

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 29 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	エーザイ株式会社筑波研究所 シニアサイエンティフィックアドバイザー 吉松 賢太郎
研究責任者	学校法人東京理科大学理学部第一部 応用化学科 教授 椎名 勇
支援タイプ	ハイリスク挑戦タイプ
研究開発実施期間	平成 26 年 12 月～平成 29 年 11 月
研究開発課題	強力なゴルジ体機能阻害能を発現する新規分子標的抗がん剤の開発

1. 研究開発の目的

本課題は、ユニークなゴルジ機能阻害物質 M-COPA をリード化合物として、がんのアンメットメディカルニーズに応える革新的ながん治療薬の創出を目的として研究開発を開始したものである。M-COPA は、ヒトがん細胞パネルでの評価により既存の抗がん剤とは異なる作用機序を有し、*in vivo* ヒトがん細胞移植モデルにおいて優れた抗腫瘍効果を示している。本課題の目的は、1) M-COPA は疎水性が高く（蛋白-蛋白相互作用を安定化することを作用点とする）、そのため代謝安定性が低い、また、代謝飽和により *in vivo* 効果を示しているという課題を有することから、活性の低下を可能な限り抑えて、代謝安定性の向上した化合物を得ること、2) M-COPA に高感受性を示すがんの特徴を明らかにして、バイオマーカーや診断法を見出すこと、である。

2. 研究開発の概要

①成果

目標としては、*in vitro* 抗がん活性 GI50 値が 100nM 以下で代謝安定性を改善した誘導体（リード化合物）を取得すること、それらの誘導体の中で *in vivo* で有効な誘導体を得ること、さらに、臨床で有効性が期待できるがんを特定できるバイオマーカーを見出すことである。

実施内容は、M-COPA の構造をもとに X 線結晶構造解析や分子動力学的シミュレーションを利用して誘導体のデザインを行い 117 種類の誘導体を合成し、*in vitro* 抗がん活性・*in vitro* ゴルジ散在化アッセイ、物性・代謝安定性などの評価を行い、また、キーとなる 43 化合物についてはヒトがん細胞パネルアッセイ系（JFCR39）を用いて評価を行った。5 種類の化合物の大量合成を行い、*in vivo* 抗がん活性の評価を行った。また、ゴルジ機能阻害により引き起こされる変化（膜蛋白の細胞膜への輸送や小胞体ストレスなど）に注目して解析を行い、バイオマーカーや高感受性がんの特特定を行った。

達成度としては、*in vitro* 抗がん活性 GI50 値が 100nM 程度で代謝的な課題を解決した誘導体を 2 化合物、また、M-COPA とほぼ同程度の活性（GI50 100nM 以下）を有し、代謝安定性の改善した 1 化合物を創出し目標を達成した。また、*in vivo* 抗がん抗果は目標の投与量よりも高いものの（50mg/kg）、明確な効果を示すことができたことから、ほぼ目標を達成できたと思われる。増殖因子受容体（MET、FGFR2、EGFR など）の遺伝子変異や増幅により活性化しているがん細胞に対して、M-COPA はゴルジ機能を阻害することで、増殖因子受容体の細胞膜での発現を抑制し、優れた抗腫瘍効果を示すことを見出した。さらに、第三世代の EGFR kinase

阻害剤オシメルチニブに耐性のヒト肺がん細胞に対して *in vivo* で有効なことを見出し、臨床有用性を示唆する結果を得て論文発表したことから目標を達成したと考える。

研究開発目標	達成度
① 三者複合体の X 線結晶構造解析・分子動力的シミュレーションによる溶液構造の解析	① 両解析により水溶性置換基を導入可能な部位の提案や、特定の置換基により活性が著しく向上する理由を明らかにできた。
② M-COPA 誘導体の合成、抗がん活性、物性、代謝安定性評価	② 117 種類の誘導体を合成し、中性での溶解度と代謝安定性がともに大幅に向上し GI50 値が 100nM に近い 2 化合物、さらに中性での溶解度と代謝安定性が大幅に向上し GI50 値が M-COPA と同等の 100nM 以下の 1 化合物を創出した。
③ M-COPA および M-COPA 誘導体の体内動態・安全性プロファイルの比較	③ ②の中で代謝安定性が大幅に向上して GI50 値が 100nM に近い 2 化合物について、代謝飽和評価、CYP 阻害評価、PK 評価を行い、代謝飽和および CYP 阻害の懸念がなくなったことを確認した。M-COPA による毒性は、主作用に基づくと考えられる複数の臓器における空胞変性であり、既存の抗がん剤とは異なることを明らかとした。
④ バイオマーカーの探索	④ PD マーカーを同定、増殖因子受容体遺伝子 (MET、FGFR2、EGFR など) が変異・増幅により活性化しているがんは M-COPA に高い感受性を示すこと、また、第三世代 EGFR kinase オシメルチニブに耐性のヒト肺がんに対しても <i>in vivo</i> で優れた抗腫瘍効果を示すことを見出し、臨床的な有用性について重要な知見を得るとともに論文発表を行った。
⑤ M-COPA 誘導体の <i>in vivo</i> 効果	⑤ 高い目標の薬効投与量目標 10mg/kg には届かなかったものの、薬剤としての資質が大幅に改善した誘導体において、50mg/kg で明確な <i>in vivo</i> 抗腫瘍効果を示した。
⑥ M-COPA とは異なる骨格の化合物でリードを得る	⑥ <i>in silico</i> での化合物探索ならびにケミストの発想による新規骨格の探索合成を行った。 <i>in silico</i> で Arf1 に結合し抗がん活性を示す化合物を得たが、Arf1/GEF 複合体を安定化する化合物を得ることは難易度が高く、リード化合物を見出すには至らなかった。

②今後の展開

今後、1年以内に開発候補化合物を決定し、臨床開発に向けての大量合成と GLP 試験用の大量合成を2年目に実施し、3年目には GLP 安全性試験を実施することで、非臨床 POC (薬効

と安全性のバランスの確認)を取得する。並行して Patient Derived Xenograft モデルでの評価を進め、適応症の候補として、第3世代の EGFR キナーゼ阻害剤に耐性となった非小細胞肺癌であることの予測性を高める。フェーズ1試験の expansion part において、有効性が期待できる患者をエントリーすることで POC を取得し、その結果をもとに製薬企業への導出を図る。それまでの研究開発に関して、AMED 等の競争的資金事業への申請を検討している。

3. 総合所見

M-COPA の欠点である溶解度の改善、代謝安定性を向上させ、目標とする $IC_{50} < 100\text{nM}$ の活性を保持する化合物取得に向け鋭意努力した結果、開発期間終了後ではあるものの、目標をクリアする化合物を取得するという目標を達成したことは評価される。

ゴルジ体機能阻害による効果が期待できるがん種探索においては、アンメットニーズの高いがん種に絞れたことから今後、目標をクリアした化合物の評価 (in vivo 薬効、安全性) を行うなど、実用化に向けた研究を継続することを期待する。

※記載の情報は平成 29 年 11 月時点の情報です。