

令和3年4月26日	発表者 岩崎 修太
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2021 , <i>64</i> , 4430-4449	
【Title】 Discovery of AG-270, a First-in-Class Oral MAT2A Inhibitor for the Treatment of Tumors with Homozygous MTAP Deletion	
【Affiliation & Authors】 Agiros Pharmaceuticals Zenon Konteatis*, Jeremy Travins, Stefan Gross, Katya Marjon, Amelia Barnett, Everton Mandley, Brandon Nicolay, Raj Nagaraja, Yue Chen, Yabo Sun, Zhixiao Liu, Jie Yu, Zhixiong Ye, Fan Jiang, Wentao Wei, Cheng Fang, Yi Gao, Peter Kalev, Marc L. Hyer, Byron DeLaBarre, Lei Jin, Anil K. Padyana, Lenny Dang, Joshua Murtie, Scott A. Biller, Zhihua Sui and Kevin M. Marks	
【Abstract】 従来の抗がん剤はがん細胞選択性がなく、多くの副作用が懸念されるが、近年ではがん細胞に特異的に作用する分子標的薬による治療が注目されている。5'-メチルチオアデノシン (MTA) のリン酸化酵素であるメチルチオアデノシンホスホリラーゼ (MTAP) は、がん抑制タンパク質である CDKN2A 欠損に伴うがんにおいて、高確率で共欠損することが報告されている。MTAP 欠損により蓄積される MTA は、DNA メチル化酵素であるタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ 5 (PRMT5) を阻害することで、がん細胞増殖の原因となる DNA メチル化の機能欠陥を誘発する。この DNA メチル化の合成致死を引き起こすため、PRMT5 の基質である S-アデノシルメチオニン (SAM) を産生するメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ 2A (MAT2A) を標的とした薬剤の開発が求められている。しかし既知 MAT2A 阻害剤である PF9366 は活性の減弱により MAT2A がアップレギュレーションし、がん細胞の増殖抑制を示さなかった。そこで筆者らは、強力に MAT2A を阻害し、抗増殖活性を示す新規 MAT2A 阻害剤の開発を検討した。フラグメントスクリーニングによって見出された化合物 2 の MAT2A および SAM との共結晶 X 線構造解析より、化合物 2 と MAT2A の結合が確認された。さらに MAT2A の構造変化により、生産された SAM を MAT2A が捕捉する作用機序が解明され、化合物 2 の MAT2A に対するアロステリック阻害が確認された。化合物 2 の誘導体に対する構造活性相関の解析により見出された AG-270 は、ヒト結腸がん細胞株 (HCT116) MTAP null 細胞に対する評価で強力な阻害活性を示し、がん細胞の増殖を有意に抑制した。また、ヒト肝ミクロソームで高い代謝安定性が示された。さらに血漿タンパク結合率の低下により化合物の遊離性が向上し、膜透過性の改善が示唆された。ヒト膵がん細胞株 (KP4) MTAP null 細胞を移植したマウスに対して、経口投与で AG-270 の薬物動態および薬力学を評価したところ、血漿中に高濃度で曝露され、用量依存的に抗増殖活性を示した。AG-270 は現在、第 1 相試験中である。	