

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03362

研究課題名(和文) 環状ペプチド誘導体を用いた標的選択的な中分子医薬品の創製研究

研究課題名(英文) Development of target-selective mid-size drugs using cyclic peptide derivatives

研究代表者

玉村 啓和 (Tamamura, Hirokazu)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授

研究者番号：80217182

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々はこれまでに、環状ペプチド誘導体およびペプチドミメティックを基盤として、がんや感染症をターゲットとした創薬リードを多数創出した。本研究では、この創薬リードを薬物送達分子として応用し、他の低分子医薬品とのコンジュゲート分子等の創製を行った。具体的には、CXCR4やEGFRを過剰発現しているがん細胞を標的とし、他の抗がん剤を効率的に送達する薬剤のデザイン、創製等を行った。コンジュゲート分子の設計においては、リンカーの種類やサイズの検討、結合箇所や結合反応の検討等に労力を注ぐことにより、有用なhybrid化合物を創出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、環状ペプチドと他の低分子医薬品のコンジュゲート分子を創製した。この環状ペプチドの標的選択的な認識により医薬品を目的の細胞内へ送達できる。これにより、低分子医薬品による副作用や毒性を軽減でき、低分子医薬品の長所も生かすことができると考えられる。すなわち、環状ペプチドの創薬リードを薬物送達分子として応用し、他の低分子医薬品とのコンジュゲート分子等を創製するストラテジーが確立できた。また、本ストラテジーで創出した、がん細胞を標的とし、他の抗がん剤を効率的に送達するhybrid化合物は、副作用の少ない効率的な新たな治療薬として有用性が高い。

研究成果の概要(英文)：So far, based on cyclic peptide derivatives and peptide mimetics, we have developed many drug leads targeting cancer and infectious diseases. In this study, using the above drug leads as drug delivery tools, we synthesized conjugate molecules with other low molecular weight drugs. For examples, targeting cancer cells with overexpression of CXCR4 and EGFR, conjugate molecules were designed and synthesized to deliver efficiently other anti-cancer drugs. In the design of conjugate molecules, the variety and size of linkers, conjugation sites and conjugation reactions were investigated to produce useful hybrid compounds.

研究分野：創薬化学

キーワード：環状ペプチド ペプチドミメティック ケモカイン受容体CXCR4 上皮成長因子受容体EGFR コンジュゲート 中分子

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

ペプチド等の中分子化合物は、比較的広い領域に対して相互作用できるので、標的分子を選択的に認識できると思われ、低分子化合物にはないメリットがある。中でも、環状ペプチドはコンフォメーションが固定化されていて、化学的および生物学的安定性が高く、標的分子との結合力も強い。また、抗体よりもはるかに安価であり、有用性が高いというメリットもある。

これまでに、研究代表者は環状ペプチド誘導体およびペプチドミメティックを基盤とし、感染症・がん等をターゲットとした創薬リードを多数創出し、そのなかでもケモカインレセプターCXCR4のアンタゴニストであるmotixafortide(BKT140/BL-8040)は、がん、白血病の治療薬候補品として臨床試験第Ⅲ相に進行している。上皮成長因子受容体(EGFR)結合リガンド(がん細胞内送達分子)も創出した。

## 2. 研究の目的

本研究では、環状ペプチドと他の低分子医薬品のコンジュゲート分子を合成すれば、この環状ペプチドの標的選択的な認識により医薬品を目的の細胞内へ送達できると考えた。概念的に、低分子医薬品による副作用や毒性を軽減でき、低分子医薬品の長所も生かすことができるのではないかと考えられる。これらの創薬リードを薬物送達分子として応用し、新たな治療薬の創出を目指し、他の低分子医薬品とのコンジュ

ゲート分子等の創製を行った。本ストラテジーのメリットは、コンジュゲート化により可能になる多機能性の付与や環状ペプチドによるターゲッティング、他の医薬品の細胞内送達等を可能にする等があげられる。

### 3．研究の方法

具体的には、研究代表者らは環状ペプチド誘導体およびペプチドミメティックを基盤として、がんや感染症をターゲットとした創薬リードを多数創出した。なかでもケモカイン受容体CXCR4のアンタゴニストmotixafortidelは、がん、白血病の治療薬候補品として臨床試験第Ⅲ相に進行している。また、上皮成長因子受容体(EGFR)結合リガンド(がん細胞内送達分子)も創出した。本研究では、この創薬リードを薬物送達分子として応用し、新たな治療薬の創出を目指し、他の低分子医薬品とのコンジュゲート分子等の創製を行った。その際、コンジュゲート化により可能になる多機能性の付与や環状ペプチドによるターゲッティング、低分子医薬品の細胞内送達等を可能にした。具体的には、CXCR4やEGFRを過剰発現しているがん細胞を標的とし、他の抗がん剤を効率的に送達する薬剤のデザイン、創製等を行った。

### 4．研究成果

コンジュゲート分子のデザインにおいては、リンカーの種類や長さの検討、結合反応の箇所やその反応の検討等を試行錯誤することにより、有用なhybrid化合物を創出した。有機合成により創製した環状ペプチドミメティックと他の低分子化合物とのコンジュゲート分子は中分子創薬研究の有用な手段であることを示唆するひとつのエビ

デンスを示すことができたと思われる。

今後のペプチド創薬の新たな展開へつながるとと思われる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kohei Tsuji, Takuya Kobayakawa, Kiju Konno, Ami Masuda, Kohei Takahashi, Nami Ohashi, Kazuhisa Yoshimura, Takeo Kuwata, Shuzo Matsushita, Shigeyoshi Harada & Hirokazu Tamamura	4. 巻 56
2. 論文標題 Exploratory Studies on Soluble Small Molecule CD4 Mimics as HIV Entry Inhibitors.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2021.636276	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kohei Tsuji, Takahiro Ishii, Takuya Kobayakawa, Nami Ohashi, Wataru Nomura & Hirokazu Tamamura	4. 巻 19
2. 論文標題 Fluorescence Resonance Energy Transfer-based Screening for Protein Kinase C Ligands Using 6-Methoxynaphthalene-labeled 1,2-Diacylglycerol-lactones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 8264-8271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ob00814e	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takuya Kobayakawa, Chika Azuma, Yuki Watanabe, Shunsuke Sawamura, Atsuhiko Taniguchi, Yoshio Hayashi, Kohei Tsuji & Hirokazu Tamamura	4. 巻 86
2. 論文標題 Development of Methods for Convergent Synthesis of Chloroalkene Dipeptide Isosteres and Its Application	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 5091-5101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c03019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tamamura H, Kobayakawa T, Ebihara K, Murakami T, Tsuji K
2. 発表標題 Development of HIV-1 fusion inhibitors based on dimeric derivatives of the C34 peptide and its peptidomimetics
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamamura H
2. 発表標題 Bivalent Ligands of GPCR as Molecular Measures, Bioprobes for Cancer Cells and Anti-cancer Agents
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小早川 拓也  (Kobayakawa Takuya)  (30801526)	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・助教    (12602)	
研究分担者	辻 耕平  (Tsuji Kohei)  (50866639)	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・准教授    (12602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------