

ケーススタディ3

Domainexの専門技術

- ・ 計算化学
- ・ 薬化学
- ・ バイオアッセイ
- ・ リード最適化
- ・ DMPK
- ・ X線結晶構造解析法

疾患分野: 心臓病

JNKシグナル伝達経路を活性化するセリン・トレオニンキナーゼ、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ4 (MAP4K4) は、ヒトの心不全や関連するマウスモデルで活性化されています。そのため、インペリアル・カレッジ・ロンドンのマイケル・シュナイダー教授率いるチームは、MAP4K4阻害物質がヒトの心臓細胞死を抑制し、心臓発作後に心臓保護できる可能性があるかと仮定しました。

約1800個の生物活性化合物を使用して、ヒトMAP4K4に対してスクリーニングが行われ、最初のヒット化合物DMX-4640 (図1) が医薬品化学研究のスターティング・ポイントとして特定されました。

その後、弊社がX線結晶構造解析法などの化合物設計のプロジェクトを請け負い、顕著に水溶性に優れ、代謝クリアランスの低い化合物、DMX-5804が生成されました。

弊社は、DMX-5804によるMAP4K4阻害はhiPSC-CMにおいて保護を与え(図2)、マウスで虚血再灌流障害を50%超減少することを証明しました(図3)。

DMX-5804の水溶性と化合物動態特性は、迅速な静脈内注入が求められる急性虚血性障害のヒトの候補化合物としては不十分でした。しかし、さらに構造を変更したところ、臨床候補に適する特性を持つ化合物ができました(図1)。

本プロジェクトの成果

遺伝子抑制と創薬における最適なプラットフォームとしてhiPSC-CMを用いることで、弊社はMAP4K4の低分子阻害剤を設計できました。

強力で非常に選択性の高い、MAP4K4の新規低分子阻害剤DMX-5804が、実証実験のために特定されました。

さらに、このケモタイプを最適化することができ、臨床候補として適する特性を持つ複数の化合物を特定しました。

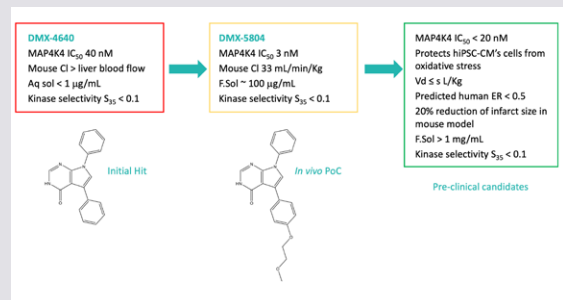


図1: 初期ヒット化合物DMX-4640から前臨床候補の特定までの研究の発展

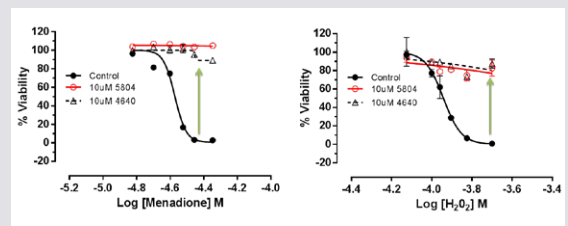


図2: DMX-5804は心筋幹細胞の2つの酸化ストレスシグナルに対する100%の保護を確保

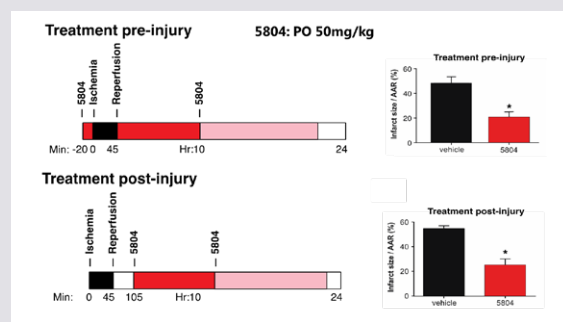


図3: マウスにおいてDMX-5804を経口で50mg/kg投与する最初の実証実験を実施

参考文献

Schneider MD et al. (2019). MAP4K4 inhibition promotes survival of human stem cell-derived cardiomyocytes and reduces infarct size in vivo. *Cell Stem Cell*, **24** (4), 579-591

