

ケーススタディ2

Domainexの専門技術

- LeadBuilderによるバーチャルスクリーニング
- ヒット同定
- 構造ベースの化合物設計
- ADME
- 医薬品化学
- リード最適化

疾患分野:がん

タンキラーゼはPARPファミリーのメンバーで、Wntシグナル伝達経路で重要な役割を果たすことが知られています。LeadBuilderを用いて、タンキラーゼ阻害剤として作用するヒット化合物が特定されました。過去に発表されていた結晶構造は、リガンドが活性部位に結合できない、閉構造のタンキラーゼが示されていました。Domainexは、この閉構造と発表済み開構造のPARP1結晶構造を使って、タンキラーゼのホモロジーモデルを作成しました。このモデルを使って、約150万の市販の化合物が収載されたDomainexのNICEデータベースのスクリーニングを行い、うち約1000個の化合物を購入しました。このうちIC50が100nMから10μMのヒット化合物が59個特定されました。

その後、X線結晶構造解析に基づき、構造ベースの薬物設計プログラム(統合的にADMEを組み入れて医薬品化学の反復ごとの情報を提供し、他の障害を早期にスクリーニングすること)により、PARP1に対する優れた選択性(30倍以上)と良好なADME特性(例:げっ歯類における経口バイオアベイラビリティ50%以上)を持つ強力なタンキラーゼ阻害剤(20nM未満のタンキラーゼ、100nM未満のWntレポーター細胞アッセイ)のいくつかの系統が生成されました。リード化合物は、APC-nullのがん細胞を用いたゼノグラフトモデルでがん細胞の成長を阻害することが示されました。

本プロジェクトの成果

プロジェクトチームは、ヒット化合物から候補化合物までを、わずか400個未満の化合物から同定しました。このプロジェクトは、バックアップ化合物を生成するためにさらに研究費が供給され、その後これらの化合物を抗がん剤として開発するために大手製薬会社にライセンス提供されました。

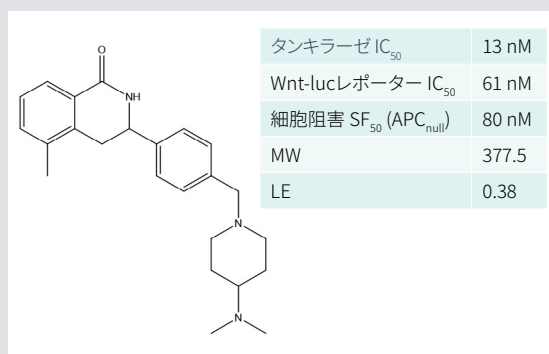


図1: Domainexで設計および合成されたイソキノリントンキラーゼ阻害物質の例

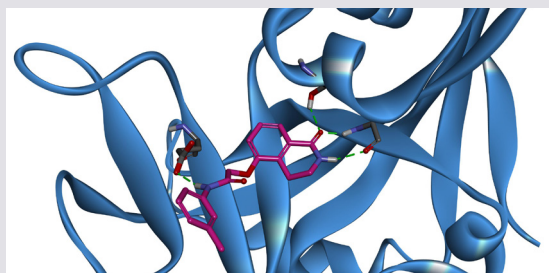


図2: タンキラーゼに結合した弊社化合物のX線結晶構造

参考文献

Elliott R, Ashley J 他。(2015年). Design and discovery of 3-aryl-5-substituted-isoquinolin-1-ones as potent tankyrase inhibitors (3-アリール-5-置換-イソキノリン-1-オン類の強力なタンキラーゼ阻害剤としての設計と発見)。Med.Chem. Commun., **6**, 1687-1692

