

令和3年6月14日	発表者 塩原 彩音
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> <b>2020</b> , <i>63</i> , 12957-12977.	
【Title】 Discovery of IPN60090, a clinical stage selective glutaminase-1 (GLS-1) inhibitor with excellent pharmacokinetic and physicochemical properties.	
【Affiliation & Authors】 Institute for Applied Cancer Science (IACS), The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, United States Michael J. Soth, Kang Le, Maria Emilia Di Francesco, <i>et al.</i>	
【Abstract】 がん細胞は重度にグルタミンに依存しているため、グルタミン代謝により細胞増殖が亢進している。そこで、グルタミンをグルタミン酸に変換する酵素 glutaminase 1 (GLS1) を阻害することで、がん細胞の増殖を抑制する。そのため GLS1 は創薬標的として注目されているが、物理化学的・薬物動態学的特性の悪さが問題となっている。本論文では、そのような問題点を改善した新規化合物を検討した。筆者らは、既知 GLS 阻害剤である BPTES および CB-839 をリード化合物として、強活性な化合物 <b>7</b> を見出したが、肝ミクロソーム安定性・溶解性の低さが改善されなかった。そこで、化合物 <b>7</b> の triazole 側 wing 部分の構造最適化より肝ミクロソーム安定性が大幅に改善した化合物 <b>8</b> を見出したが、溶解性は改善されなかった。続いて、pyridazine 側 wing 部分を pyridylmethyl 基に変換したところ、溶解性が向上し、さらに linker 部分に F 基を導入することで肝ミクロソーム安定性・溶解性が改善された化合物 <b>27</b> (IPN60090) (GLS1: IC <sub>50</sub> = 31 nM) を見出した。3種の動物 (Mouse, rat, dog) に対して IPN60090 を単回経口投与した結果、用量依存的に C <sub>max</sub> 、AUC 値が増加した。また、H460 (ヒト非小細胞肺癌細胞) を移植したマウスに対しては 10、50、250 mg/kg の用量で単回経口投与した結果、用量依存的にがん細胞におけるグルタミン濃度の増加が示唆された。さらに、IPN60090 と TORC 阻害剤 (TAK-228) との併用療法を行った。Ru337 非小細胞肺癌マウスモデルに対して、IPN60090 (100 mg/kg、1日2回)、TAK-228 (1 mg/kg、1日1回) 経口投与した結果、単剤療法と比較して3倍の腫瘍退縮を示した。現在、IPN60090 は進行性固形腫瘍の患者を対象とした第 I 相臨床試験が実施されている。	