

平成29年 2月20日

各 位

会 社 名 カルナバイオサイエンス株式会社
代表者名 代表取締役社長 吉野 公一郎
(コード番号：4572)
問合せ先 経営管理本部長 吉野 公一郎
(TEL：078-302-7075)

CDC7阻害薬の研究成果に関する

学術雑誌「European Journal of Medicinal Chemistry」への掲載のお知らせ

CDC7阻害薬に関する研究成果が、海外学術雑誌「European Journal of Medicinal Chemistry」に掲載されましたのでお知らせいたします。

当社は、キナーゼを標的とした低分子の分子標的薬の創製を目指して、がんや免疫炎症疾患等のアンメット・メディカルニーズが高い疾患を中心とした新規性の高い薬剤の研究開発を行っております。この度、CDC7キナーゼを標的とした阻害薬の創製に関する基礎研究成果について、国際的創薬化学専門誌「European Journal of Medicinal Chemistry」に掲載されました。

論文の概要

CDC7キナーゼは、セリン・スレオニンキナーゼの1種であり、DNA複製などの染色体サイクルにおいて、多くの機能制御に深く関与していると考えられています。本キナーゼは、DNAの複製開始に重要な働きをしているMCMタンパク質をリン酸化し、MCM複合体を活性化していることから、CDC7は抗がん剤の創薬標的として注目されています(図1)。しかしながら、CDC7自体の立体構造が他のキナーゼと異なることから、阻害薬の創製が難しく、CDC7阻害薬の研究開発成果の報告は非常に少ないのが現状です。今回、当社が有するキナーゼ創薬技術を用いることにより、新しい骨格を有するCDC7阻害薬を創出することができました。創出したリード化合物から、当社の低分子創薬技術を駆使して構造活性相関を実施した結果(図2)、本化合物シリーズはこれまでに報告されている他のCDC7阻害薬とは作用機序が異なり、時間依存的な阻害および非常に遅い乖離速度(slow off-rate)を有し(図3)、またATP濃度非依存的な阻害活性を示すことがわかりました。これは、本化合物シリーズがCDC7と強く結合してATP抵抗性を示し、また化合物の結合部位での滞留時間(resident time)が長いことを示唆しています。通常、薬剤は標的での滞留時間が長いほど、*in vivo*での効果が高いことは知られており、本化合物は、実際に細胞実験においても非常に高い効果を示しました。

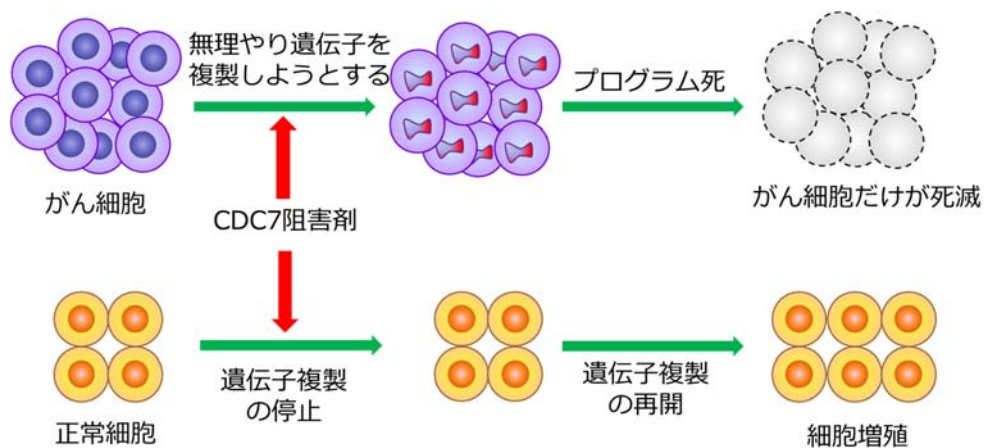


図1. CDC7阻害薬の抗がん作用

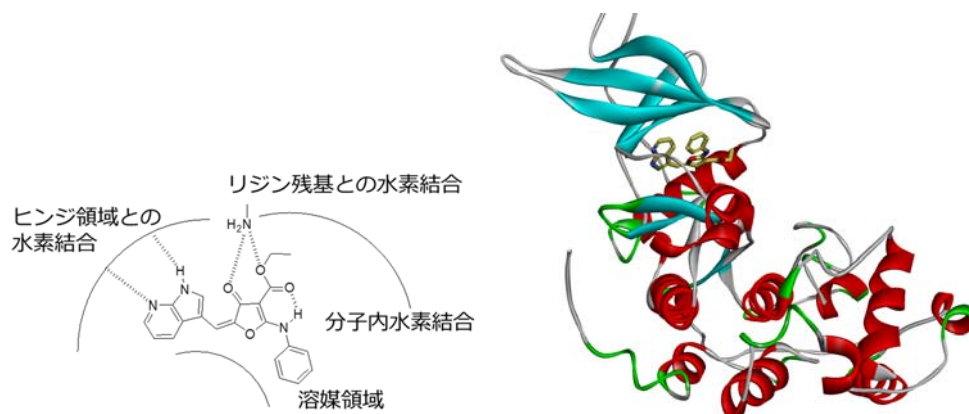
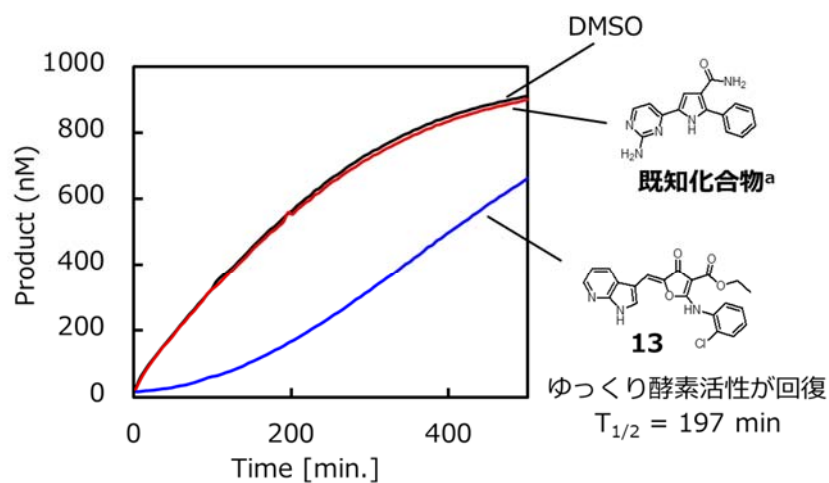


図2. リード化合物とCDC7の結合シミュレーション



©Menichincheri M et al. *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 7296

図3. Slow off-rateの実験

発表論文

雑誌名 : European Journal of Medicinal Chemistry

タイトル : Discovery of novel furanone derivatives as potent Cdc7 kinase inhibitors

著者 : Takayuki Irie¹, Tokiko Asami¹, Ayako Sawa¹, Yuko Uno¹, Mitsuharu Hanada¹, Chika Taniyama², Yoko Funakoshi², Hisao Masai³, and Masaaki Sawa¹

¹Carna Biosciences, Inc., ²SBI Biotech Co., Ltd., ³Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.02.030

以 上