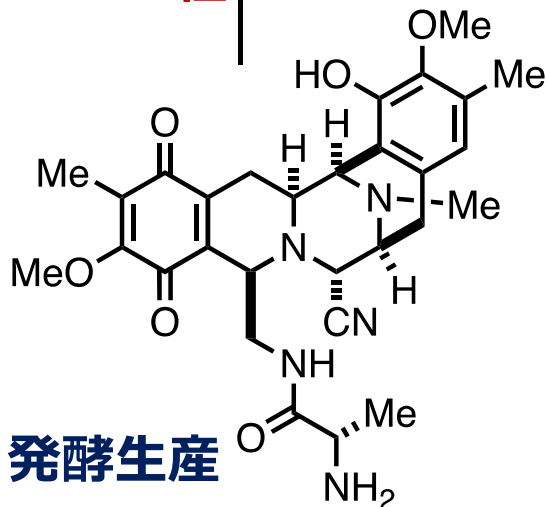
マクロ環多様化による中分子アルカロイド創薬新技術

官能基を組み込んだ14-17員環マクロ環を系統的に迅速合成



制ガン薬Yondelis®に比肩する強力な制ガン活性を発現

6-10工程 構造多様化



発酵生産

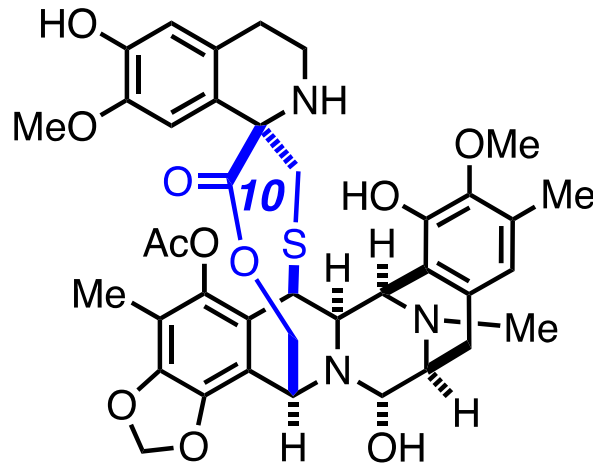
シアノサフラジン B

Pseudomonas fluorescens

24工程

多段階
半合成

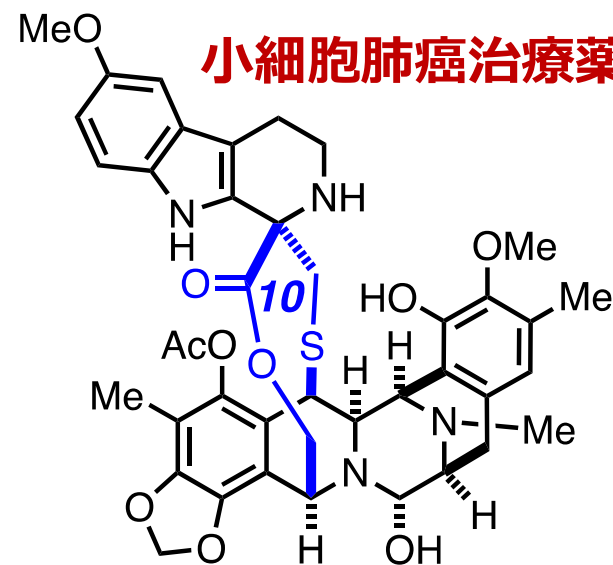
悪性軟部腫瘍治療薬



エクテナサイジン 743

Yondelis®

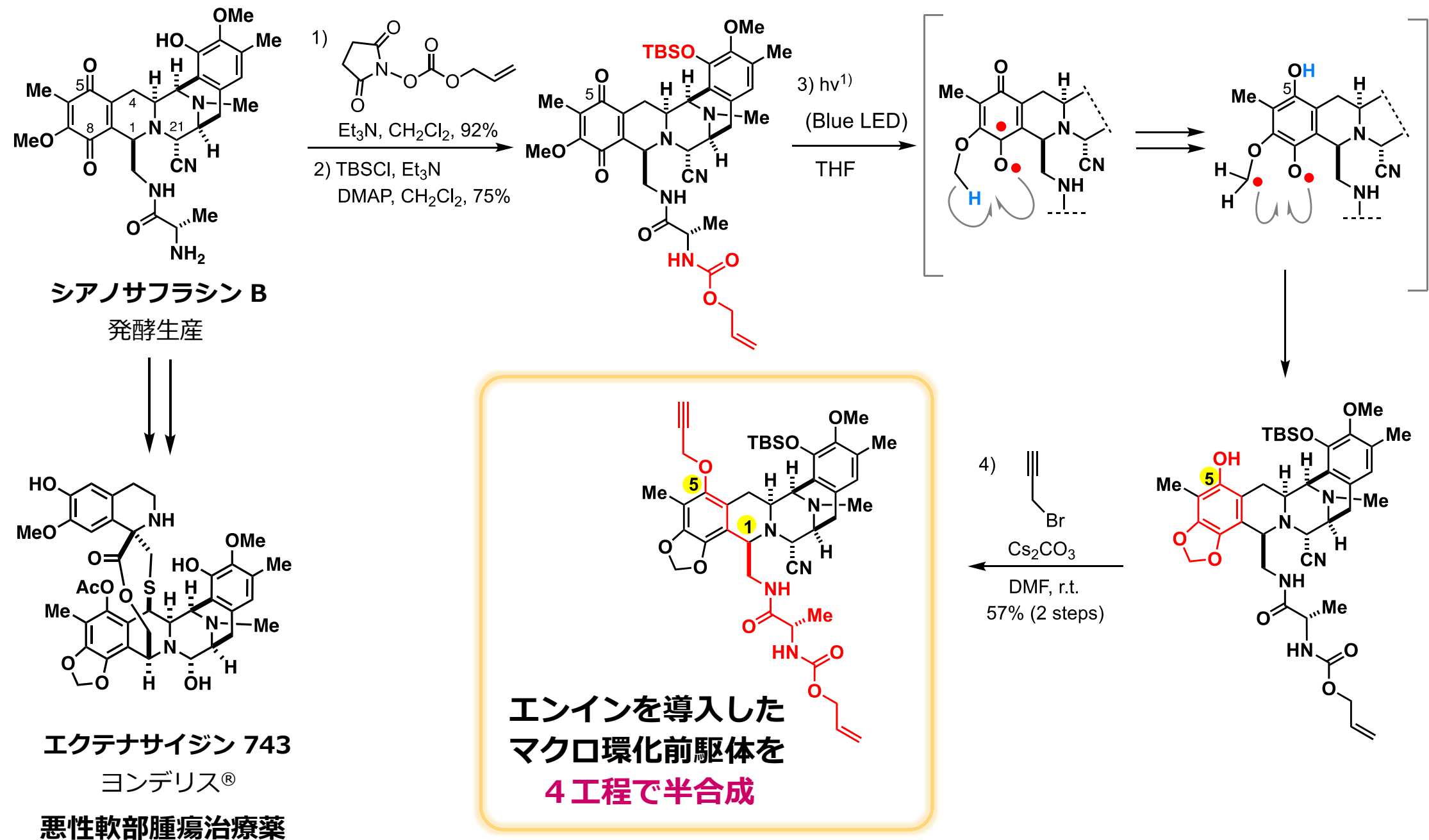
小細胞肺癌治療薬



ルルビネクテジン

ZEPZELCA®

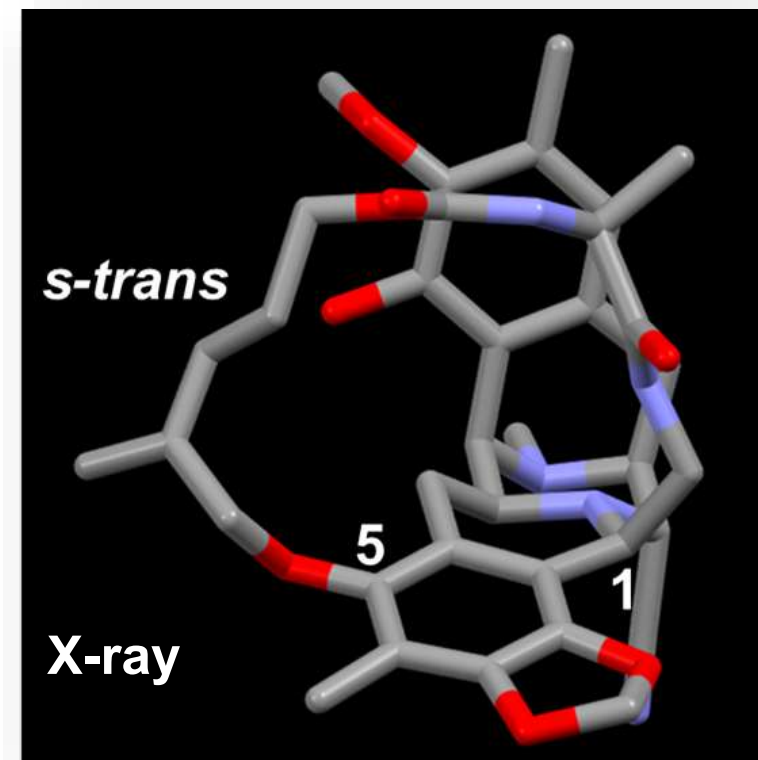
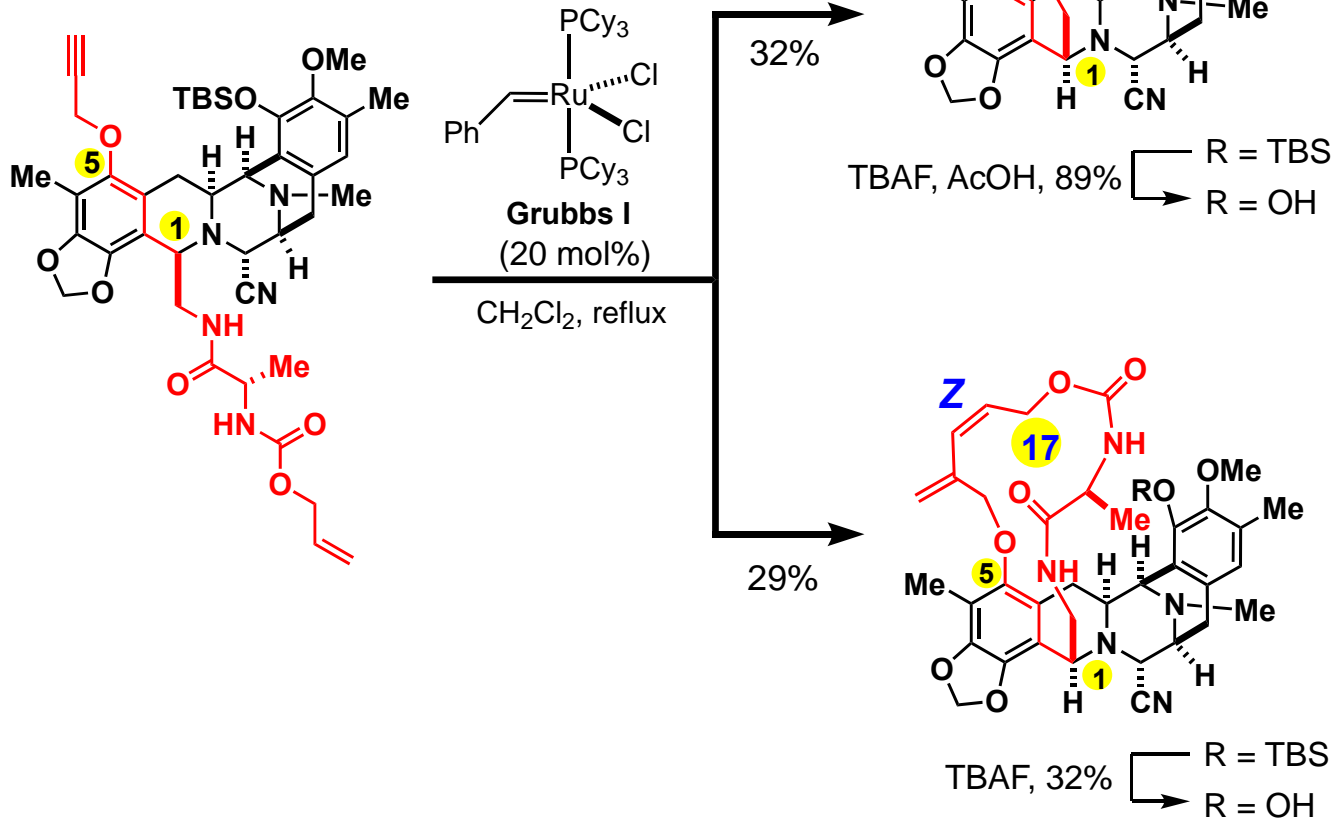
3. 化学合成: 環化前駆体の半合成 (4 steps)



3. 化学合成: 共役ジエンを組み込んだ17員環マクロ環骨格の構築に成功

閉環エンインメタセシス反応

stereo-divergent synthesis

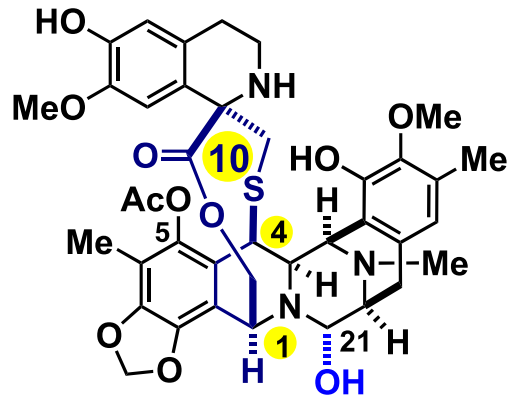


3. 化学合成: 10員環/17員環マクロ環骨格の比較

C1/C4位で10員環形成

(テトラヒドロイソキノリン環)

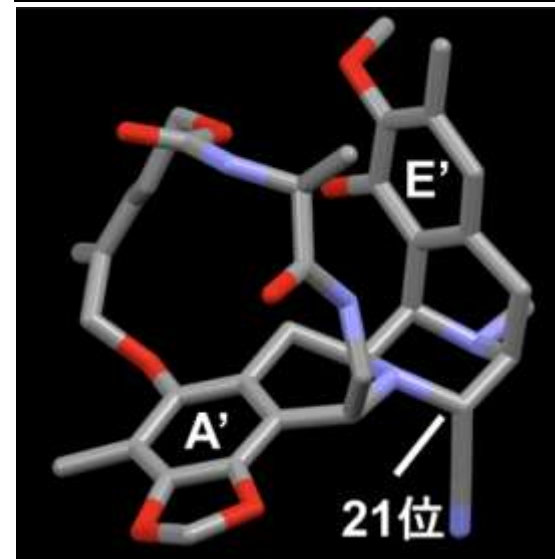
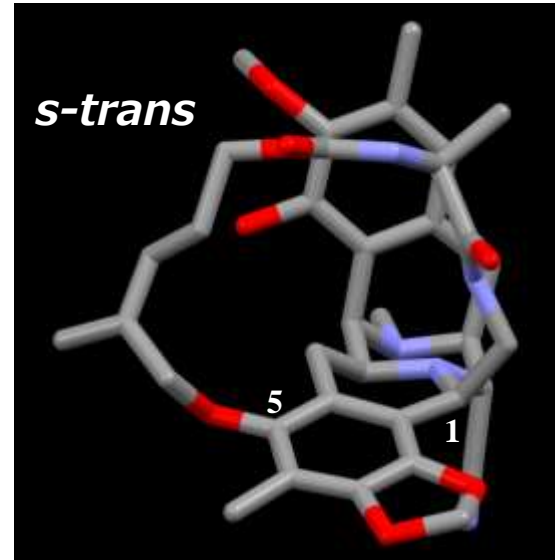
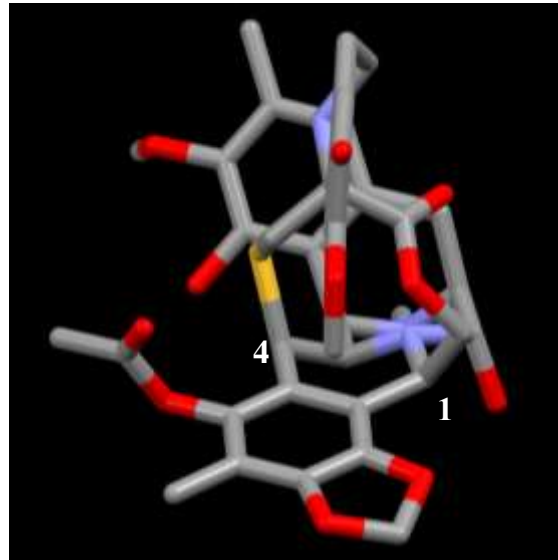
THIQ環



エクテナサイジン 743

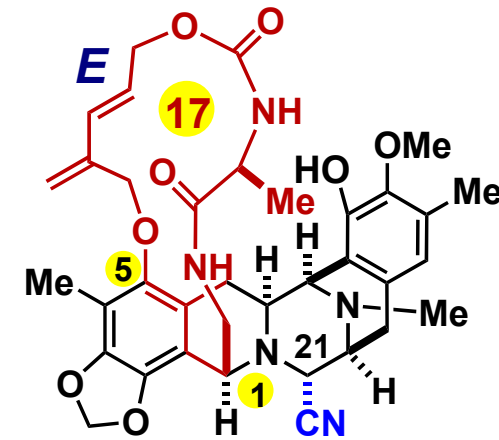
ヨンデリス®

悪性軟部腫瘍治療薬

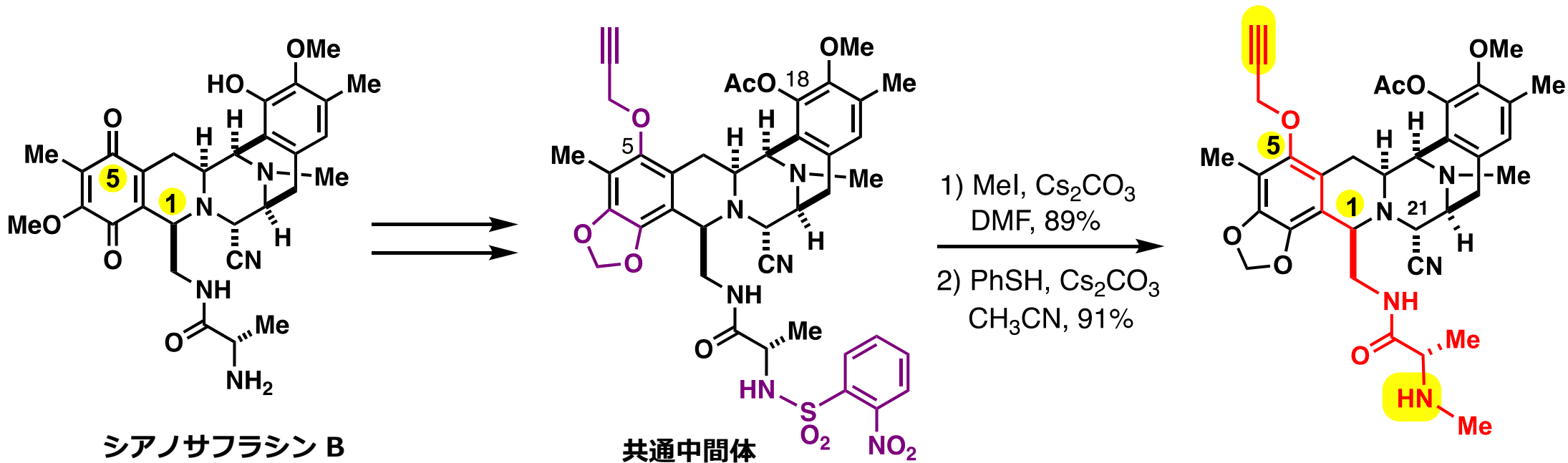


C1/C5位で17員環マクロ環形成

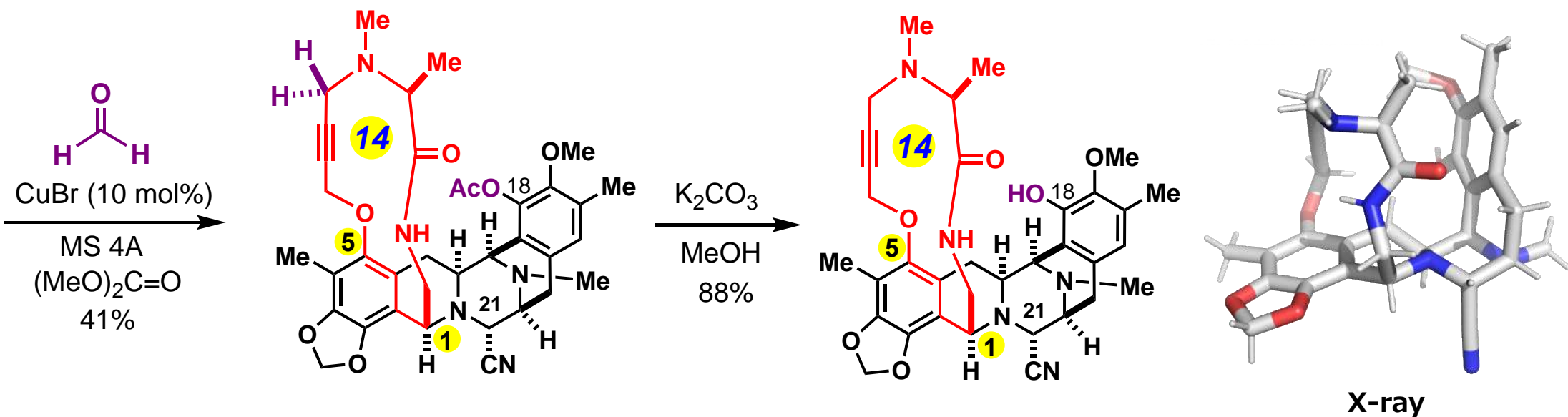
s-trans 共役ジエン



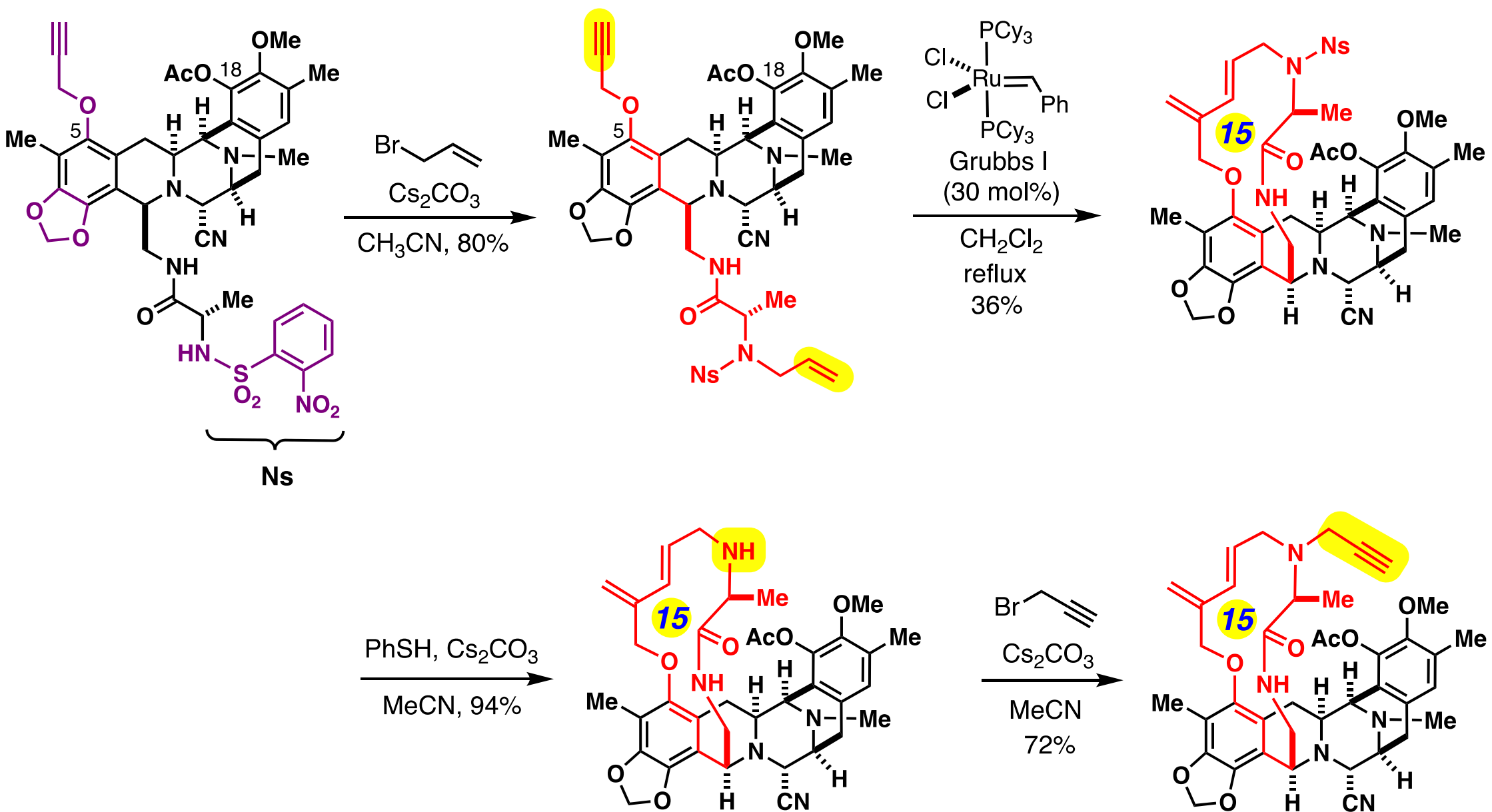
3. 化学合成: 銅触媒による縮合で14員環の構築に成功



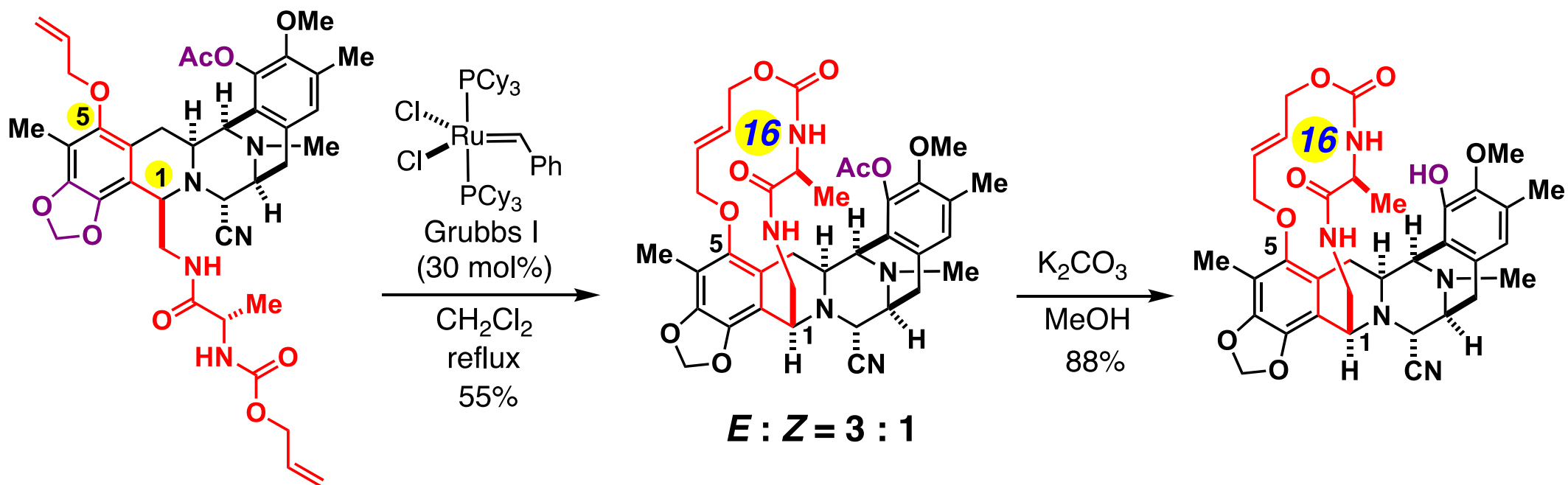
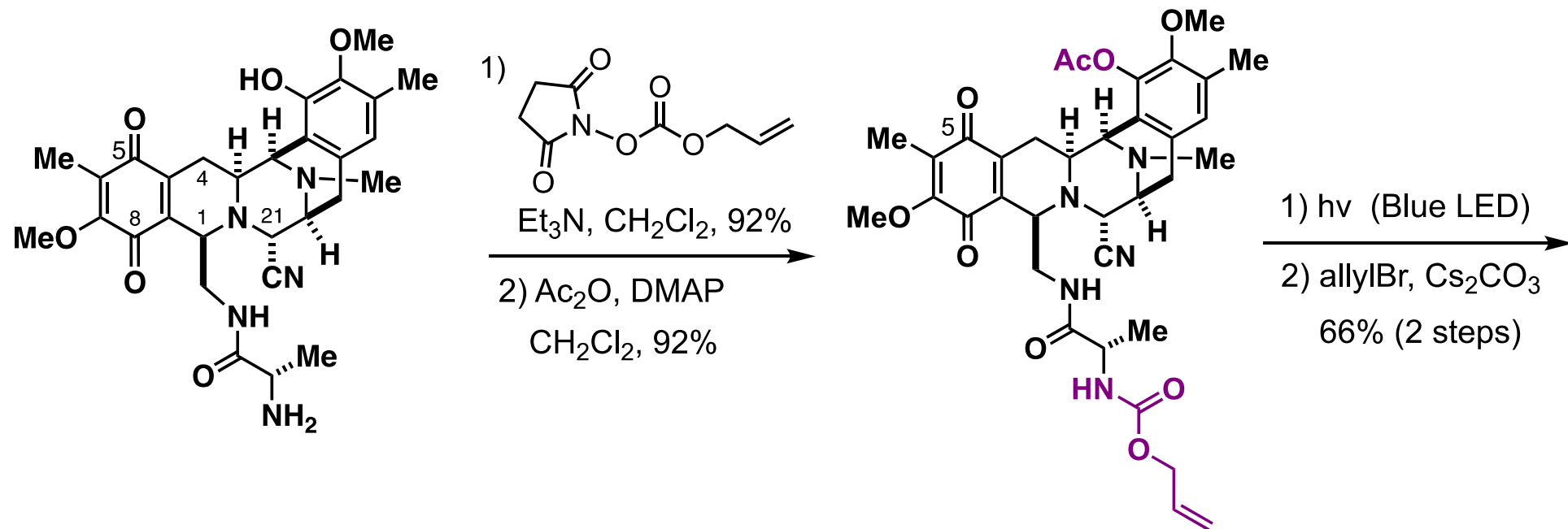
アセチレン・アミン・アルデヒドの A3 縮合反応



3. 化学合成: 閉環エンインメタセシス反応による15員環構築



3. 化学合成: 閉環オレフィンメタセシス反応による16員環構築

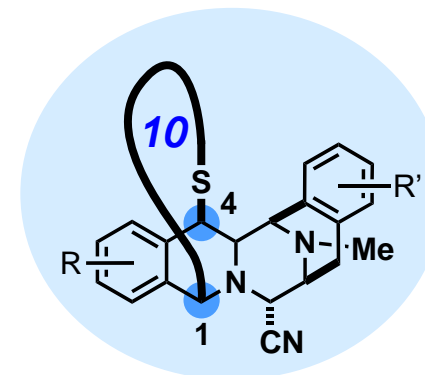


3. 化学合成: マクロ環骨格を系統的に多様化する合成プロセスを実現

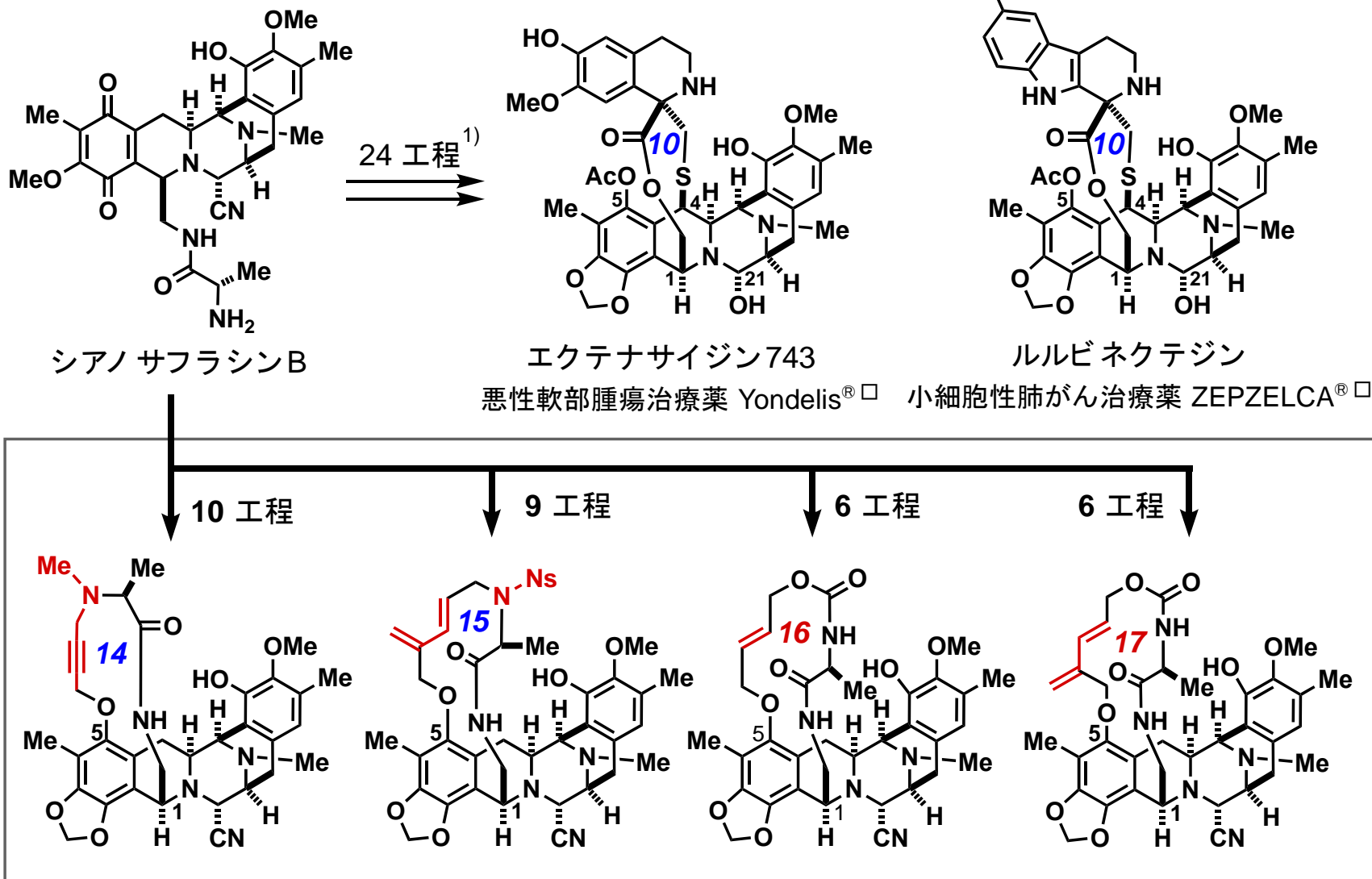
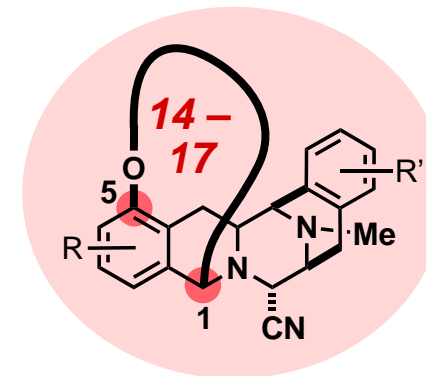
【新技術の特徴・従来技術との比較】 **短段階合成、骨格多様化、修飾可能な官能基導入**

【想定される用途】 中分子制ガン剤、抗体-薬剤複合体 ADC ペイロード

C1-C4 位で架橋
10員環に限定

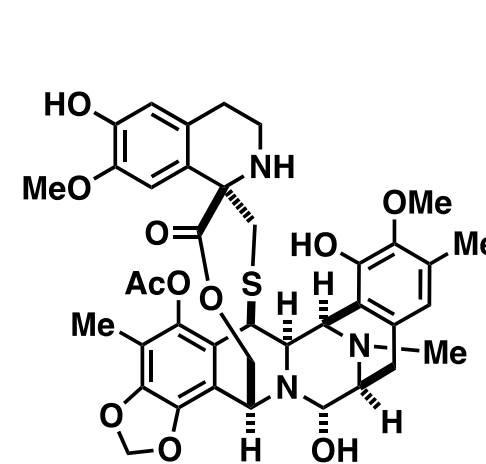
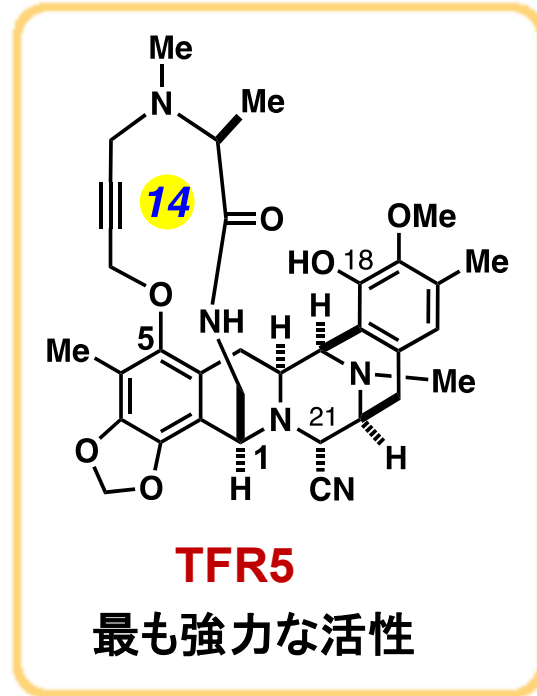


C1-C5 位で架橋
マクロ環多様化

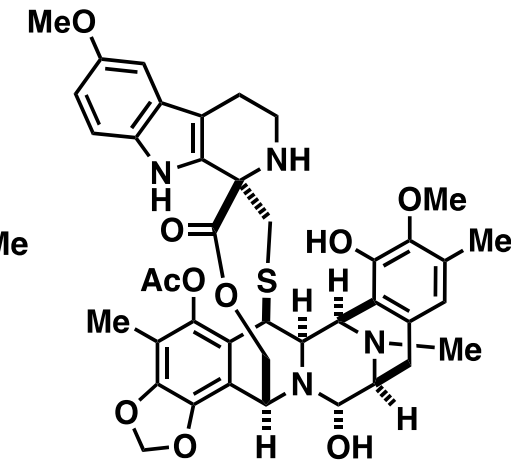


1) Cuevas, C.; Rodriguez, I.; Manzanares, I. *et al. Org. Lett.* **2000**, *2*, 2545–2548.

4. 活性評価: 既存薬との抗腫瘍活性比較 (14員環型 TFR5)



エクテナサイジン 743
悪性軟部腫瘍治療薬



ルルビネクテジン
小細胞肺癌治療薬

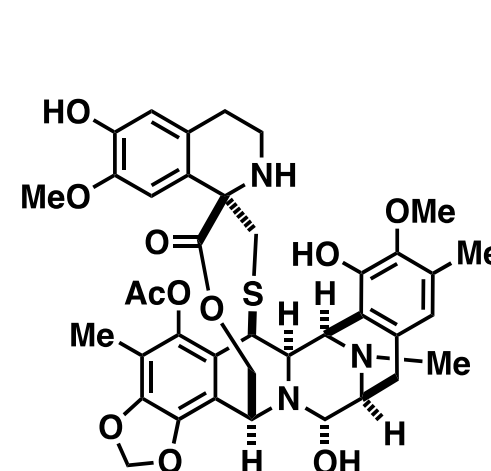
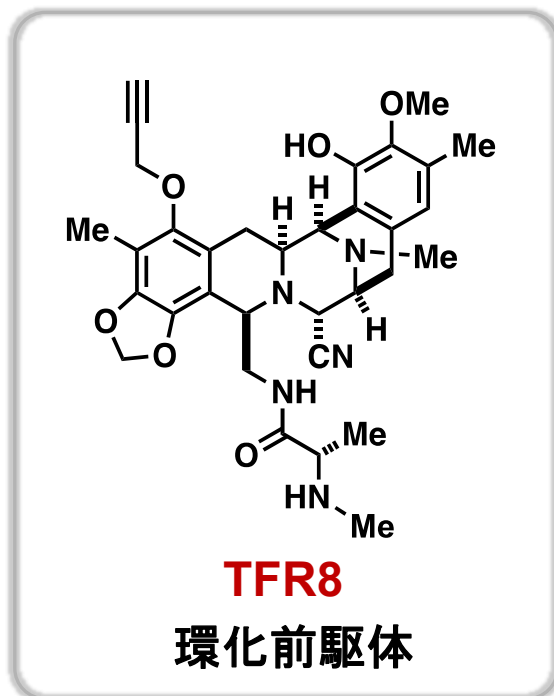
がん細胞パネル(JFCR 39)

GI₅₀: 細胞増殖50%阻害濃度

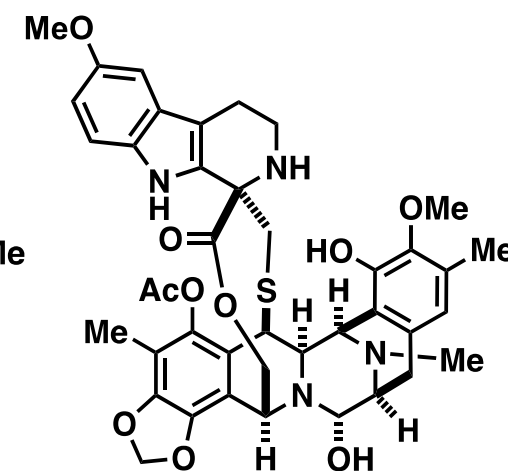
がん細胞	既存薬	TFR5 (nM)	エクテナサイジン 743 (nM)	ルルビネクテジン (nM)
乳がん細胞	MCF-7	0.67	2.6	1.7
	MDA-MB-231	2.3	3.9	3.4
大腸がん細胞	HT-29	2.0	9.8	2.4
	HCT-116	2.4	4.9	6.4

**新規14員環骨格を持つ TFR5 は、既存薬 2 種を上回る
ナノモルオーダーの極めて強力な制ガン活性を発現**

4. 活性評価: 抗腫瘍活性比較 (環化前駆体 TFR8)



エクテナサイジン 743
悪性軟部腫瘍治療薬



ルルビネクテジン
小細胞肺癌治療薬

がん細胞パネル(JFCR 39)

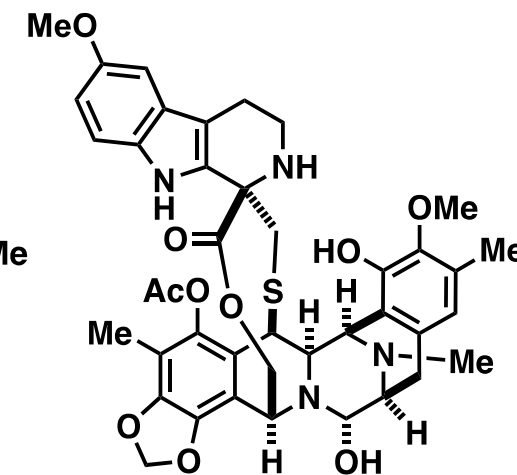
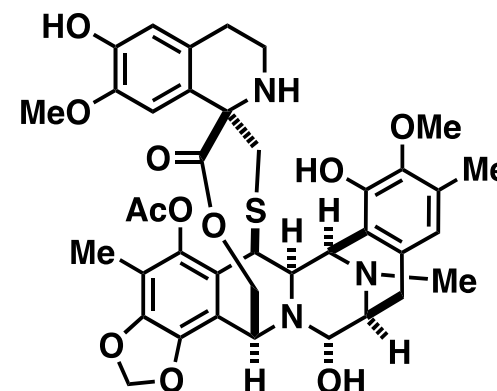
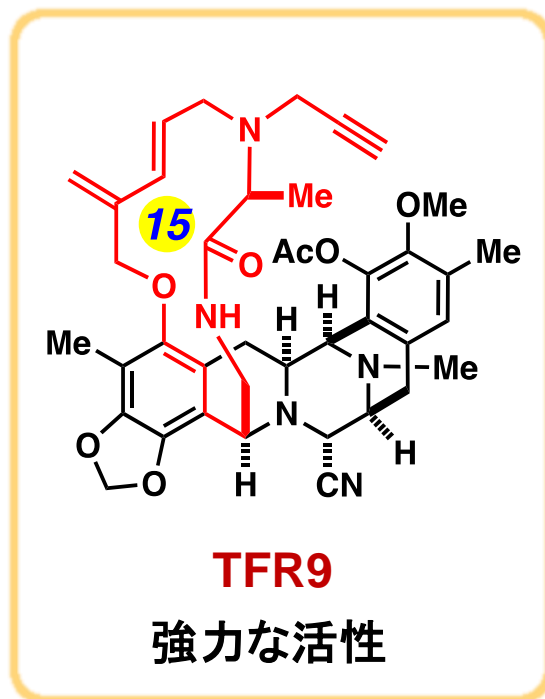
GI₅₀: 細胞増殖50%阻害濃度

がん細胞	細胞株	TFR8 (nM)	エクテナサイジン 743 (nM)	ルルビネクテジン (nM)
乳がん細胞	MCF-7	33 nM	2.6 nM	1.7 nM
	MDA-MB-231	77 nM	3.9 nM	3.4 nM
大腸がん細胞	HT-29	93 nM	9.8 nM	2.4 nM
	HCT-116	140 nM	4.9 nM	6.4 nM

環化前駆体 TFR8 では制ガン活性が大幅に減少

→ マクロ環状構造が強力な制ガン活性に重要

4. 活性評価: 抗腫瘍活性比較 (環化前駆体 TFR9)



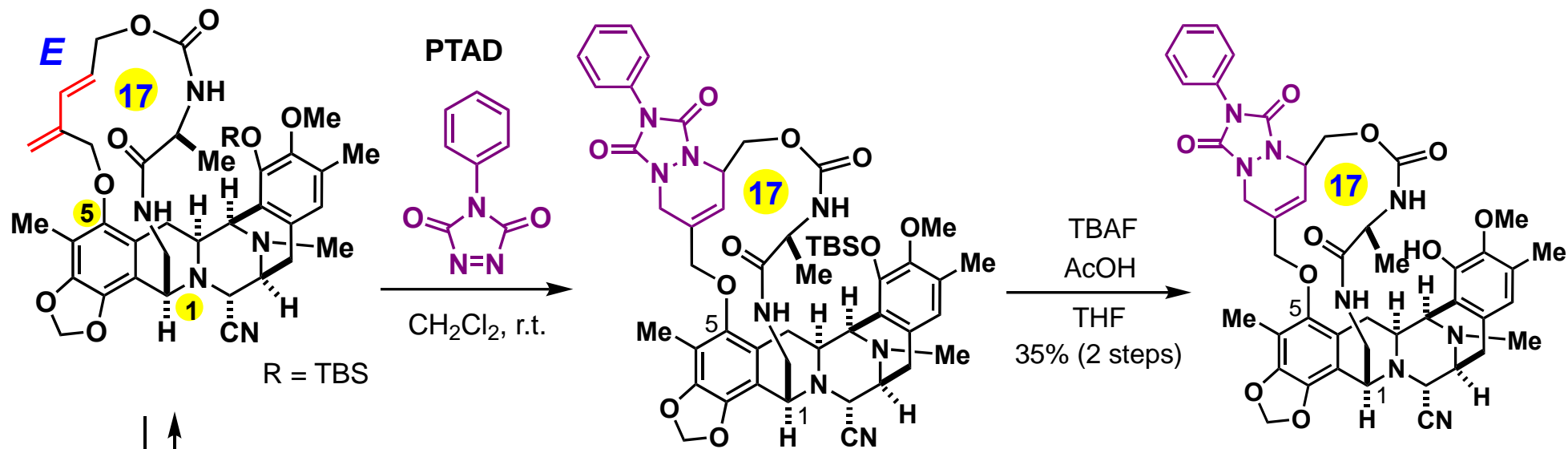
がん細胞パネル(JFCR 39)

GI₅₀: 細胞増殖50%阻害濃度

がん細胞	細胞株	TFR9 (nM)	エクテナサイジン 743 (nM)	ルルビネクテジン (nM)
乳がん細胞	MCF-7	0.87	2.6	1.7
	MDA-MB-231	2.7	3.9	3.4
大腸がん細胞	HT-29	3.2	9.8	2.4
	HCT-116	2.7	4.9	6.4

共役ジエンを組み込んだ15員環とN-プロパルギル基を併せ持つ TFR 9 が極めて強力な制ガン活性を発現

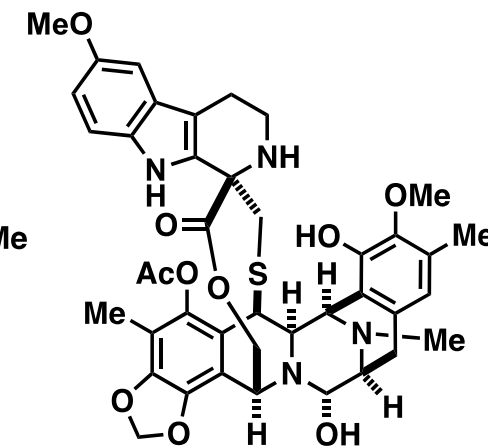
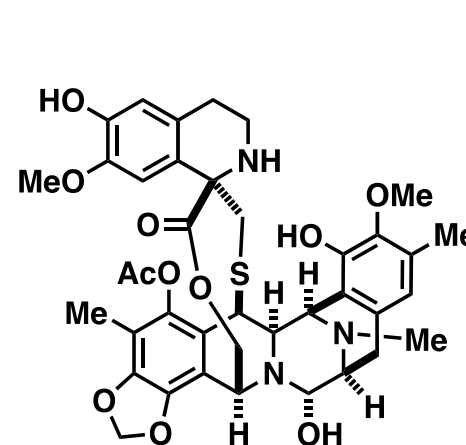
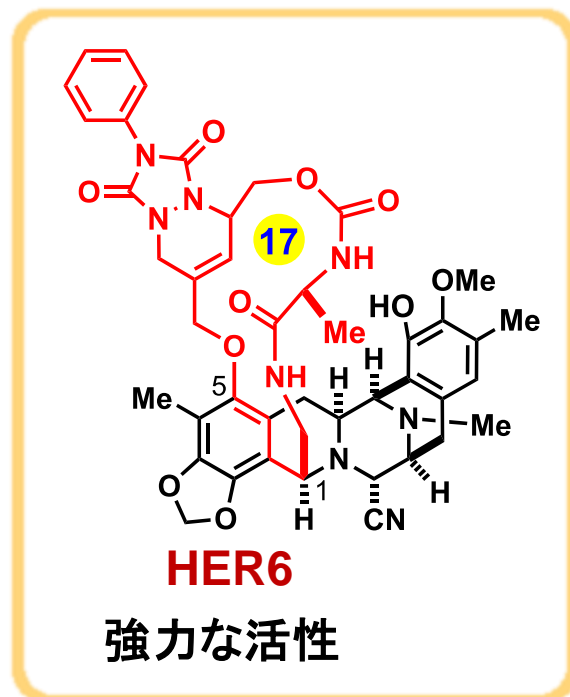
3. 化学合成: 共役ジエンを活用した [4+2] 環状付加反応



室温で平衡が存在!?

マクロ環に組み込んだ共役ジエンを活用して
機能性ユニットを簡便に連結できる中分子骨格を創製
薬剤-抗体複合体への展開に好適なプラットフォーム

4. 活性評価: 抗腫瘍活性比較 (17員環ジエン修飾型 **HER6**)



がん細胞パネル(JFCR 39)

GI₅₀: 細胞増殖50%阻害濃度

がん細胞	HER6	エクテナサイジン 743	ルルビネクテジン	
乳がん細胞	MCF-7	4.4 nM	2.6 nM	1.7 nM
	MDA-MB-231	6.7 nM	3.9 nM	3.4 nM
大腸がん細胞	HT-29	7.3 nM	9.8 nM	2.4 nM
	HCT-116	9.3 nM	4.9 nM	6.4 nM

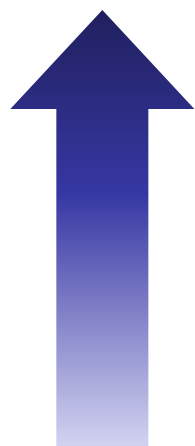
共役ジエン部位で [4+2] 環化した誘導体が
強力な制ガン活性を発現することを実証

4. 活性評価: マクロ環多様化による中分子創薬リード創製

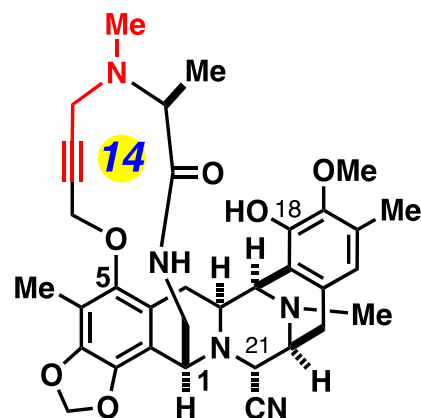
ヒトがん細胞 39 種 (JFCR39) 39種の細胞株 平均値

【新技術の特徴】

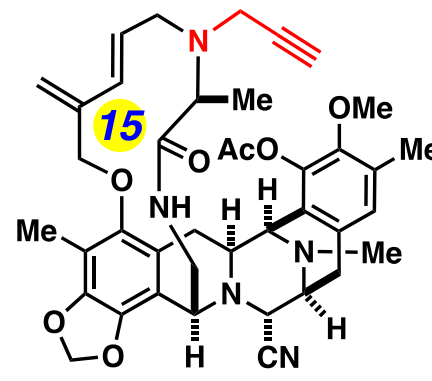
抗腫瘍活性
> 20倍向上



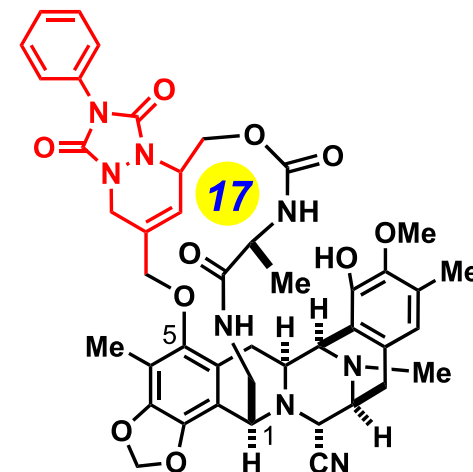
マクロ環化形成
アミン置換基導入
[4+2]環化



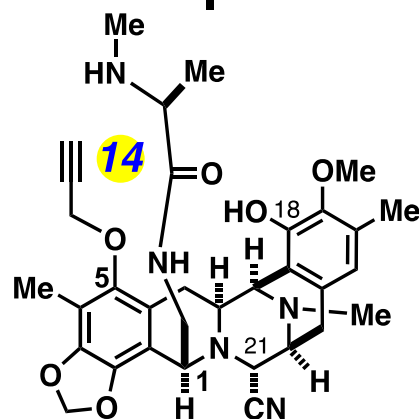
2.14 nM



2.88 nM

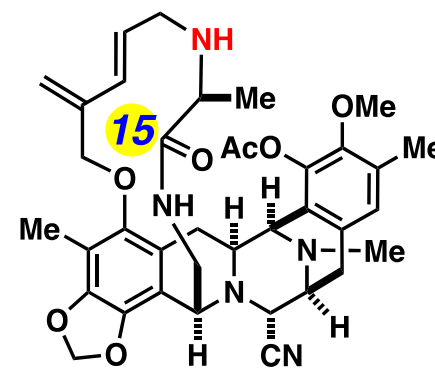


13.8 nM



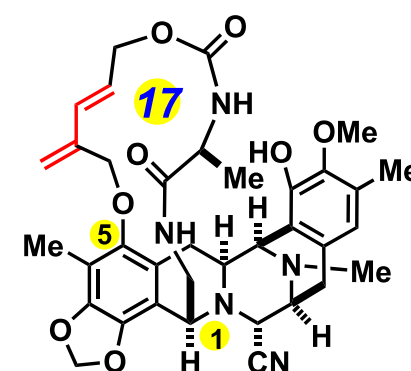
182 nM

↑ × 85



117 nM

↑ × 41



263 nM

↑ × 21

シアノサフラシン B

209 nM

細胞増殖50%阻害濃度 (GI₅₀)

【実用化に向けた課題】

- 既存の半合成法よりも、**工程数の半減に成功**。
- **官能基を組み込んだマクロ環（14-17員環）群の骨格多様化合成に成功**。
- 既存薬に比肩する **強力な *in vitro* 制ガン活性**を発現
- **マクロ環部構造改変により活性が有意に変化**。

- 今後、**毒性・代謝安定性** 試験実験データの取得
- ***In Vivo* 活性試験、標的疾患の選定**。
- **抗体-薬剤複合体（ADC）へ適用を図る**。
- 自在に創出できる中分子群から開発品骨格の絞り込み。
- 他のモダリティーとの融合活用

本技術に興味を持たれた方は、 お気軽にお声掛けいただければ幸いです。

- 抗体-薬剤複合体 (ADC) のペイロードとして活用できないでしょうか？
- 抗体以外の創薬モダリティ（DDS関連）への展開の可能性についてもアドバイスを頂戴できると有り難いです。
- 核酸(DNA/RNA) と中分子が可逆的に共有結合形成する特徴を活かした創薬アプローチについてのアイデアや御助言も有り難く存じます。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : マクロ環含有新規
テトラヒドロイソキノリン
アルカロイド化合物
- 出願番号 : 出願済み、未公開
- 出願人 : 東京大学
- 発明者 : 大栗博毅, 谷藤 涼

お問い合わせ先

株式会社 東京大学 TLO(CASTI)

T E L 03-5805-7661

F A X 03-5805-7669

e-mail info@todaitlo.jp