

令和 3 年 2 月 12 日	発表者 大山 透
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2020 , 63, 15050-15071	
【Title】 Biologic-like in vivo efficacy with small molecule inhibitors of TNF α identified using Scaffold Hopping and structure-based drug design approaches	
【Affiliation & Authors】 Research and Early Development, Bristol Myers Squibb Hai-Yun Xiao, Ning Li, James J.-W. Duan, Bin Jiang, Zhonghui Lu, Khehyong Ngu, Joseph Tino, Lisa M. Kopcho, Hao Lu, Jing Chen, Andrew J. Tebben, Steven Sheriff, ChiehYing Y. Chang, Joseph Yanchunas, Jr., Deepa Calambur, Mian Gao, David J. Shuster, Vojkan Susulic, Jenny H. Xie, Victor R. Guarino, Dauh-Rurng Wu, Kurt R. Gregor, Christine B. Goldstine, John Hynes, Jr., John E. Macor, Luisa Salter-Cid, James R. Burke, Patrick J. Shaw, and T. G. Murali Dhar	
【Abstract】 Tumor necrosis factor alpha (TNF α) は、主に活性化マクロファージなどの細胞から産生される多機能サイトカインであり、関節リウマチ (RA) をはじめとする自己免疫疾患の治療標的として知られている。TNF α モノクローナル抗体である adalimumab, golimumab 等の生物製剤は RA 等の自己免疫疾患の治療薬として承認されている。一方で、TNF α を標的とした低分子アプローチは、経口投与が可能であることや費用対効果が高い等大きな利点があるが、強力な阻害剤の同定には至っていない。先行研究により見いだされたベンゾイミダゾール体 1 , 1a は、安定な TNF α 三量体の形成をアロステリックに阻害し、TNFR1 との結合を阻害することが示されている。筆者らは強力な低分子 TNF α 阻害剤の創製を目的に、ベンゾイミダゾール体 1 , 1a から Scaffold Hopping によりキノリン体を設計し、SBDD による構造最適化を検討した。キノリン環 2 位および 3 位置置換基の検討により、TNF α 三量体へ強力に結合し TNFR への結合を強力に阻害 (IC ₅₀ =49 nM) する化合物 16 を見出した。また、化合物 16 のキノリン環を強力な n-n 相互作用が期待される 1,5-ナフチリジン環に変換したところ、TNF α 三量体への結合がさらに強化された。さらにナフチリジン環上置換基の最適化により、TNF α 阻害活性が向上 (IC ₅₀ =27 nM) し、代謝安定性も改善された化合物 42 を見出した。本化合物は超遠心実験により、ベンゾイミダゾール体 1 , 1a と同様に安定な TNF α 三量体の形成を阻害することが示された。またマウス <i>in vivo</i> 試験において、経口投与で TNF 誘導性 IL-6 の産生を抑制し、TNF α 抗体である etanercept と同等の抗炎症作用を示した。本研究により、低分子化合物が生物製剤と同等の薬理作用を示すことが実証され、今後の研究の発展による RA 等の自己免疫疾患治療薬への応用が期待される。	