

完全合成ビタミンD誘導体の創生

神奈川大学 化学生命学部 生命機能学科

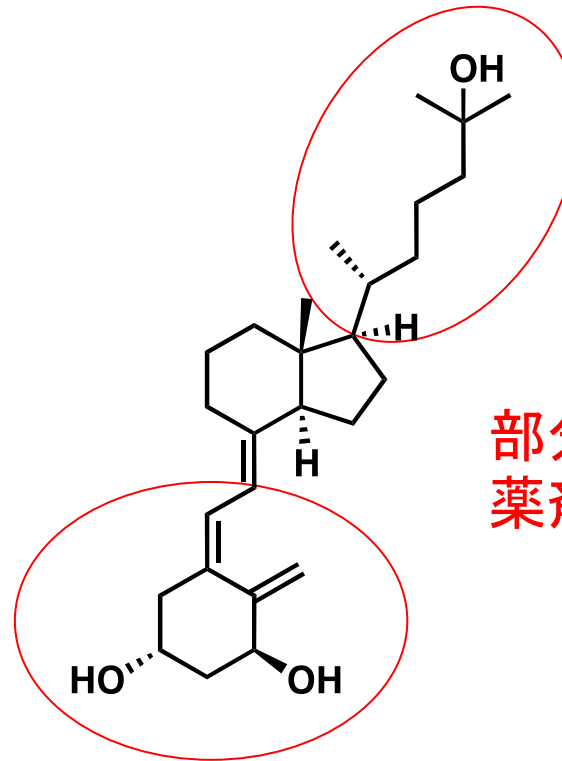
教授 岡本 専太郎

助教 伊部 公太

2024年2月22日

ビタミンDの働き

- 骨・カルシウム代謝の正常化
- 免疫調整
- がん, 感染症, 自己免疫疾患予防
- 2型糖尿病予防
- 心血管疾患予防 (心臓病)
- 精神疾患予防 (鬱病, 社会不安障害)
- 脳神経 (認知症予防)
- 筋力低下予防 (筋タンパク質合成)
- 死亡率低下 (アンチエイジング)



部分構造の変換による
薬剤開発

活性型ビタミンD₃製剤としての適用

効能・効果

- 骨粗鬆症
- 慢性腎不全
- 副甲状腺機能低下症
- ビタミンD代謝異常 (ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症)

副作用

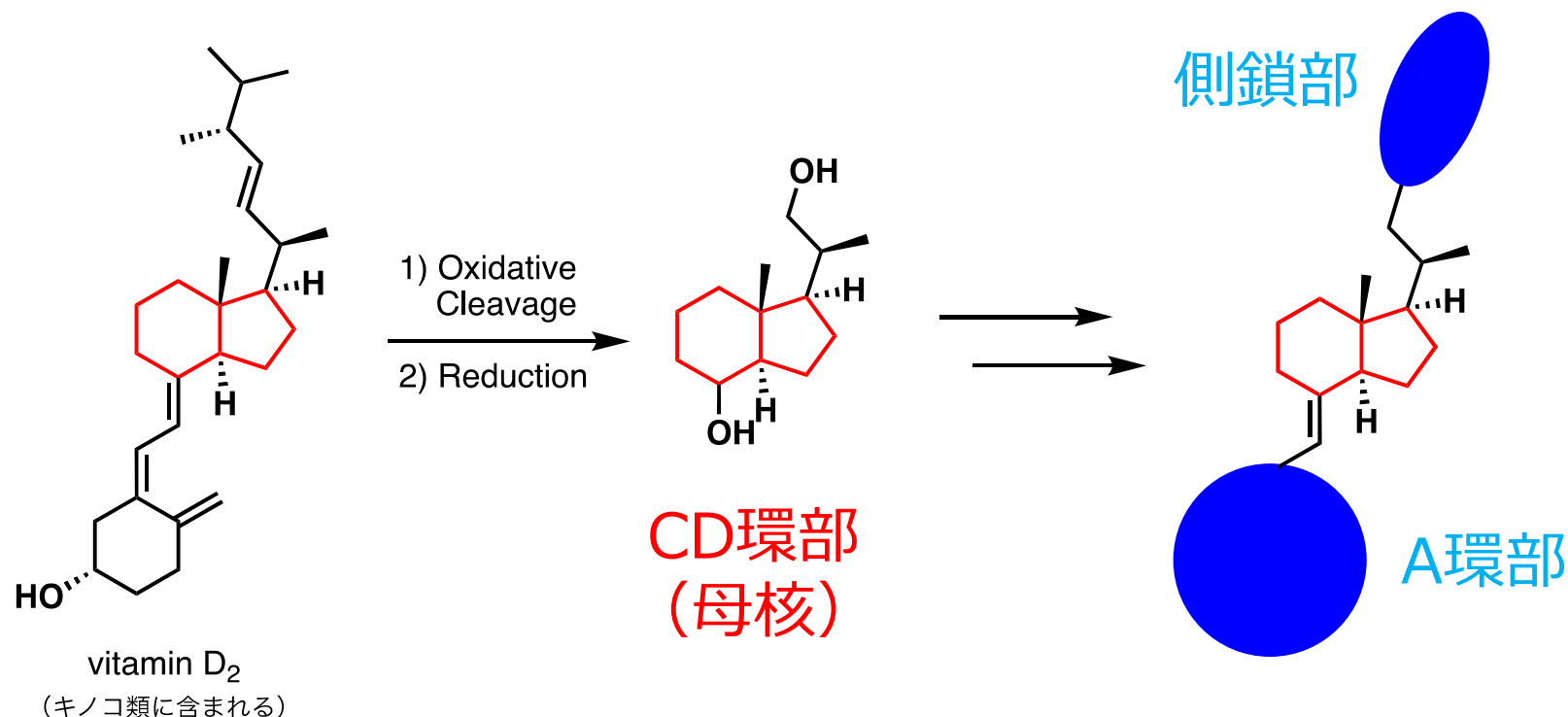
- 高カルシウム血症、急性腎不全、肝機能障害、黄疸



従来技術とその問題点

- 活性型ビタミンD₃製剤はカルシウム代謝調節作用に特化したものが多く、腫瘍細胞の増殖抑制や正常様細胞への分化誘導、免疫活性を活かす薬剤開発は十分達成されていない。
 - ⇒ 多様な生理活性の作用分離の必要性
- ビタミンDの薬剤開発は天然物構造に頼る例が多く、天然物構造を基盤とする誘導体は構造特許的に飽和状態にある。
 - ⇒ 天然物に頼らない薬剤開発の必要性 = 安定供給

一般的な誘導体合成法



天然のビタミンD₂ からCD環部 (母核) を切り出して利用。
(CD環部の化学合成は容易でない)



A環部および側鎖部の誘導体開発。
(構造特許的に飽和状態)

Available Analogues on the Market

Journal of Medicinal Chemistry

Perspective

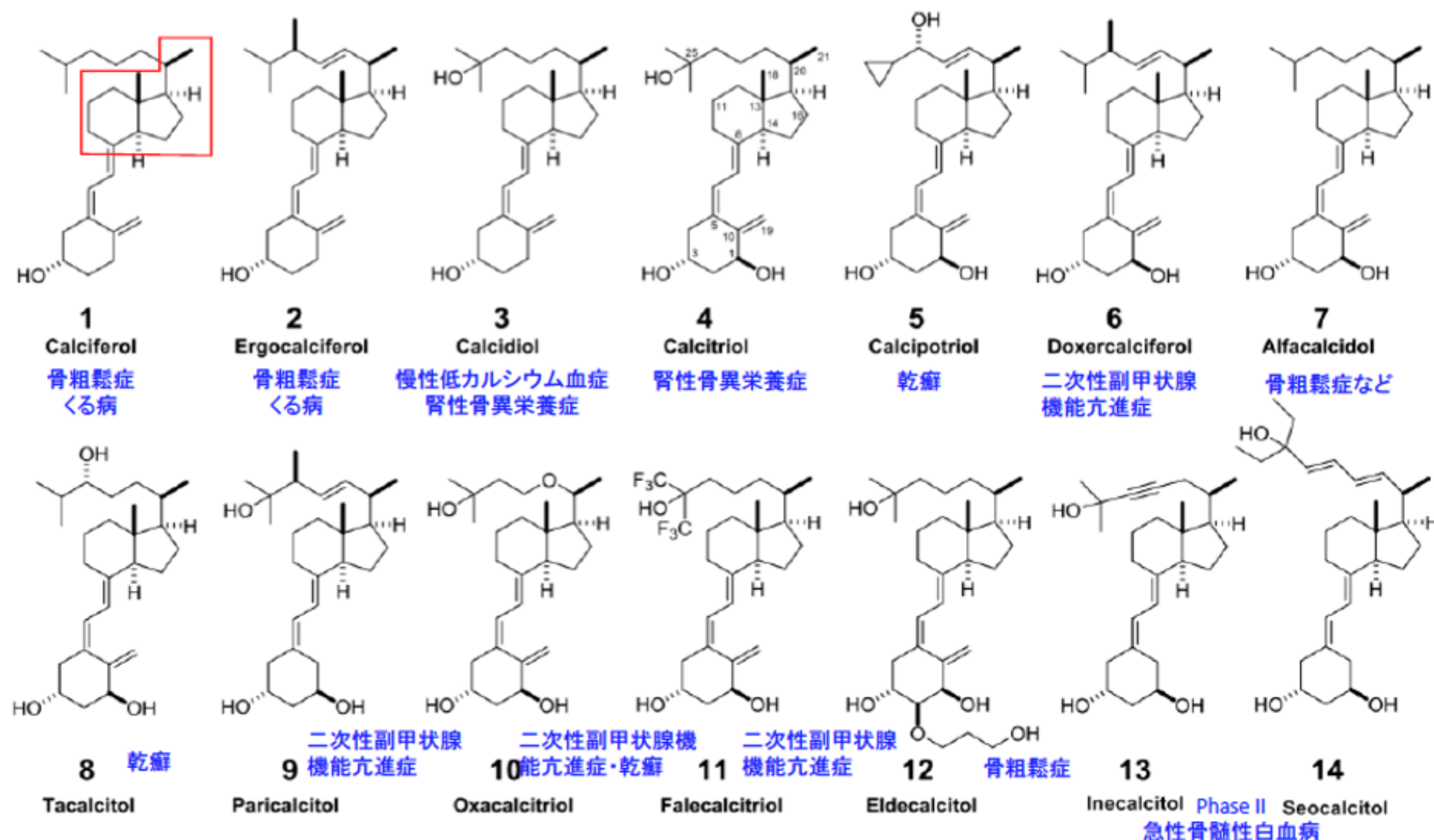
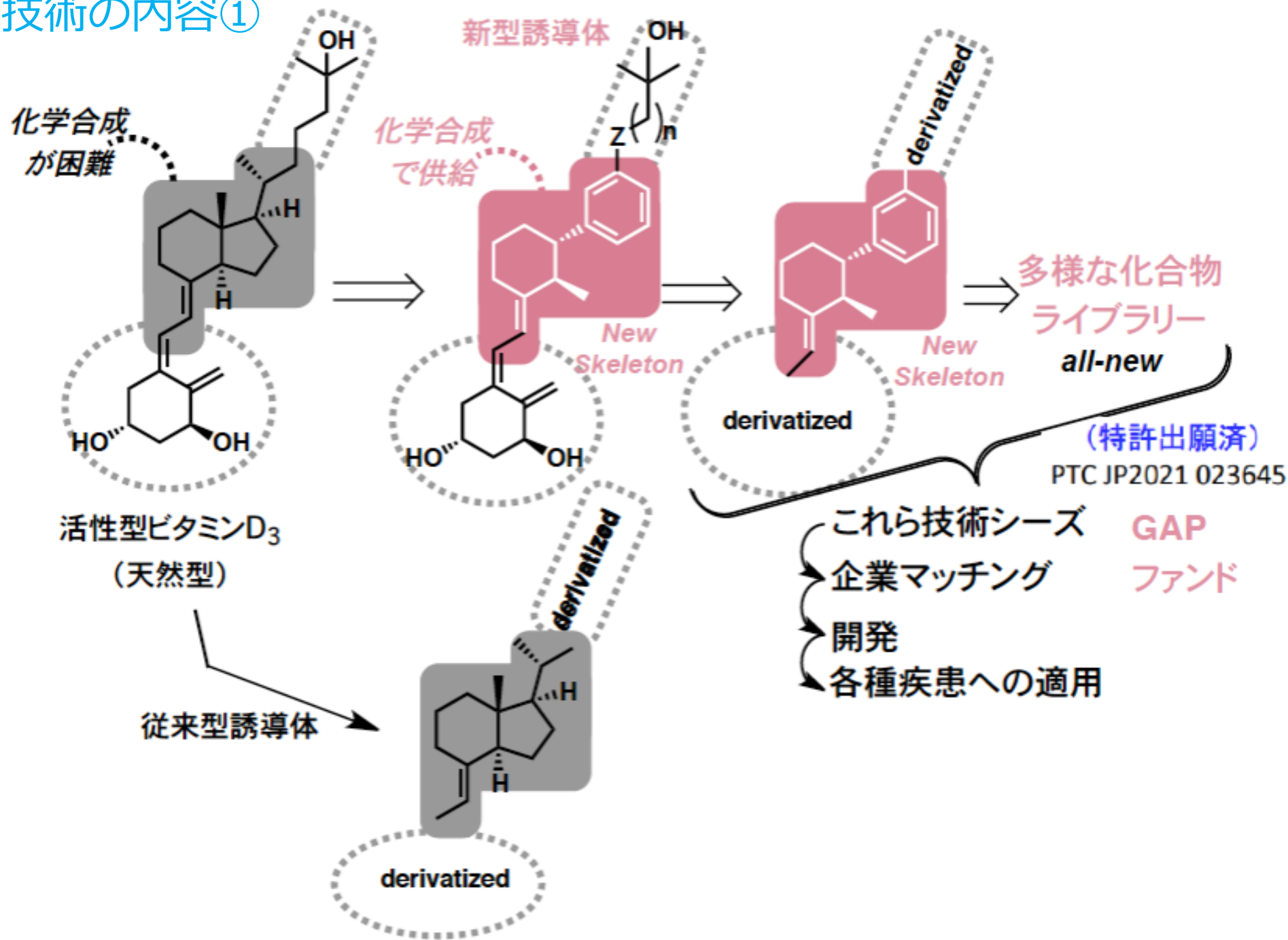


Figure 1. Vitamin D metabolites and analogs available on the market.

新技術の特徴・従来技術との比較

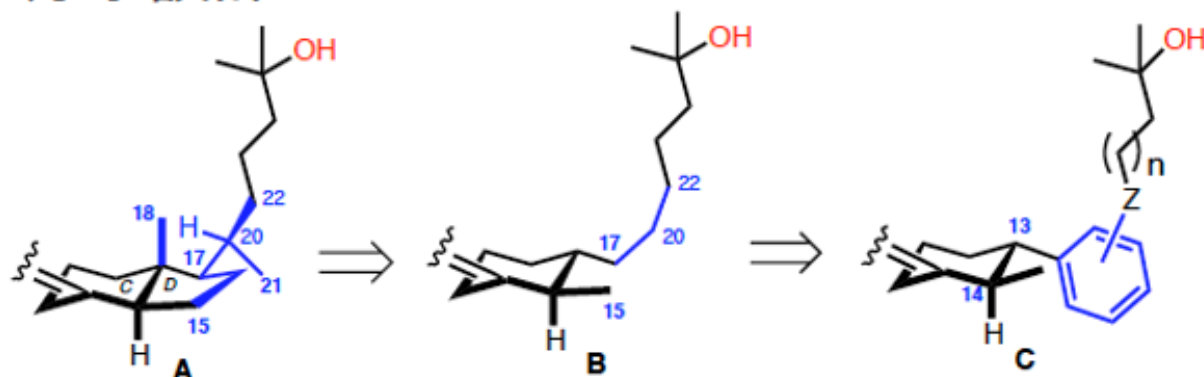
- 合成困難なCD環部を代替する新規構造を創生
⇒ 数少ないCD環部誘導体に位置付け
- 天然物に依存しない完全化学合成を実現
⇒ 安定供給が可能（2021年にはビタミンD製剤の
出荷調整による供給不足も発生）
- 構造特許的に完全新規であり、この構造を基盤と
する誘導体全てが新規化合物となる
⇒ 従来型誘導体の部分構造との組み合わせも可能
（既存薬の構造活性相関の知見を生かす開発）

新規技術の内容①

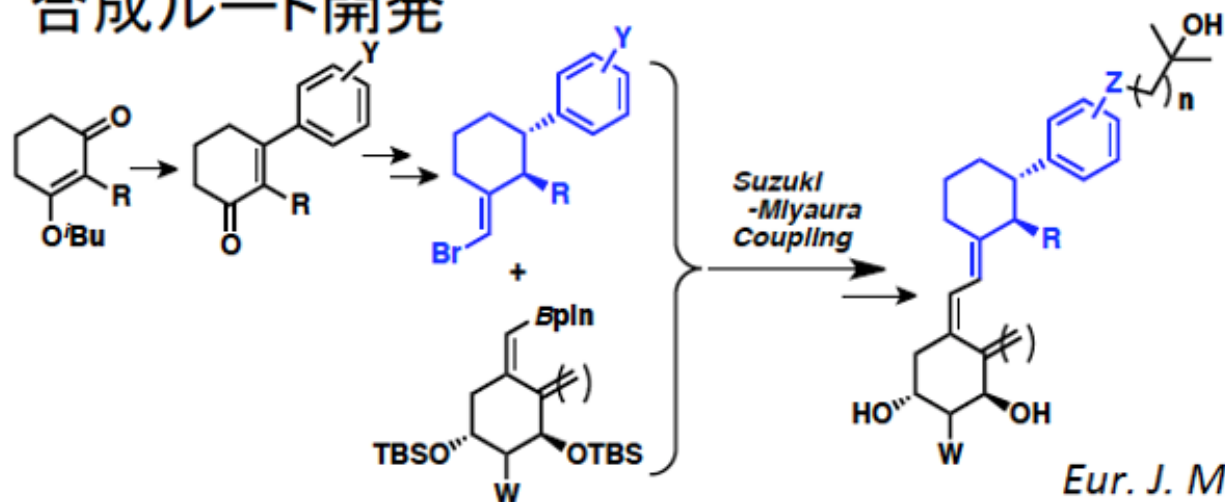


新規技術の内容②

分子設計



合成ルート開発



Eur. J. Med. Chem. **2022**, *243*, 114795.

Okamoto, S et al., Organic & Biomolecular Chemistry, **2019**, *17*, 10188-10200.

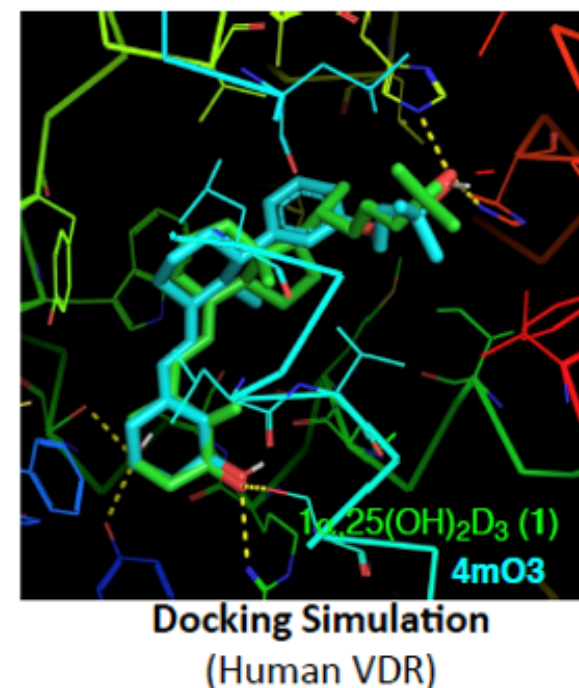
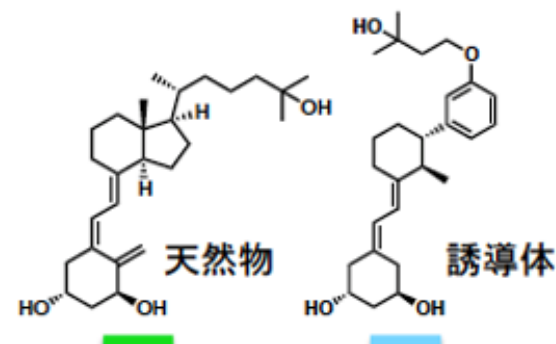
Tetrahedron Letters, **2015**, *56*, 2315-2318.

J. Org. Chem., **2003**, *68*, 9767-9772.

Organic Letters, **2003**, *5*, 523-525.

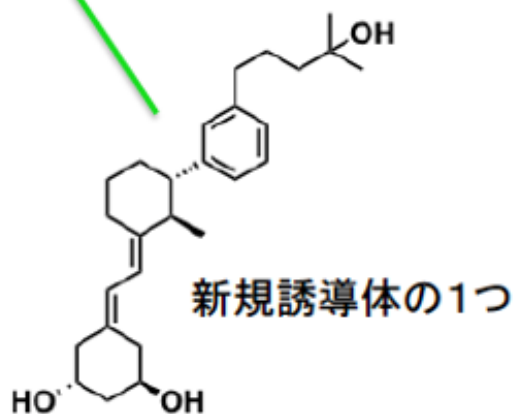
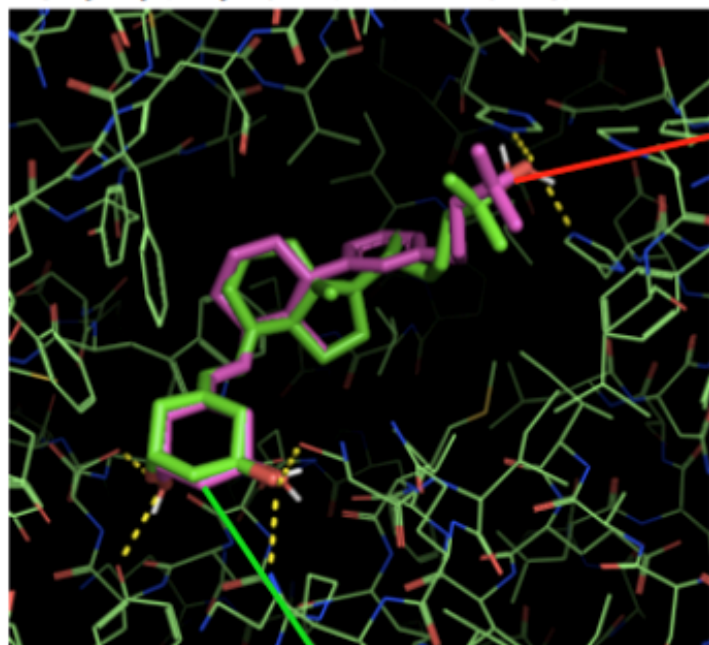
Organic Letters, **2001**, *3*, 3975-3977.

Organic Letters **2001**, *3*, 2205-2207.



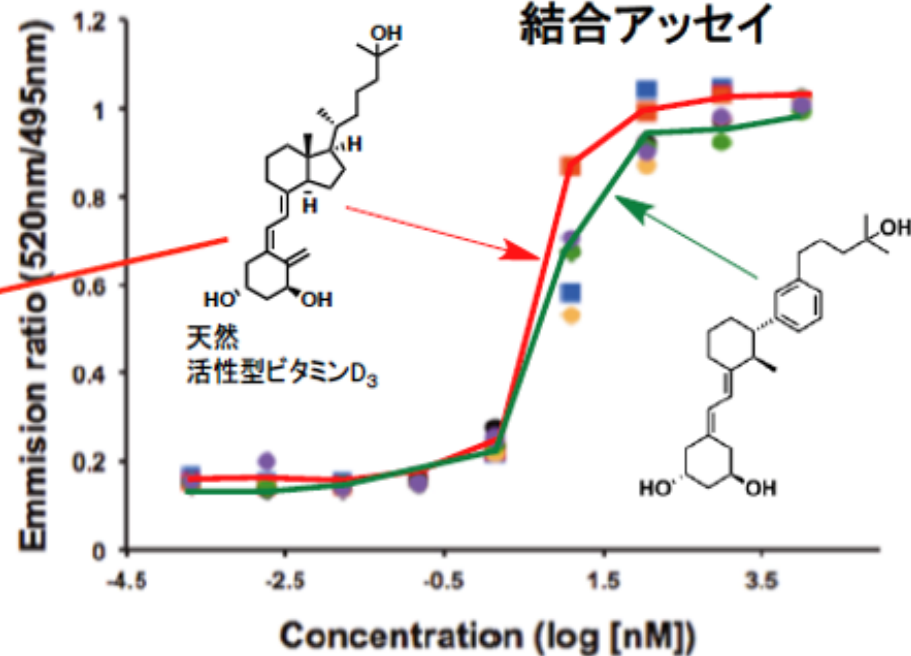
新規技術の内容③

薬剤-受容体 ドッキングシミュレーション

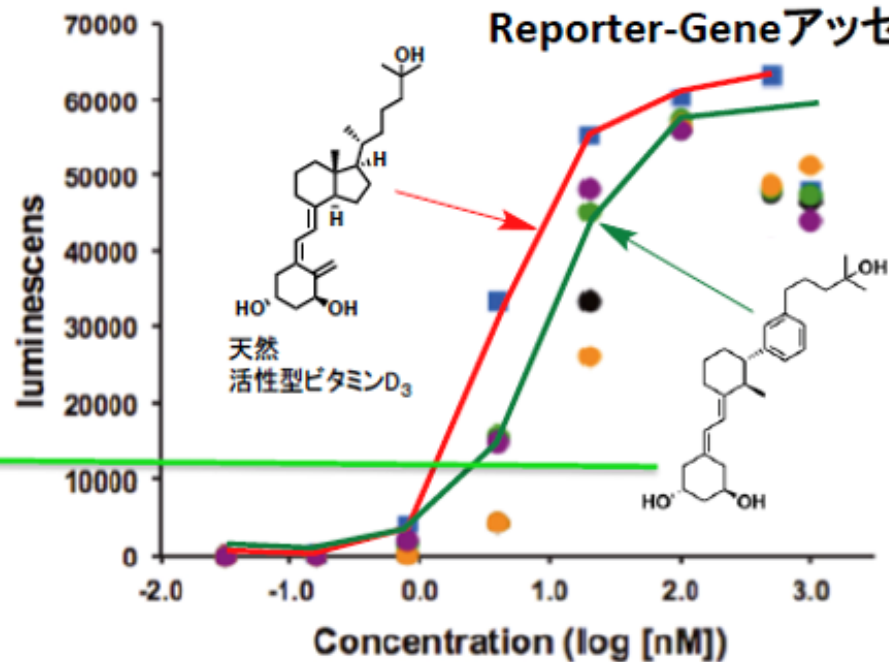


*in vitro*評価系

受容体-薬剤-coactivator 結合アッセイ



Reporter-Geneアッセイ



Available Analogues on the Market

Journal of Medicinal Chemistry

Perspective

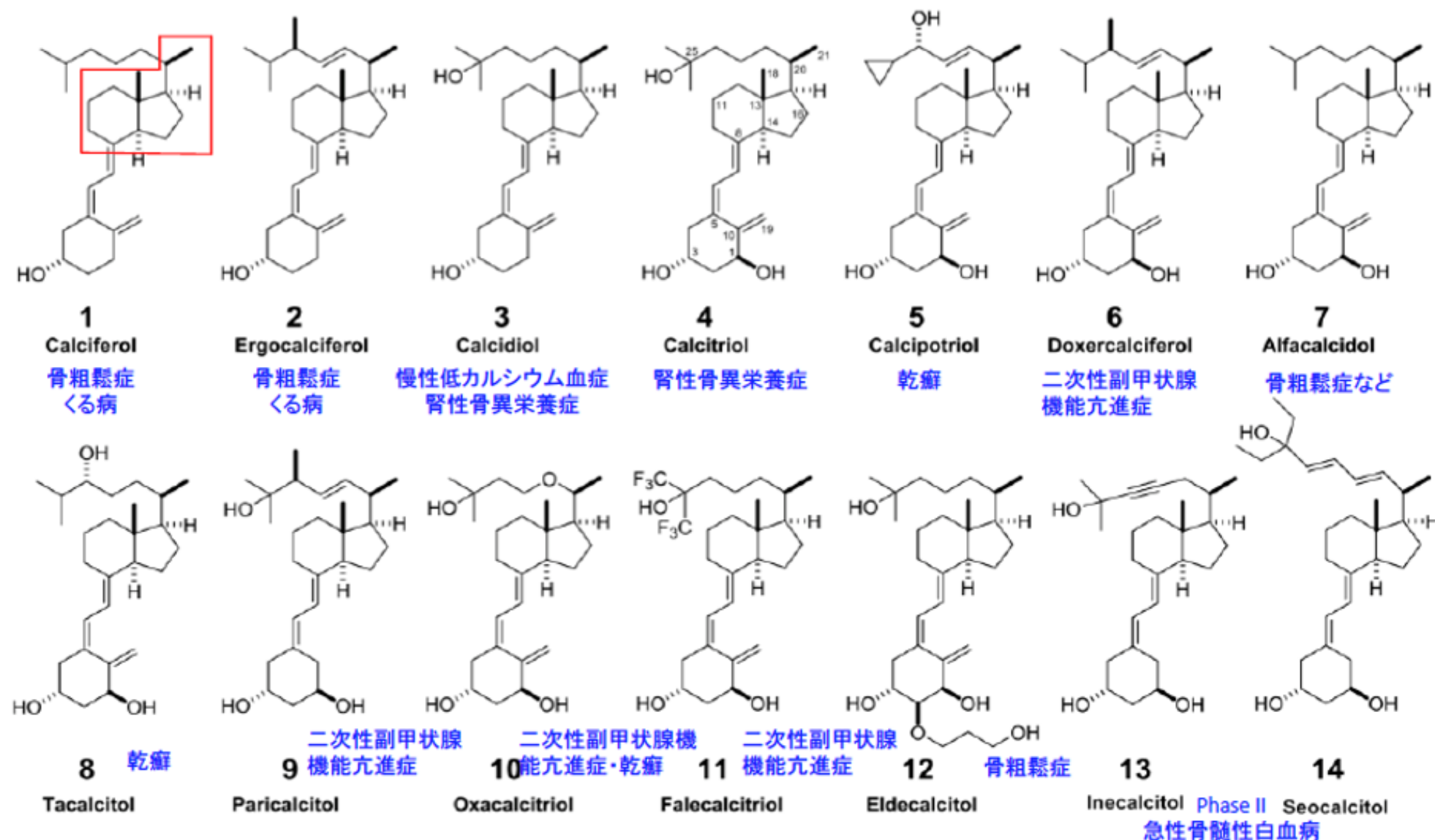


Figure 1. Vitamin D metabolites and analogs available on the market.

Available Analogues on the Market → *New Analogues*

Journal of Medicinal Chemistry

Perspective

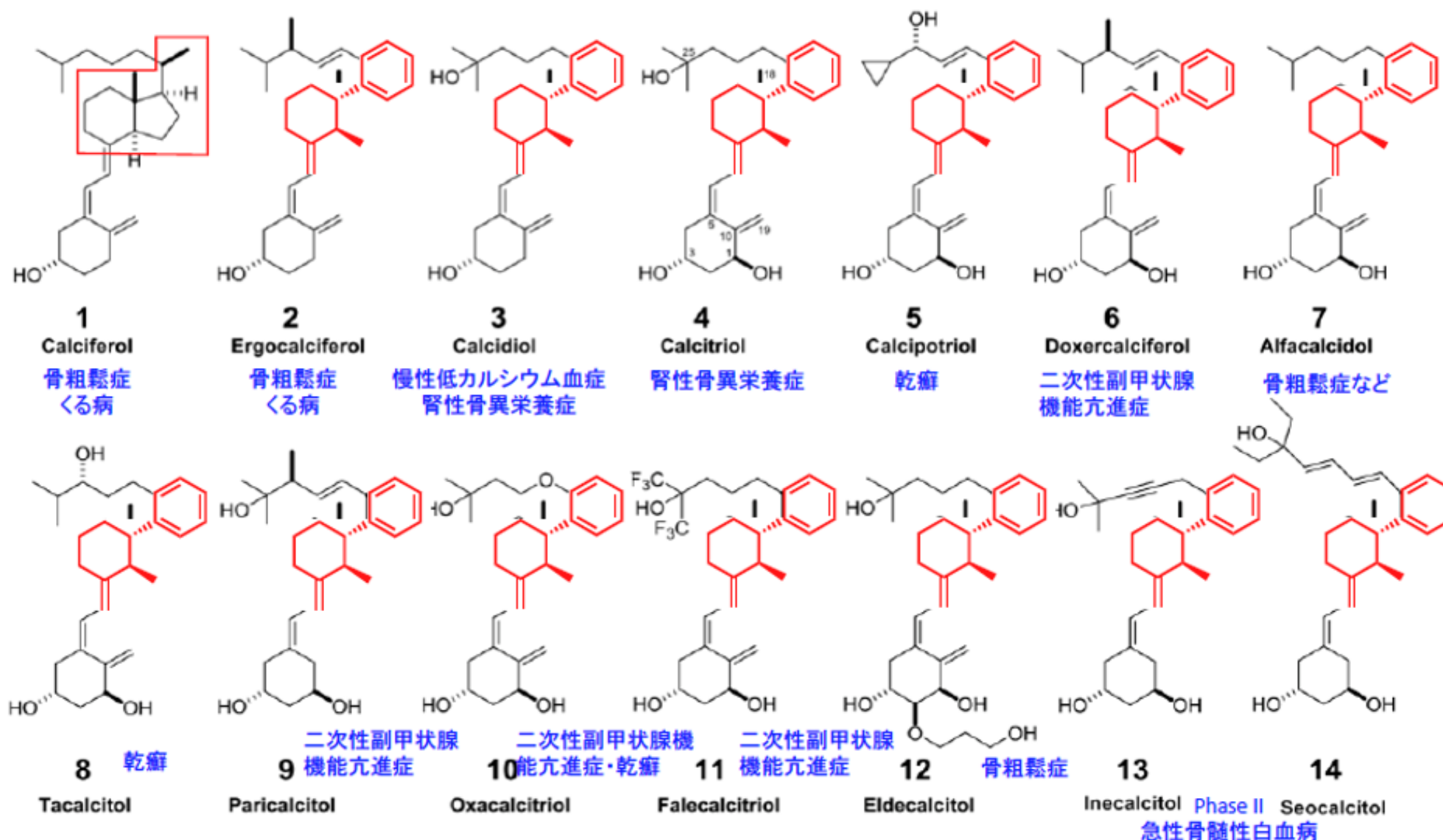


Figure 1. Vitamin D metabolites and analogs available on the market.

想定される用途

新規薬剤開発のプラットフォーム = 新規誘導体ライブラリー



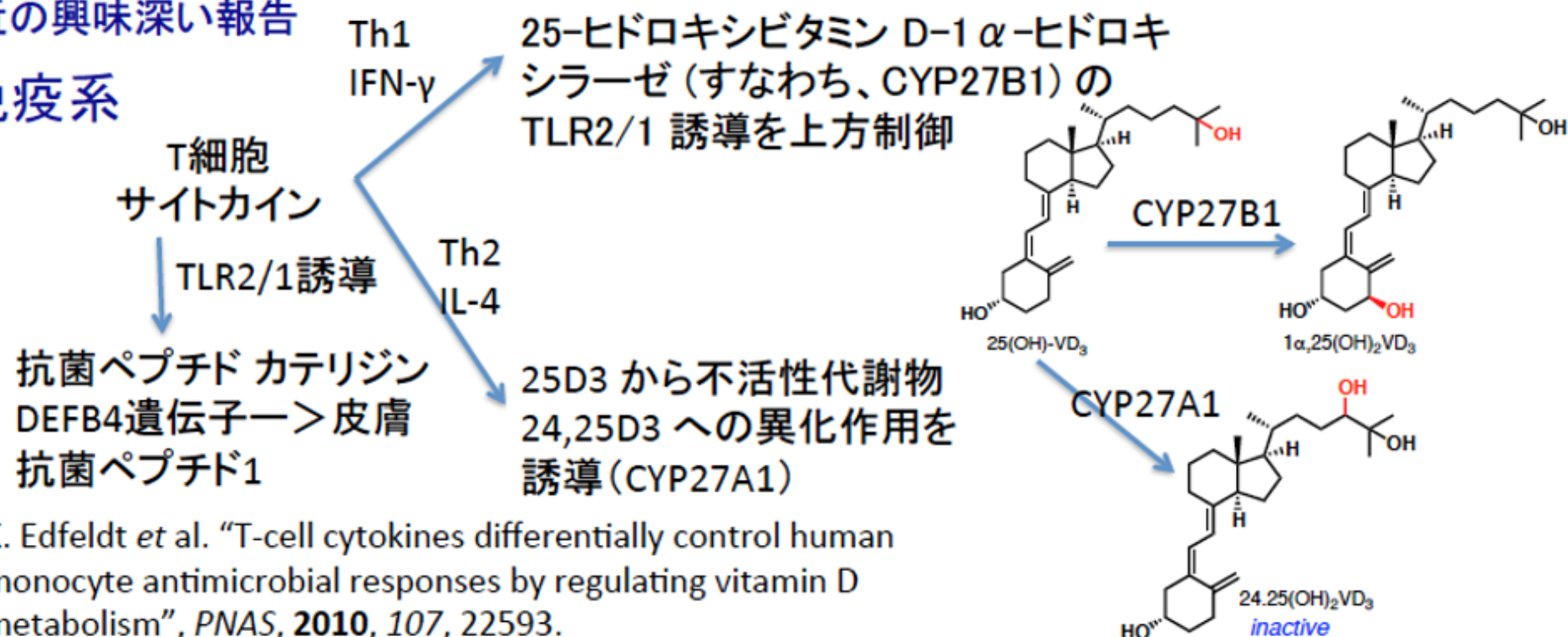
期待される適用

- 骨粗鬆症
- 細胞増殖抑制（制癌, 乾癬）
- 副甲状腺機能低下症
- 慢性腎不全性低カルシウム血症
- ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症
- 免疫賦活
- Pro-drugやサプリメントとしての適用

- 従来型誘導体の構造活性相関の知見を活かした開発
- 修飾CD環部特有の作用分離（分化誘導, 代謝安定性）に期待

最近の興味深い報告

免疫系



K. Edfeldt *et al.* "T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism", *PNAS*, **2010**, 107, 22593.

阿部 皓一, "ビタミン類による感染防御免疫システム制御", ビタミン, **2022**, 96, 65.

自然免疫

- ① 自然免疫細胞(例えば単球, M, 樹状 細胞)におけるビタミン D 受容体の発現
- ② 単球から M への分化の促進
- ③ 免疫細胞の増殖とサイトカイン産生の刺激(病原体による感染に抵抗性の強化)
- ④ 抗菌タンパク質(カセリジンとデフェンシン)合成の促進
- ⑤ ACE2(アンジオテンシン転換酵素 2)受容体 への結合による新型コロナウイルスの細胞侵入阻害

獲得免疫

獲得免疫に対しては主として阻害効果. 例えば B 細胞による抗体の産生を抑制し T 細胞の増殖 阻害.

慢性腎臓病 (CKD)

慢性腎臓病においては、ビタミン D の血中濃度の低下が認められる

慢性腎臓病患者に対するビタミン D 製剤の使用が、血清カルシウム、血清リン、血清 PTH 値とは独立して、総死亡、心血管死のリスクの改善をもたらす

吉田理, 林松彦, 日腎会誌, 2014, 56, 1218.

血液透析を受けている慢性腎臓病患者への経口ビタミンD製剤

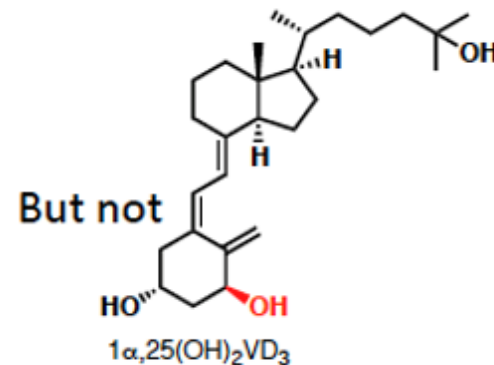
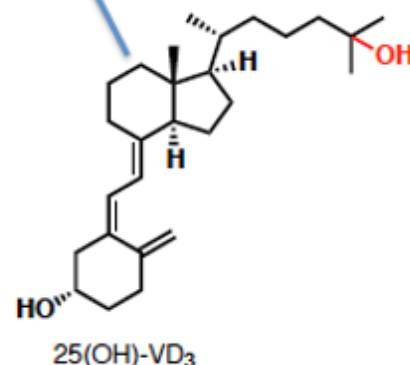
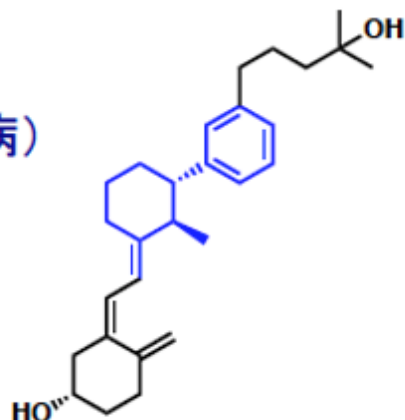


カルシウム・リンの血中濃度を上げにくい

一般的な活性型ビタミンD₃ではなく、25OH-ビタミンDが慢性腎臓病 (CKD) の進行を遅くする。

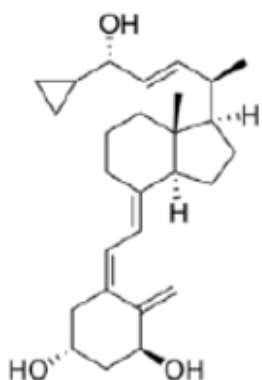
A. S. Dusso et al. "Non-classical Vitamin D Actions for Renal Protection", *Frontiers in Medicine*, 2021, 8, 790513.

想定される
新規誘導体
(慢性腎臓病)



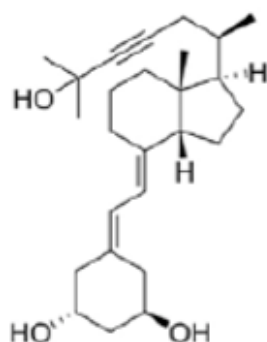
抗腫瘍

免疫細胞とがん細胞は、その増殖を促進するために同じシグナル伝達経路と遺伝子を使用している。したがって、がん細胞に対するビタミン D の抗増殖、分化およびアポトーシス誘導の可能性は、CDKN1A 遺伝子の上方制御など、免疫細胞の増殖制御のために最初に進化した経路に由来している可能性がある。



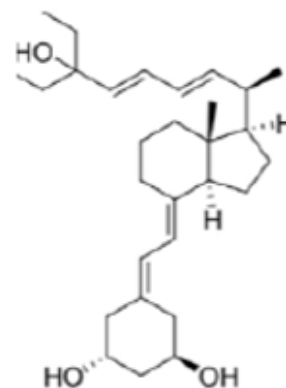
Calcipotriol (MC903)

尋常性乾癬の局所治療
ドボネックス
[レオファーマ]



Inecalcitol (TX522)

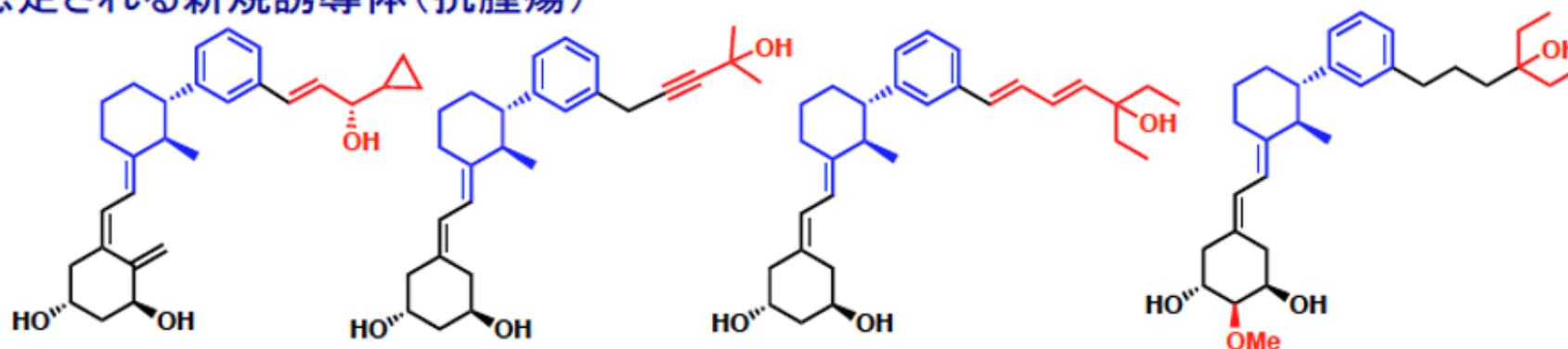
抗増殖作用
高カルシウム血症作用がない
unsuccessful in phase II (急性
骨髄性白血病)



Seocalcitol (EB1089)

細胞の増殖と分化は促進
カルシウム血症活性は低下
no objective anti-tumor activity
in phase II clinical trials
進行性乳がん・結腸直腸がん

想定される新規誘導体(抗腫瘍)



実用化に向けた課題

- *in vitro*評価で天然物に匹敵する誘導体開発までを可能とするが、*in vivo*評価系の試験データの取得が課題。
- 比較対象の天然物や既知誘導体の迅速な調達も課題（合成は可能だが、その分時間を要する＝新規誘導体開発の遅れ）。
- 光学活性中間体の効率合成プロセスの開発（スケールアップでの試作、再結晶による光学活性中間体の単離など）

企業への期待

- *In vivo*評価系の更なる活性試験と適用分野における薬理評価
例えば, クル病や骨粗鬆症マウスモデルと腫瘍マウスモデルの薬物投与試験の比較によるCa代謝と増殖抑制・分化誘導の作用分離の証明など。⇒ 共同研究・共同開発先
- 中間体の中規模（～数百g・kg）生産の工業化
試作段階で得られる中間体サンプルの供試も迅速な誘導体開発に繋がる。⇒ パートナー企業

ターゲット

- ① 抗腫瘍, 制癌系薬剤（分化誘導活性, 細胞増殖抑制活性）
- ② 免疫活性化, 賦活系薬剤
- ③ Pro-drugやサプリメントとしての可能性の模索

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : ビタミンD様化合物
- 出願番号 : 特願 PCT/JP2021/023645
公開 WO 2022/270443
- 出願人 : 神奈川大学
- 発明者 : 岡本専太郎、伊部公太

発表論文

K. Ibe, H. Nakada, M. Ohgami, T. Yamada, S. Okamoto, “Design, Synthesis and Properties of *des*-D-Ring Interphenylene Derivatives of $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D_3 ”, *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, 243, 114795.

産学連携の経歴

2021年度

JST SCORE大学推進型 (拠点都市環境整備型)
イノベーションデザイン・プラットフォーム (IdP)
GAPファンド

大学・エコシステム推進型 拠点都市環境整備型

横浜プラットフォーム

 各研究開発課題の概要図 (PDF) 

採択年度	研究開発課題名	研究代表者	概要
令和3年度 (2021年度)	活性型ビタミンD誘導体による創薬	学校法人神奈川大学 工学部 教授 岡本 専太郎	大学での活性型ビタミンDの新規誘導体による創薬リード化合物の探索研究で得られた成果（知財）を元に、企業が開発研究を行うに至るまでのGAPを埋める。すなわち、我々はこれまでに無い基幹構造を有するビタミンD誘導体群を創成した。これを創薬リード化合物群としての骨粗鬆症治療薬や制癌性薬剤としての開発に繋げる研究であり、初期誘導体サンプルの合成と細胞レベルでの活性試験成果を出し、製薬企業との交渉のテーブルにつくまでの研究。製薬企業との研究開始時の契約、開発ステージ毎でのマイルストーン収入を得る他、薬剤の上市後のロイヤリティー収入が期待される。

お問い合わせ先

神奈川大学

研究推進部 産学官連携課

T E L 045－481 － 5661

F A X 045－481 － 6077

e-mail sankangaku-renkei@kanagawa-u.ac.jp