

令和4年2月14日	発表者 相田恵理香
<p>【Journal】 <i>Curr. Drug Metab.</i> 2021, 22, 735–745.</p>	
<p>【Title】 Glutamine Antagonist GA-607 Causes a Dramatic Accumulation of FGAR which can be used to Monitor Target Engagement</p>	
<p>【Affiliation & Authors】 Johns Hopkins Drug Discovery, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, USA Jesse Alt, Sadakatali S. Gori, Kathryn M. Lemberg, Arindom Pal, Vijayabhaskar Veeravalli, Ying Wu, Joanna M.H. Aguilar, Ranjeet P. Dash, Lukáš Tenora, Pavel Majer, Qi Sun, Barbara S. Slusher, and Rana Rais</p>	
<p>【Abstract】 グルタミン拮抗薬 (glutamine antagonists : GA) は、がんの免疫寛容や腫瘍微小環境の原因である骨髄由来抑制細胞 (MDSC) の生成を抑制するため、がん治療において注目を集めている。一方で、未だ臨床で使用可能な GA は開発されていない。また、DNA や RNA の生成を促すプリン体合成は、がんや感染症などの疾患において標的の1つとして位置づけられている。先行研究において、<i>de novo</i> プリン体合成の中間代謝物である formylglycinamide ribonucleotide (FGAR) は、GA による治療により増加することが明らかとなった。本研究では、GA である DON のプロドラッグ GA-607 を用いて、腫瘍に対する有効性の評価、血漿中と腫瘍内の FGAR の定量を目的とした。</p> <p>GA607 の有効性と薬物動態を評価するため、EL4 担癌マウスに対し GA-607 を皮下投与した際の腫瘍体積と体重変化を測定した。その結果、投与 9 日目には完全に腫瘍が消失し、投与による体重変化は見られなかった。また、EL4 担癌マウスに対し GA-607 を皮下投与した際の血漿中と腫瘍内の GA-607、GA-607 由来の DON を LC-MS/MS により定量した。投与後 1 h の腫瘍内における GA-607 由来の DON は、血漿中に比べ約 5 倍存在し、投与後 4 h においても腫瘍内で多く存在した。GA-607 を投与した腫瘍を用いて LC-MS によりメタボロミクス解析したところ、最も増加した代謝物は FGAR であると明らかになった。そのため血漿中、腫瘍内の FGAR の定量を検討したが、LC-MS/MS を用いた従来の定量法は所用時間が長く、複雑な生体試料の測定に不向きだった。高分解能 QExactive Orbitrap 質量分析と UltiMate 3000UHPLC を組み合わせた LC-MS を用い、移動相に <i>N,N</i>-dimethylhexylamine 混合溶媒を用いることで定量法の改良を試みた結果、短時間かつ正確に FGAR を定量する方法が確立された。本方法を用い、GA-607 処理後の血漿中と腫瘍内における FGAR を定量した。GA-607 処理したマウスの腫瘍内の FGAR は、vehicle 処理に比べ約 80~100 倍増加していることが判明した。</p> <p>このように本研究では、GA である DON のプロドラッグ GA-607 が EL4 担癌マウスに対し腫瘍退縮活性を示し、腫瘍内の FGAR の著しい増加を示すことが明らかとなった。また本研究において FGAR の定量法を確立したため、GA 開発における有効性を評価するにあたり、新たなマーカーとして FGAR に注目が集まると期待される。</p>	