

令和3年3月15日	発表者 権 来悟
<p>【Journal】  <i>J. Med. Chem.</i> <b>2020</b>, <i>63</i>, 15527–15540</p>	
<p>【Title】  Discovery of OATD-01, a First-in-Class Chitinase Inhibitor as Potential New Therapeutics for Idiopathic Pulmonary Fibrosis</p>	
<p>【Affiliation &amp; Authors】  OncoArendi Therapeutics SA  Robert Koralewski, Barbara Dymek, Marzena Mazur, Piotr Sklepkiwicz, Sylwia Olejniczak, Wojciech Czestkowski, Krzysztof Matyszewski, Gleb Andryianau, Piotr Niedziejko, Michal Kowalski, Mariusz Gruza, Bartłomiej Borek, Karol Jedrzejczak, Agnieszka Bartoszewicz, Elżbieta Pluta, Aleksandra Rymaszewska, Magdalena Kania, Tomasz Rejczak, Sylwia Piasecka, Michal Mlacki, Marcin Mazurkiewicz, Michał Piotrowicz, Magdalena Salamon, Agnieszka Zagodzón, Agnieszka Napiorkowska-Gromadzka, Aneta Bartłomiejczak, Witold Mozga, Paweł Dobrzański, Karolina Dzwonek, Jakub Golab, Marcin Nowotny, Jacek Olczak, and Adam Golebiowski</p>	
<p>【Abstract】  哺乳類では chitotriosidase (CHIT1) と acidic mammalian chitinase (AMCase) の 2 種のキチナーゼが発現しており、特発性肺線維症 (IPF) やサルコイドーシスを含む喘息や間質性肺疾患などの慢性肺疾患への関与が報告されている。先行研究で、筆者らは 1-(3-amino-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-5-yl)-piperidin-4-amine の中央の窒素の側鎖に morpholine を導入し、ヒトおよびマウスの CHIT1 と AMCase の両酵素を阻害する化合物 <b>3</b> を見出した。しかし、<b>3</b> はドーパミントランスポーターに対して強力な阻害活性を示したため、本論文では <b>3</b> をさらに最適化することで、オフターゲット効果を改善したヒト CHIT1/ヒト AMCase 阻害剤の開発を検討した。まず、<b>3</b> の morpholine を他の環状類縁体に変換したが、hERG に対してより強力な阻害活性を示した。そこで、<b>3</b> の morpholine 環の 2 位に様々なアルキル基を導入したところ、ドーパミントランスポーターに対する阻害活性が低下した。最終的に、<b>3</b> の morpholine 環の 2 位にメチル基を導入した化合物 <b>9</b> (OATD-01) が、非常に強力なヒト CHIT1/ヒト AMCase 阻害活性を示した。ヒト CHIT1-OATD-01 複合体の X 線結晶構造解析により、OATD-01 の morpholine 環の窒素と Asp213 のカルボキシル基との強い相互作用が、OATD-01 によるヒト CHIT1 の阻害に重要であることが示唆された。また、OATD-01 を経口投与したマウスでは、血漿および肺組織中で OATD-01 の濃度の増加に伴い、キチン分解活性が低下した。さらに、マウスの bleomycin 誘発性肺線維症において、OATD-01 は既存の IPF 治療薬である Nintedanib と同等の有意な線維化抑制活性を示した。  OATD-01 は毒性が低く、良好な薬物動態プロファイルを有していた。また、OATD-01 による肺線維化の抑制は、IPF や非アルコール性脂肪肝炎などの線維化疾患における新たな治療法に繋がることが期待される。</p>	