

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: マラリアキナーゼを標的とした新規マラリア治療薬の開発研究
プロジェクトリーダー	: カルナバイオサイエンス(株)
所属機関	: カルナバイオサイエンス(株)
研究責任者	: 乙黒一彦(北里大学)

### 1. 研究開発の目的

本研究では、新規メカニズムに基づく新しいマラリア治療薬の開発を目指す。具体的には、まずマラリアキナーゼを標的として新規マラリア治療薬の新たな化合物シーズのスクリーニングを実施するとともに、キナーゼ阻害剤をシーズ候補化合物として新規誘導体の合成および薬理評価を行い、マラリアキナーゼのシーズとしての検証に向けて研究を行う。最終目標とする化合物のプロファイルとしては *in vitro* (IC50: <0.12  $\mu$ g/ml), *in vivo* (p.o. ED50:<4.6 mg/kg x 4)である。さらに後続のスクリーニングで見出されたキナーゼ阻害剤についても同様のプロファイルを有する化合物の創製を目標とする。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

本研究開発の最終目標は新規メカニズムに基づく新しいマラリア治療薬の開発であり、本研究課題においては、マラリアキナーゼを標的とした新規化合物シーズを創出することが目的である。キナーゼ阻害薬が抗マラリア活性を有していることを初期知見として、デザインした種々の新規誘導体の抗マラリア活性を評価したところ、初期化合物の5倍以上の抗マラリア活性を示すことを見出した。この初期SAR\*を基に構造展開した化合物群は、選択毒性にも優れ、またヒトキナーゼに対する選択性も高いことが判明した。これらの化合物は、構造的にも非常に新規性が高いことから、本研究開発の目標である新規マラリア治療薬の新たなリード化合物の創出に成功した。

\*Structure-Activity Relationship: 構造活性相関

#### ②今後の展開

本課題研究で見出された新規化合物は、非常に新規性が高く、新規抗マラリア薬のリード化合物として非常に有望であることから、さらなる抗マラリア活性の向上を目指した最適化研究を実施していく予定である。最適化研究では、大規模キナーゼプロファイリングを実施して、標的マラリアキナーゼを予測し、この標的キナーゼの阻害活性を指標とすることで、さらに研究を加速していく予定である。

### 3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出の可能性が期待される。

マラリア kinome が治療標的として注目される中、特定のキナーゼ阻害剤が *in vitro*、*in vivo* でかなり強い抗マラリア活性を示すことを見出し、このファーマコフォアを利用して化合物展開を行ったところ、元化合物より強い *in vitro* 活性を有する化合物群を見出した。また、企業側が有するキナーゼ阻害フォーカスライブラリを用いてスクリーニングしたところ、強い *in vitro* 活性を有し、合成品とは骨格の異なるヒット化合物を得た。これらの化合物は耐性マラリアにも有効であり、他のキナーゼに対し特異性を有し、細胞毒性も許容範囲であること、構造が新規であることから特許性はあり、リード化合物になる可能性はある。しかし、目標

最終化合物は経口吸収性、体内動態の面で優れ、臨床においては経口 200mgx3日での有効性が求められる。計画した in vivo 試験は in vitro で選択された化合物の調達が量的に不足であったため未達であり、これらの化合物がリード化合物に成り得るかは不明である。

