

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 27 年度成果報告書(公開)

|                       |                                       |
|-----------------------|---------------------------------------|
| プロジェクトリーダー<br>(企業責任者) | カルナバイオサイエンス株式会社<br>澤 匡明               |
| 研究責任者                 | 学校法人北里大学・北里生命科学研究所・熱帯病研究センター<br>岩月 正人 |
| 参加機関                  | カルナバイオサイエンス株式会社<br>学校法人北里大学           |
| 研究開発課題                | マラリアキナーゼを標的とした新規マラリア治療薬の開発研究          |

### 1. 研究開発の目的

本研究では、新規メカニズムに基づく新しいマラリア治療薬の開発を目指す。本リード化合物は、従来の薬剤とは異なる新規メカニズムに基づくため、世界中で問題となりつつある薬剤耐性原虫に対しても有効な新たなマラリア治療薬となりうると期待される。本研究では、本リード化合物の最適化を進め、薬剤耐性原虫に有効で、経口投与可能な安全性の高い臨床開発候補化合物の創製を目標とする。

### 2. 研究開発の概要

本研究は、平成23年度 A-STEP フィージビリティスタディステージ(シーズ顕在化タイプ)で見出した新規マラリア治療薬のリード化合物の最適化を目的としている。当該研究課題において見出されたリード化合物 CK-049 は、高活性かつ優れた選択毒性を示しており、また化学構造的にも新規性が高く、ドラッグライクな構造をしていることから、新規マラリア治療薬の新たなリード化合物として最適であることが分かっている。本研究課題では、構造最適化を進めることで、既存薬アルテミシンの最大の弱点である、経口吸収性、体内動態の向上および製造コストの問題を克服し、新規な抗マラリア薬の開発を目標としている。本申請課題では、臨床開発候補化合物の創出に向けたリード化合物の最適化研究における問題点の洗い出しを行い、これらの問題点の解決および、さらなる抗マラリア活性の向上を目指した最適化研究を実施していく。

### 3. 研究開発の成果(平成 27 年度)

#### (1) 新規誘導化合物の合成【カルナバイオサイエンス株式会社】

CK-049 をリード化合物として、構造最適化を実施中である。当該実施期間においては、新たに 182 化合物合成し、抗マラリア活性評価に供した(計 380 化合物)。このうち、35 化合物が、*in vitro* 抗マラリア活性の目標値(IC<sub>50</sub> 値が 0.1 μg/mL 以下)をクリアした。また、随時、*in vivo* 抗マラリア活性評価のために追加合成を実施した。

#### (2) 化合物の初期薬物動態評価(*in vitro*)【カルナバイオサイエンス株式会社】

優れた抗マラリア活性を示した化合物について、*in vitro* 薬物動態評価を実施した。

#### (3) 化合物の初期薬物動態評価(*in vivo*)【カルナバイオサイエンス株式会社】

*In vivo* 抗マラリア活性を示した化合物について、マウスでの経口吸収性試験を実施した。

#### (4) 化合物の *in vitro* 抗マラリア活性評価【北里大学】

新規誘導体の *in vitro* 抗マラリア活性の評価を行った(計 182 化合物)。その結果、薬剤耐性の熱帯熱マラ

リア原虫 *Plasmodium falciparum* K1 株に対して、IC<sub>50</sub> 値が 1.25 µg/mL 以下を示す高活性の 118 化合物を見出すことができた。これらのうち、35 化合物は目標値(IC<sub>50</sub> 値が 0.1 µg/mL 以下)をクリアし、非常に優れた抗マラリア活性を有することを見出した。それらの活性はリード化合物 CK-049 の活性より最大で約 50 倍程度優れていた。さらに、これら高活性の 118 化合物について、薬剤感受性の *P. falciparum* FCR3 株に対する *in vitro* 抗マラリア活性を評価した。それらの活性はリード化合物 CK-049 の活性より最大で約 50 倍程度優れていた。

#### (5) 化合物の細胞毒性評価【北里大学】

*In vitro* 抗マラリア活性評価において薬剤耐性 *P. falciparum* K1 株に対する IC<sub>50</sub> 値が 1.25 µg/mL 以下の 118 化合物についてヒト胎児胚由来正常繊維芽細胞 MRC-5 を用い細胞毒性 (IC<sub>50</sub> 値)を評価した。このうち 12 化合物が非常に優れた SI を有することが判明した。

#### (6) 化合物の *in vivo* 抗マラリア活性評価【北里大学】

*In vitro* 抗マラリア活性評価において高活性を示した 34 化合物について、*in vivo* 抗マラリア活性評価に供した。まず、腹腔内投与にて、ネズミマラリア原虫(薬剤感受性の *P. berghei* N 株)を用いた感染治療モデルでの治療効果を検討した結果、8 化合物が中程度の治療効果および 7 化合物が優れた治療効果を示した。この中には陽性対照として用いた既存薬の artesunate と同等の治療効果を示す化合物もあった。さらに、腹腔内投与で優れた治療効果を示した 2 化合物を大量に再合成し、経口投与での *in vivo* 抗マラリア活性評価に供した。両化合物を経口投与にて、前述の感染治療モデルでの治療効果を検討した結果、両化合物とも非常に優れた治療効果を有することを見出した。

#### (7) 有望化合物の作用標的の解明【北里大学】

ターゲットフィッシング法の予備検討として、熱帯熱マラリア原虫標準株薬剤感受性の *P. falciparum* 3D7 を用いて既存抗マラリア活性物質の作用標的タンパク質の同定を行った。本研究で *in vivo* 活性を示した化合物についても順次検討を進めている。

以上