

講演番号：3A34p17

講演日時、会場：3月28日 17:26～ A校舎 34会場

微生物変換による新規 Nrf2 活性化薬 RS9 の創出

A novel Nrf2 activator RS9 : Discovery with microbial transformation and biological activities

○増田 華代子¹、飯塚 真由美¹、小野 泰典¹、大貫 貴史¹、江尻 政彦¹、波田野 恵美子²、井上 達也²、小森谷 聡²、中神 康裕² (¹第一三共 RD ノバーレ株式会社、²第一三共株式会社)

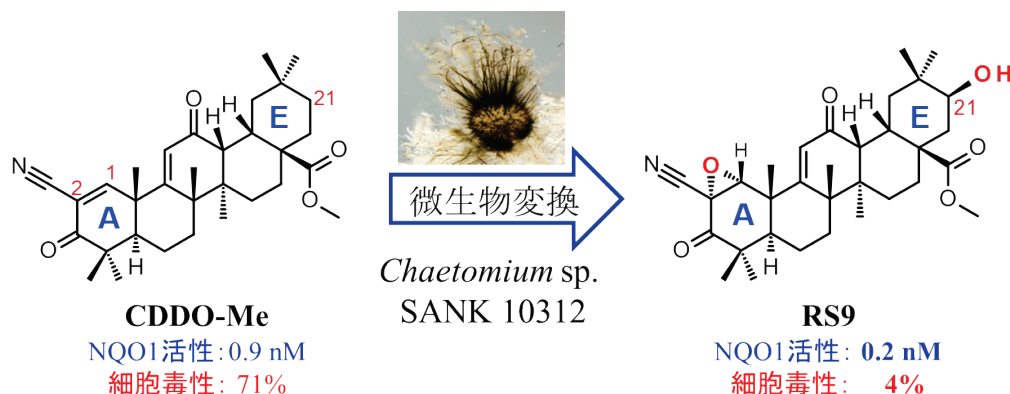
○Kayoko MASUDA¹, Mayumi IIZUKA¹, Yasunori ONO¹, Takashi OHNUKI¹, Masahiko EJIRI¹, Emiko HATANO², Tatsuya INOUE², Satoshi KOMORIYA², Yasuhiro NAKAGAMI² (¹DAIICHI SANKYO RD NOVARE CO., LTD., ²DAIICHI SANKYO CO., LTD.)

【背景】

Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) は、多くの抗酸化酵素や第二相異物代謝酵素群のプロモーター領域に存在する抗酸化剤応答配列 (ARE) に結合して酸化ストレス応答を制御する。Nrf2 活性化薬として知られている Bardoxolone methyl (CDDO-Me) は、糖尿病性腎症を対象として臨床開発が進んだが、心不全などの有害事象も確認されている。我々は、CDDO-Me を出発化合物として新規 Nrf2 活性化薬の探索研究を実施した。CDDO-Me は化学修飾に適した官能基が乏しいことから、化学合成的な誘導体展開には限界があった。そこで、CDDO-Me に誘導体展開可能な官能基を導入することを目的に、微生物変換による化合物修飾を試みた。

【方法・結果】

自社保有菌株から水酸化反応の履歴を有する菌株 20 株を用いてスクリーニングを行ったところ、真菌 *Chaetomium* sp. SANK 10312 株の培養液中から分子量が 32 増加した RS9 を見出した。構造解析の結果、A 環にエポキシ基、E 環 21 位に水酸基が導入された化合物であった。各種生物評価を実施したところ、RS9 は CDDO-Me と比較して Nrf2 活性化能 (Hepalcl7 細胞での NQO1 活性を 2 倍に誘導する濃度) が約 4 倍向上し、かつ細胞毒性 (ARPE-19 細胞での濃度 200 μ M 時の LDH 放出率) は 10 倍以上低減するという、画期的なプロファイルを示した。以上のように我々は、微生物変換による二箇所の酸化反応のみで CDDO-Me を Nrf2 活性化能と細胞毒性の両面で凌駕した RS9 の取得を達成した。RS9 は *in vivo* で網膜血管透過性に対する抑制作用を示しており (Nakagami Y., *et.al.*, *Br J Pharmacol* (in press))、加齢黄斑変性などの眼疾患治療薬として期待される。



Nrf2 activator, microbial transformation, *Chaetomium*