

令和4年11月5日	発表者 岩崎 修太
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2022 , 65, 10251–10284	
【Title】 Discovery of an Orally Bioavailable and Selective PKMYT1 Inhibitor, RP-6306	
<p>【Affiliation & Authors】</p> <p>Repare Therapeutics, Inc., Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, OmegaChem Inc., OmegaChem Inc., Department of Chemistry and Chemical Biology, Cornell University</p> <p>Janek Szychowski*, Robert Papp, Evelyne Dietrich, Bingcan Liu, Frédéric Vallée, Marie-Eve Leclaire, Jimmy Fourtounis, Giovanni Martino, Alexander L. Perryman, Victor Pau, Shou Yun Yin, Pavel Mader, Anne Roulston, Jean-Francois Truchon, C. Gary Marshall, Mohamed Diallo, Nicole M. Duffy, Rino Stocco, Claude Godbout, Alexanne Bonneau-Fortin, Rosie Kryczka, Vivek Bhaskaran, Daniel Mao, Stephen Orlicky, Patrick Beaulieu, Pascal Turcotte, Igor Kurinov, Frank Sicheri, Yael Mamane, Michel Gallant, and W. Cameron Black*</p>	
<p>【Abstract】</p> <p>サイクリン E1 をコードする遺伝子として知られている CCNE1 は、多くのがんで過剰発現することから、がん治療における新規標的として注目されている。CCNE1 の過剰発現は、サイクリン依存性キナーゼ 1 (CDK1) を活性化し、細胞周期の進行を促進する。また、CDK1 の調節因子として知られている PKMYT1 を阻害することで CDK1 が活性化され、CCNE1 増幅がんにおいて、脆弱な状態にあるがん細胞の合成致死を誘導する。これらの背景により、PKMYT1 阻害剤は CCNE1 増幅がんの新規治療薬として期待される。筆者らは既知キナーゼ阻害剤 560 種類のスクリーニングにより、PKMYT1 を中程度に阻害する 4 種の化合物を見出した。中でも化合物 1 は、PKMYT1 と同ファミリーの WEE1 に対して約 50 倍の選択性を有することから、リード化合物として同定された。化合物 1 の構造最適化により、dimethylphenol の立体が強活性に重要であることが示唆された。また化合物 29 の超臨界流体クロマトグラフィーにより見出された dimethylphenol 部分のアトロプ異性体 39 は、強活性 (IC₅₀ = 0.020 μM) かつ、高温で相互変換されない安定的な化合物であることから、立体を固定し更なる構造最適化を検討した。化合物中央三環の Ph 隣接部を Me 基で置換した RP-6306 は、ラットにおいて良好な経口バイオアベイラビリティを示し、強力 (IC₅₀ = 0.014 μM) で選択的な PKMYT1 阻害剤として見出された。CCNE1 増幅ヒト卵巣がん (OVCAR3) マウスゼノグラフトモデルに対し、RP-6306 をエサに混合して投与し抗腫瘍活性を評価したところ、腫瘍体積の増加を用量依存的かつ有意に抑制した。さらに RP-6306 を OVCAR3 マウスゼノグラフトモデルに 1 日 2 回経口投与による PKMYT1 阻害を評価したところ、血漿濃度と CDK1 Thr14 のリン酸化阻害に相関が見られたことから、CDK1 の活性化が PKMYT1 阻害に起因することが示唆された。本研究により見出された RP-6306 は、様々な固形腫瘍に対する治療薬として、第一相臨床試験が進行中である。</p>	