

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
- ADME
- X線結晶構造解析法

疾患分野: 心臓疾患

JNKシグナル経路を活性化するセリン・スレオニンキナーゼであるMitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 4 (MAP4K4) は、ヒトの心不全や関連するげっ歯類モデルで活性化されます。そこで、インペリアル・カレッジ・ロンドンのマイケル・シュナイダー教授らの研究チームは、MAP4K4の阻害剤がヒトの心筋細胞死を抑制し、心臓発作後の心筋保護につながるという仮説を立てました。

約1800種類の生理活性化合物を用いて、ヒトMAP4K4に対するスクリーニングを行い、医薬品化学研究の出発点として、最初のヒットであるDMX-4640 (図1) を同定しました。その後、X線結晶構造解析を含む合理的な薬物設計プログラムを実施し、水溶性が大幅に向上し、代謝クリアランスが減少した化合物DMX-5804を開発しました。

DMX-5804によるMAP4K4阻害は、hiPSC-CMを保護し(図2)、マウスの虚血再灌流障害を50%以上軽減することが実証されました(図3)。DMX-5804の溶解度や薬物動態特性は、迅速な静脈内投与が望まれる急性虚血障害におけるヒトの医薬品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を生成することに成功しました。(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。

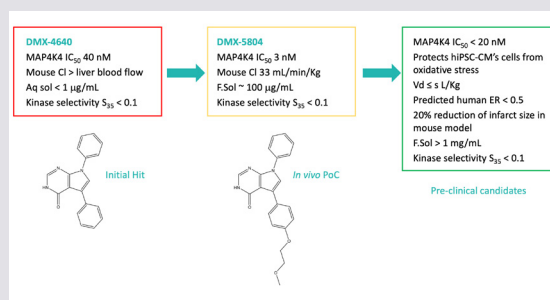


図1: 初期ヒット化合物DMX-4640から前臨床候補の特定までの研究の発展

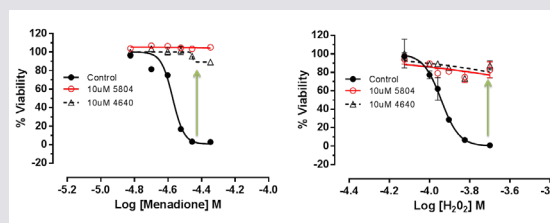


図2: DMX-5804は心筋幹細胞の2つの酸化ストレスシグナルに対する100%の保護を確保

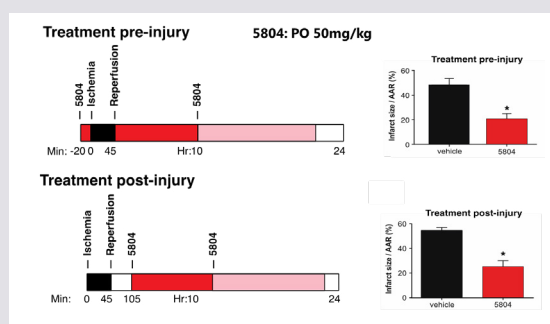


図3: マウスにおいてDMX-5804を経口で50mg/kg投与する最初の実証実験を実施

参考文献

Schneider MD他. (2019年)。MAP4K4 inhibition promotes survival of human stem cell-derived cardiomyocytes and reduces infarct size in vivo (MAP4K4阻害は、ヒト幹細胞由来心筋細胞の生存を促進し、in vivoの梗塞サイズを縮小させる)。Cell Stem Cell, **24** (4), 579-591

