

# 低・中分子創薬候補の提案



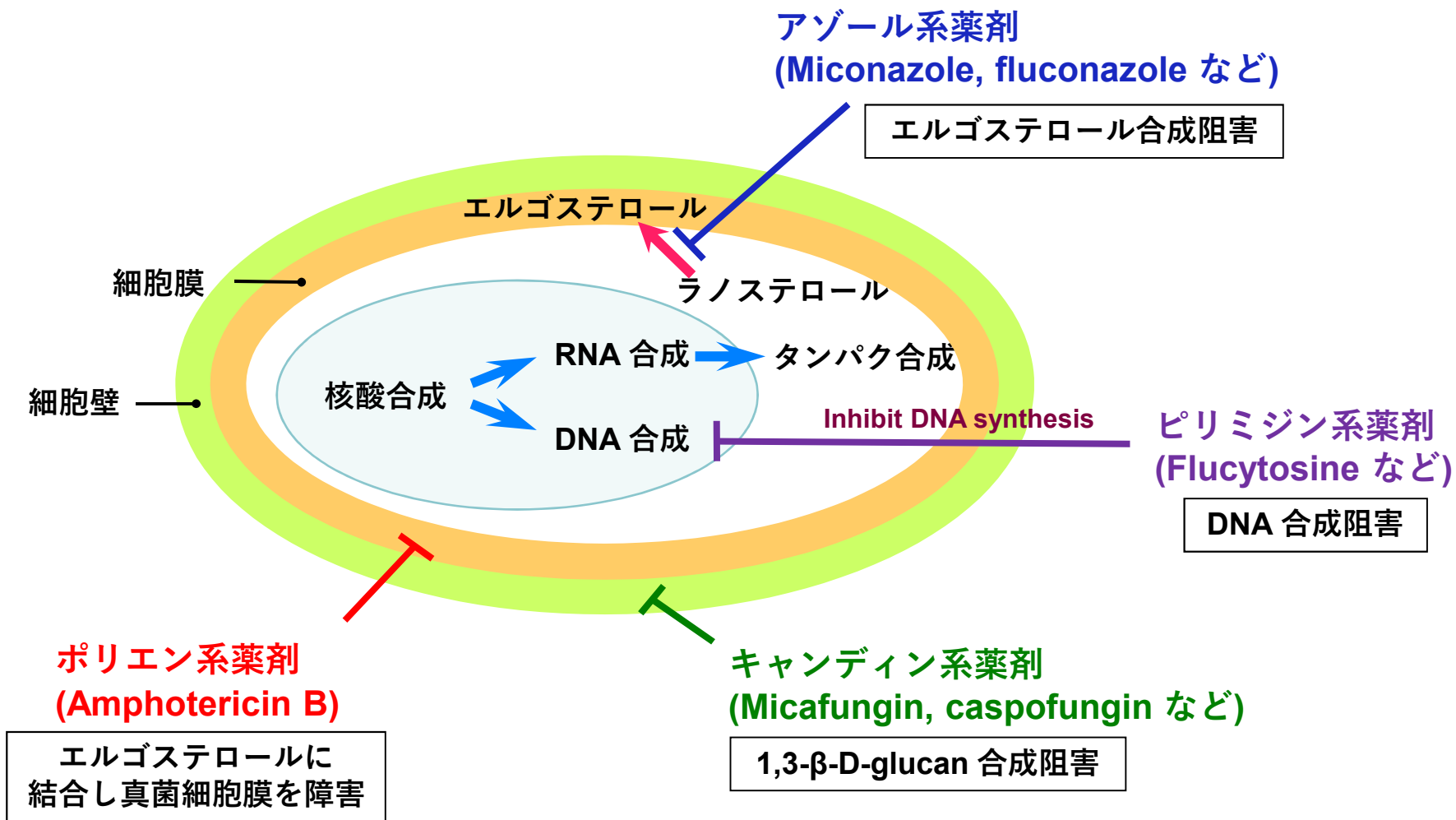
北里大学 薬学部  
微生物薬品製造学教室  
教授 供田 洋



# 提案(1)

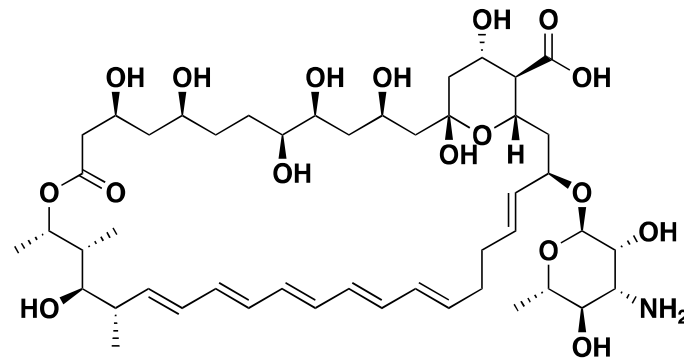
## 抗真菌薬アムホテリシン B の抗真菌活性を増強する低中分子化合物

- 真菌症は臓器移植といった高度医療の増加、後期高齢化社会の到来による高齢者の増加から今後さらなる増加が予想される。
- 臨床で使用されている抗真菌薬はその数が少なく、また耐性菌の出現等により新たな薬剤が求められているが、その開発は進んでいない。



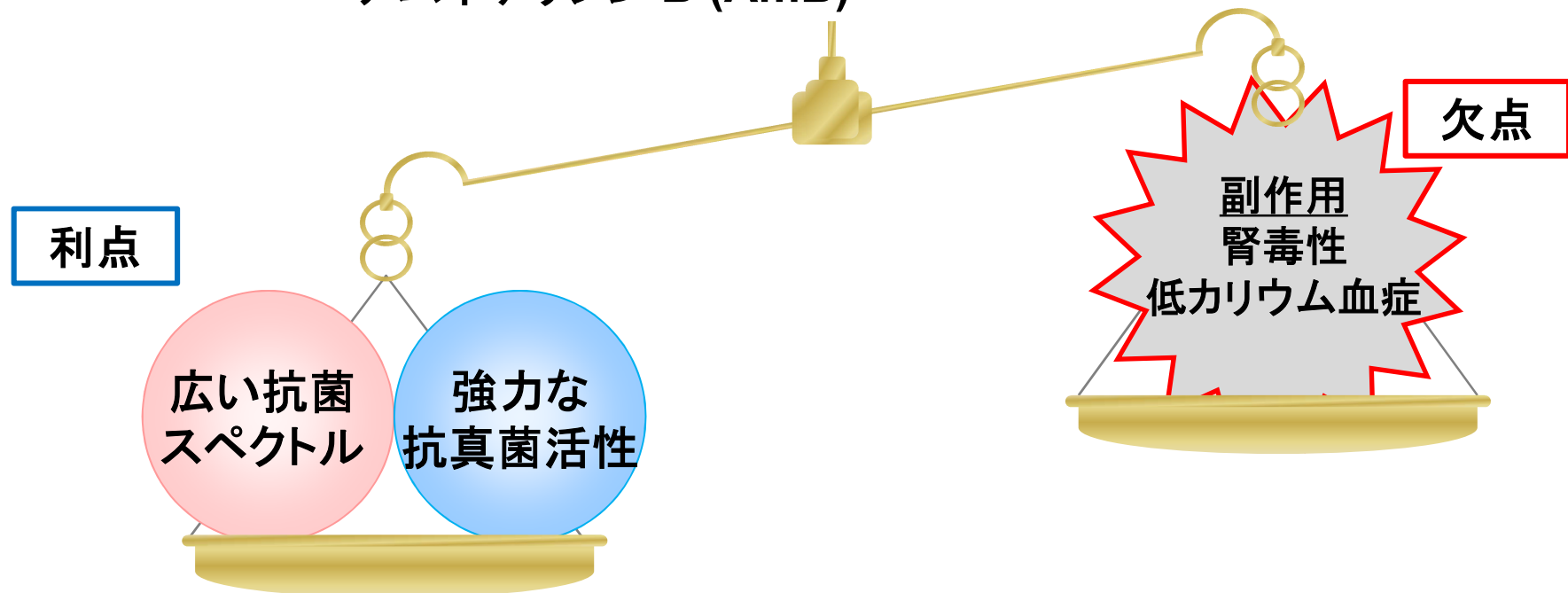
- アムホテリシンB (AmB) は上市されている薬の中で、**唯一殺菌的に働き、また抗真菌スペクトルも広い**。しかし、副作用による**投与量の制限が最大の問題**である。

➡ AmB の利点を保持したまま、この欠点の軽減させるような、**AmB 抗真菌活性増強物質 (低・中分子化合物)** を微生物資源より探索した。

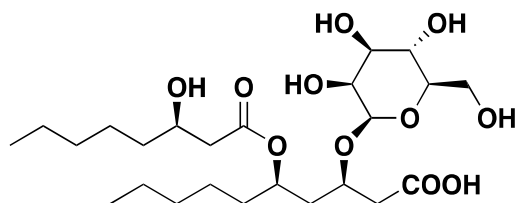


+ 増強物質

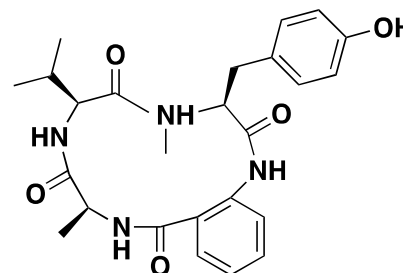
アムホテリシン B (AmB)



- 真菌 *Simplicillium minatense* FKI-4981 の培養液より **simpotentin** を発見。  
Uchida R. et al. *J. Antibiot.* In press (2019)
- 真菌 *Nectriaceae* sp. BF-0114 の培養液より **nectriatide** を発見。
- 両化合物共に、単独では抗真菌活性を示さず、**病原性真菌 *Candida albicans*** に対する **AmB の抗真菌活性を 8 倍以上増強**した。



**Simpotentin**



**Nectriatide**

Simpotentin (A) or Nectriatide (B)	MIC <sup>a)</sup> with A	(Ratio <sup>b)</sup> )	MIC <sup>a)</sup> with B	(Ratio <sup>b)</sup> )
None	0.50	(1)	0.50	(1)
2.0 µg/mL	0.25	(2)	0.25	(2)
4.0 µg/mL	0.25	(2)	0.25	(2)
8.0 µg/mL	0.25	(2)	0.13	(4)
16 µg/mL	0.25	(2)	0.063	(8)
32 µg/mL	0.13	(4)	0.031	(16)
64 µg/mL	0.063	(8)	0.031	(16)

a) MIC; Minimum inhibitory concentration of 90% growth of *C. albicans* (µg/mL)

b) Ratio (MIC<sub>AmB</sub> / MIC<sub>AmB + A or B</sub>)

## 想定される用途

- 得られた化合物 **simpotentin** や **nectriatide** は、**AmB**の使用量 (投与量) を軽減することができ、副作用の軽減につながると期待される。

## 実用化に向けた課題

- 現在、*in vitro* レベルで、様々な真菌に対するAmB活性増強の有無とその作用メカニズム解析が研究センターである。
- 今後、マウスなどの動物レベルでの *in vivo* 効果やより優れた誘導体を求めた合成展開が必要である。

## 企業への期待

- 生物活性や物性（溶解性など）の向上を目指した誘導体合成
- マウスなどを用いた動物実験
- ライセンスアウト

# 提案(1)に関する知的財産権

- ・ 発明の名称: 抗真菌薬に対する活性増強作用を有する新規環状ペプチド化合物及びその製造方法
- ・ 出願番号: 特願2017-009691、特開2018-118912
- ・ 出願人: 学校法人北里研究所
- ・ 発明者: 供田洋、内田龍児、福田隆志、長井賢一郎
  
- ・ 発明の名称: 抗真菌薬に対する活性増強作用を有する新規化合物及びその製造方法
- ・ 出願番号: 特願2017-004266、特開2018-111670
- ・ 出願人: 学校法人北里研究所
- ・ 発明者: 供田 洋、内田龍児



# 提案(2)

## 結核菌や非結核性抗酸菌の生育を阻害する低中分子化合物

スクリーニング戦略<sup>1)</sup>

微生物培養液サンプル



非結核性抗酸菌(*Mycobacterium avium*、*M. intracellulare* や *M. smegmatis* など)

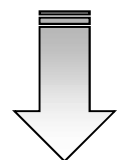
生育阻害活性を示したサンプル



LC-MS/MS によるMSネットワーク解析<sup>2,3)</sup>

2) Wang M. et al. *Nat Biotechnol.*, 34, 828 (2016).  
3) Dimitrios J F. et al. *Metabolomics*, 12,145 (2016).

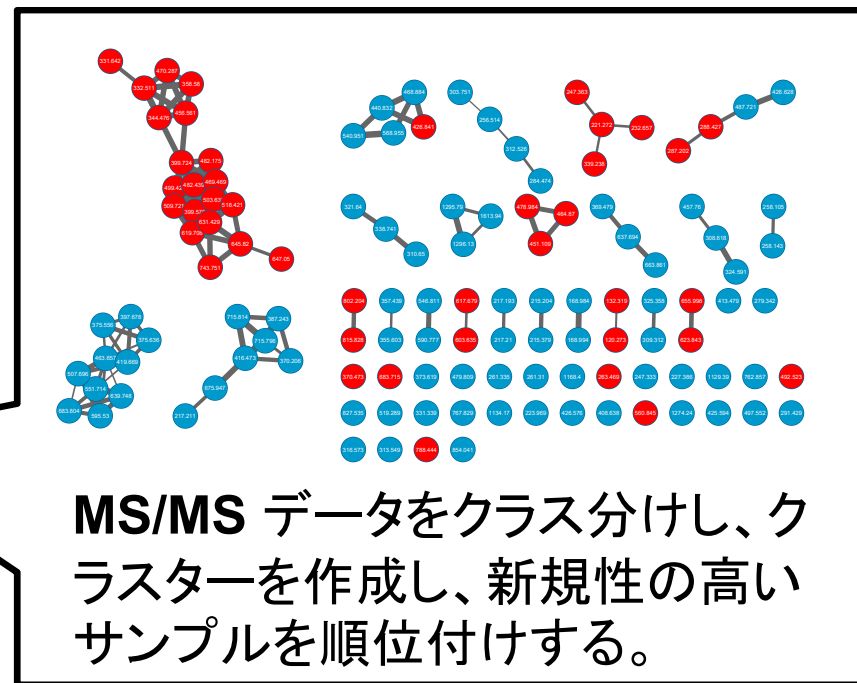
ユニークな二次代謝産物が含まれているサンプル



カイクを用いた簡易*in vivo*評価

候補化合物

1) Koyama N and Tomoda H, *J. Antibiot.*, 72, 54 (2019)



## 想定される用途

- 本スクリーニング戦略で1位にランキングされた放線菌培養液から得られた新規化合物は、現在**AMED**で創薬ブースターとして研究を推進している。
- その他の候補化合物についても、非結核性抗酸菌症に対して効果が期待できる。同様に、結核に対しても効果が期待できる。

## 実用化に向けた課題

- 現在、*in vitro* レベルで、非結核性抗酸菌 (*M. avium* や *M. intracellulare* など) に対する生育阻害活性を評価し、カイコを用いた簡易感染モデル評価も進めている。
- 今後、マウスなどの動物レベルでの *in vivo* 効果やより優れた誘導体を求めた合成展開が必要である。

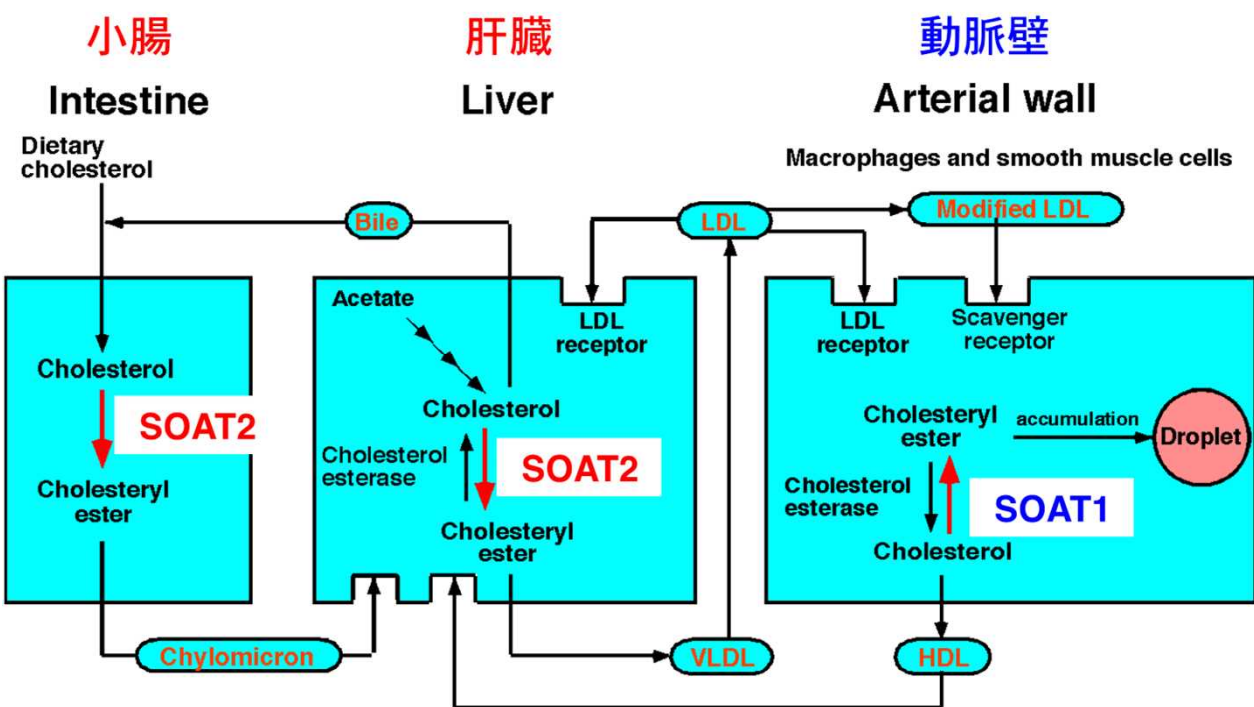
# 企業への期待

- 生物活性や物性 (溶解性など) の向上を目指した誘導体合成
- マウスなどを用いた動物実験
- ライセンスアウト

# 提案(3)

## ステロールアシル転移酵素SOAT2選択的阻害剤ピリピロペン

### ステロールO-アシル転移酵素 SOATについて



ステロールO-アシル転移酵素 (SOAT) は、これまで、脂質異常症や動脈硬化の薬剤標的酵素として、長年期待されていた。しかし、合成剤を中心に、数多くの阻害剤が開発されてきたが、未だに実用化に至っていない。

そのような中、SOATには2種類のタイプ **SOAT1** と **SOAT2** が存在し、その生体内での働きは異なることがわかってきた。脂肪肝の予防及び治療には、小腸及び肝臓に特異的な **SOAT2** 選択的阻害剤の開発が重要である。

# SOAT阻害剤のSOATアイソザイムに対する選択性

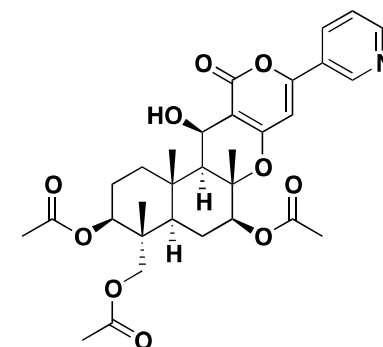
Inhibitor	IC <sub>50</sub> for CE synthesis (μM)			SI*
	Macrophage	SOAT1	SOAT2	
<b>Microbial origin</b>				
<b>Pyripyropene A</b>	>80	>80	<b>0.07</b>	<b>&gt; 3.00</b>
Purpactin A	4.5	2.5	1.5	0.23
Glisoprenin A	12	4.3	10	- 0.37
Terpendole C	2.5	10	10	0.00
Beauveriolide I	0.78	<b>0.6</b>	20	<b>- 1.52</b>
Beauveriolide III	0.41	<b>0.9</b>	>20	<b>&lt; -1.35</b>
Beauvericin	0.13	2.0	0.7	0.46
<b>Synthetic origin</b>				
CL-283, 546	0.035	0.1	0.09	0.05
Wu-V-23 <sup>1)</sup>	-	<b>0.01</b>	1.5	<b>- 2.18</b>
Avasimibe <sup>2)</sup>	-	18.7	19.1	0.00
Pactimibe <sup>3)</sup>	-	8.3	5.9	0.15
K-604 <sup>2)</sup>	-	<b>0.45</b>	102	<b>- 2.36</b>

\*Selectivity index (SI):  $\log IC_{50} \text{ SOAT1} / IC_{50} \text{ SOAT2}$

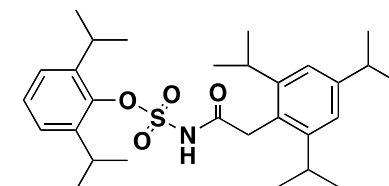
1) Lada, A. T. et al., *J. Lipid Res.*, **45**, 378 (2004)

2) Ikenoya, M. et al., *Atherosclerosis*, **191**, 290 (2007)

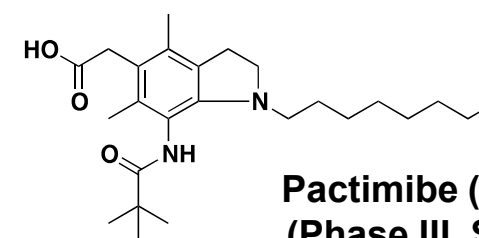
3) Kitayama, K., et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **540**, 121 (2006)



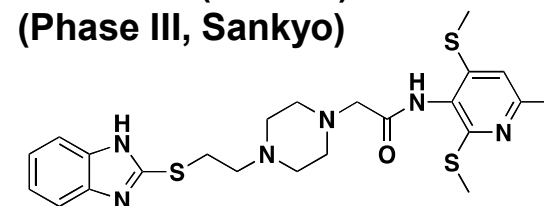
Pyripyropene A



Avasimibe (CI-1011)  
(Phase II, Pfizer)



Pactimibe (CS-505)  
(Phase III, Sankyo)



K-604  
(Phase II, Kowa)

これまで数多くのSOAT阻害剤が開発されてきたが、ピリピロペンA (PPPA) は世界で初めてのSOAT2選択的阻害剤である。さらに、動脈硬化発症モデルマウスにて、毒性を示すことなく、脂質低下作用と抗動脈硬化作用を証明した。

## Pyripyropene A (PPPA)

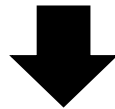


193 誘導体



SOAT2に対する阻害活性  
と選択性  
代謝酵素に対する安定性

14 誘導体



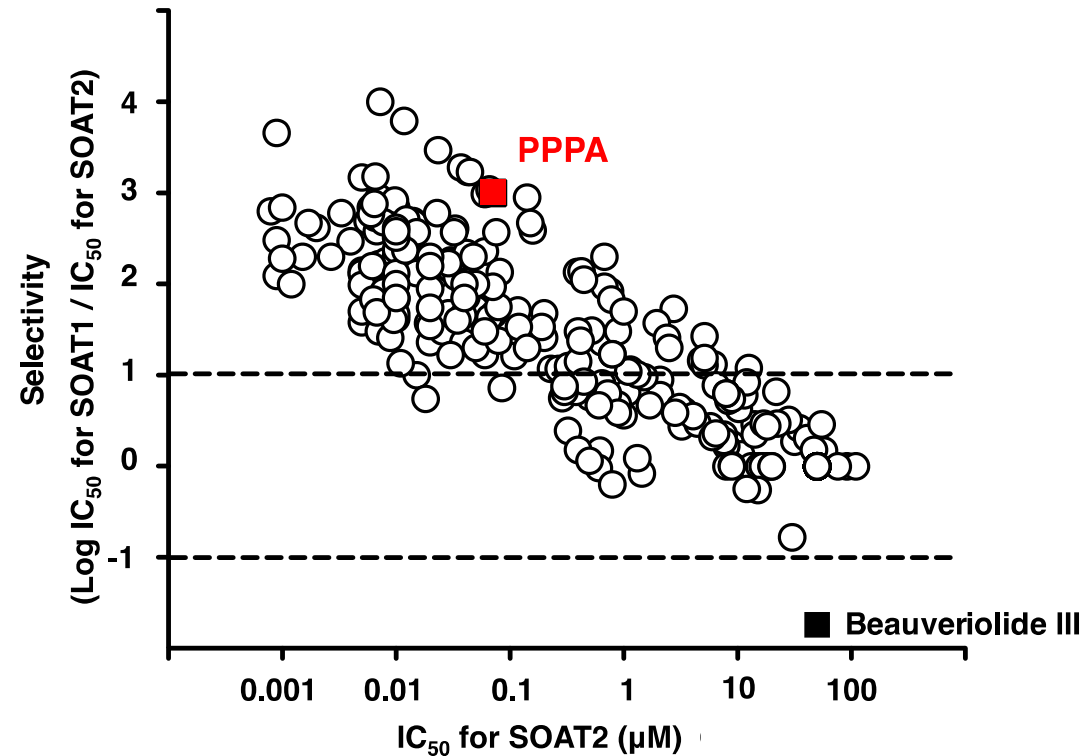
短期 *in vivo* 試験

3 誘導体



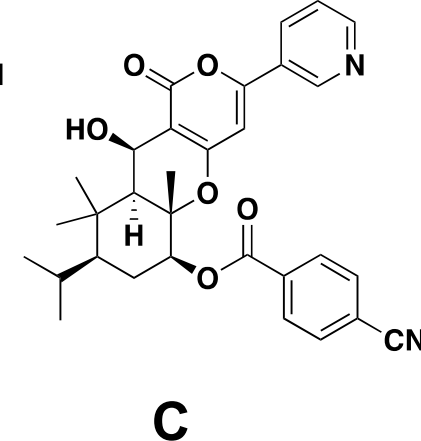
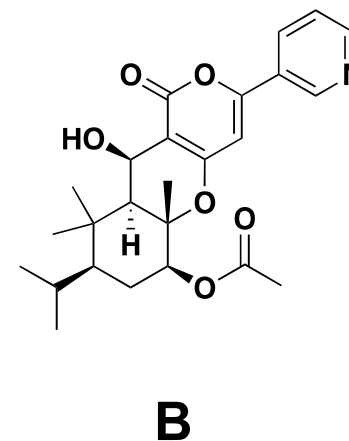
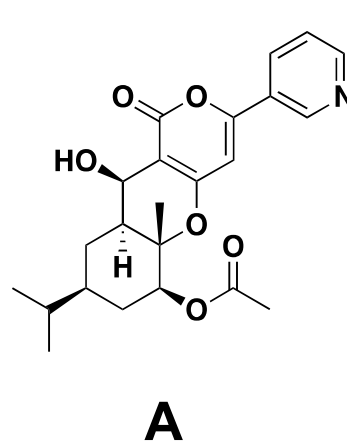
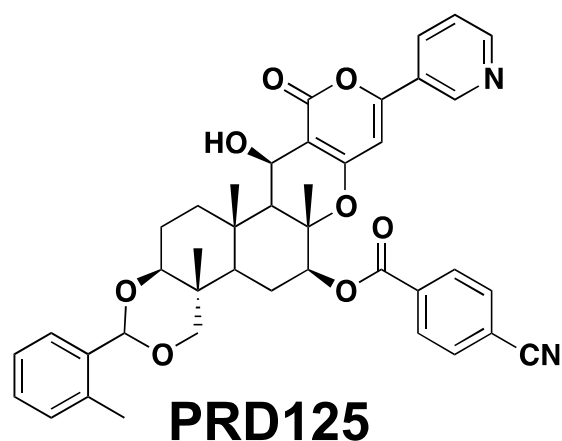
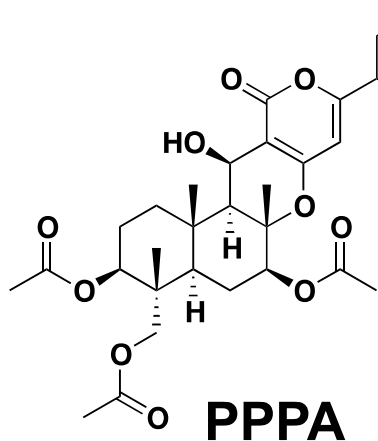
長期 *in vivo* 試験

PRD017, PRD056, PRD125



➡ 誘導体の中から、PPPAより優れた誘導体の創製に成功した。これらは、PPPAより低用量で動脈硬化を抑制し、脂肪肝の進展も強力に抑えた。

# ピリピロペンA 構造の簡略化へ (簡略化誘導体)



Derivative	IC <sub>50</sub> for CE synthesis (μM)		SI*
	SOAT1	SOAT2	
A	> 23.5	> 23.5	-
B	> 22.0	3.4	> + 0.81
C	8.0	<b>0.07</b>	<b>+ 2.06</b>
PPPPA	> 80.0	<b>0.07</b>	<b>&gt; + 3.00</b>
PRD125	> 72.8	<b>0.012</b>	<b>&gt; + 3.79</b>

\*Selectivity index (SI):  $\log \text{IC}_{50} \text{ SOAT1} / \text{IC}_{50} \text{ SOAT2}$



PPPPAの全合成研究から、A環を除いた簡略化誘導体の創製に成功した。



## 想定される用途

- **ピリピロペン誘導体 (PRD125、PRD017およびPRD056)** については、動脈硬化症や高コレステロール血症などの脂質異常症だけでなく、脂肪性肝疾患に対する予防治療薬として期待できる。
- **SOAT2選択的阻害としての first-in-class** の創薬に発展する。

## 実用化に向けた課題

- 今後、PRD125もしくはPRD017について、ADMEや安全性試験を進めたい。
- 簡略型誘導体については、疾患モデル動物を用いて、*in vivo* 効果を証明する。
- ライセンスアウト

## 企業への期待

- **ADME**や安全性試験を行ない、臨床試験(フェーズI)を目指したい。
- 生物活性や物性(溶解性など)向上を目指した簡略型誘導体のさらなる合成展開
- ライセンスアウト

# 提案(3)に関する知的財産権

(1) 発明の名称: ACAT2阻害活性を有するピリピロペン誘導体

発明者: 供田洋、長光亨、大村智、Lawrence Rudel

出願番号: 特願2007-331444、PCT/JP2008/073501、WO/2009/081957

出願人: 学校法人北里研究所

(2) 発明の名称: ACAT2阻害活性を有する水酸基含有ピリピロペン誘導体

発明者: 供田洋、長光亨、松田大介、大城太一、大多和正樹、大村智

出願番号: 特願2009-148718、PCT/JP2010/060461、WO/2010/150739

出願人: 学校法人北里研究所

(3) 発明の名称: ACAT2阻害活性を示す代謝酵素に安定なピリピロペン誘導体

発明者: 供田洋、長光亨、松田大介、大城太一、大多和正樹、大村智

出願番号: 特願2010-82784、PCT/JP2011/057336、WO/2011/122468

出願人: 学校法人北里研究所

(4) 発明の名称: コレステロールアシル転移酵素アイソザイム2 (ACAT2) 阻害活性を有する新規医薬化合物

発明者: 供田洋、大多和正樹、大村智、長光亨

出願番号: 特願2014-129126、PCT/JP2015/67636、WO/2015/198966

出願人: 学校法人北里研究所

# 提案(3)に関する文献

## < ピリピロペンの発見 >

- Omura S. *et al.*, *J. Antibiot.*, **46**, 1168 (1993)
- Tomoda H. *et al.*, *J. Antibiot.*, **47**, 148 (1994)
- Kim YL. *et al.*, *J. Antibiot.*, **47**, 154 (1994)

## < 天然物ピリピロペン類及びその誘導体の SOAT2 に対する選択性 >

- Lada AT. *et al.*, *J. Lipid Res.*, **45**, 378 (2004)
- Ohshiro T. *et al.*, *J. Antibiot.*, **60**, 43 (2007)
- Ohshiro T. *et al.*, *J. Antibiot.*, **61**, 503 (2008)

## < ピリピロペンAの動物実験 >

- Ohshiro T. *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **31**, 1108 (2011)

## < ピリピロペンAの *in vitro* 代謝 >

- Matsuda D. *et al.*, *J. Antibiot.*, **68**, 27 (2015)

## < ピリピロペン誘導体 (第2世代誘導体) の合成 >

- Ohtawa M. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 1285 (2013)
- Ohtawa M. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 2659 (2013)

- Ohtawa M. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 3798 (2013)

## < ピリピロペン誘導体の動物実験 >

- Ohshiro T. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **355**, 299 (2015)

- Lopez AM. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **355**, 159 (2015)

## < ピリピロペン誘導体 (第3世代誘導体) の合成 >

- Ohtawa M. *et al.*, *ChemMedChem.*, **13**, 411 (2018)

# お問い合わせ

**学校法人 北里研究所**  
**知的資産センター**  
**知財コーディネーター**  
**佐藤 修**

**TEL 03-5791-6329**

**e-mail o.sato@kitasato-u.ac.jp**