

## Stapled peptide 応用例のご紹介

### 報告例 1 : 臨床開発段階にある治験薬

#### ALRN-6924

- ・米国Aileron社開発の治験薬（進行血液癌および固形癌）
- ・癌抑制タンパク質p53の再活性化剤
- ・p53の内因性阻害剤であるMDMXおよびMDM2とのタンパク-タンパク相互作用を阻害

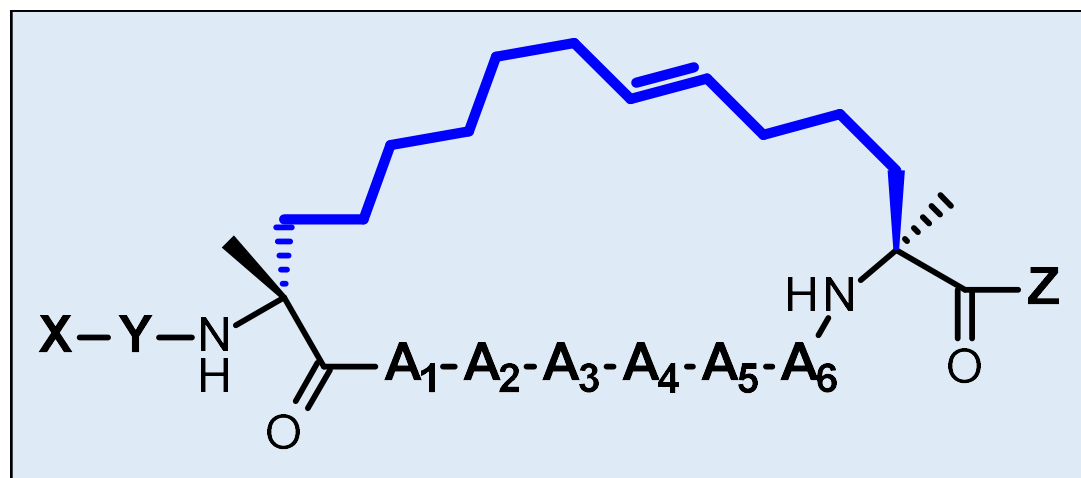


Fig. 特許#記載のMarkush構造

参考情報 : Aileron Therapeutics出願特許情報 (WO2016049359#)

Aileron Therapeutics社HP情報 (2020年4月現在)

<https://www.aileronrx.com/>

## Stapled peptide 応用例のご紹介



### 報告例 2 : HIV-1 融合阻害ペプチド (fusion inhibitor) のステーブル化による抗HIV活性の向上及び対内動態改善

peptide A : gp41 T649v (626-662)

stapled peptide A : SAH-gp41(626-662)(A,B)

fig.1 抗HIV活性の向上

HIV-1抗ウイルス活性	IC <sub>50</sub> (nM)
Peptide A	44.4 ± 6.5
Stapled peptide A	16.1 ± 3.9

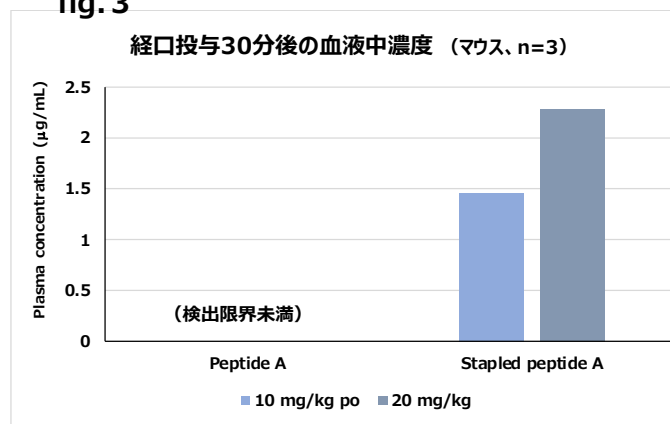
#HIV-1 HXBc2(V38E/N42S)

fig.2

10 mg/kg iv	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC (µg·min/mL)	CL (mL/min/kg)
Peptide A	32	1050	9.5
Stapled peptide A	140	9870	1.0

(マウス、n=3)

fig.3



\* 下記文献のデータを引用して作図

\* peptide Aをstaple化 (stapled peptide A) することにより抗HIV活性が向上 (fig.1)。  
\* 代謝速度(CL)が改善し、マウス血漿中の濃度が上昇する(fig.2,3)効果が現れた。

参考情報 : Gregory H. Bird, Navid Madani, Alisa F. Perry, Amy M. Princiotta, Jeffrey G. Supko, Xiaoying He, Evripidis Gavathiotis, Joseph G. Sodroski, and Loren D. Walensky **PNAS**. 2010, **107**, 14093-14098.

## Stapled peptide 応用例のご紹介



### 報告例 3 : 強力なrelaxin-3 受容体アゴニスト作用を有するステーブルペプチドの創出

- ✓インスリンファミリーに属する relaxin-3 は二本鎖 (A、B鎖) が複雑に絡み合った立体構造を有しているため、構造変換による低分子リードの開発が困難。
- ✓relaxin-3 受容体 (RXFP3) 結合部位である B鎖一本鎖 $\alpha$ -ヘリカル部分のstapled peptide (5) を合成したところ、ステーブル化していないB鎖ペプチドと比較し、受容体アゴニスト活性が大幅に向上<sup>1)</sup>。

#### Non-Stapled B-Chain peptide

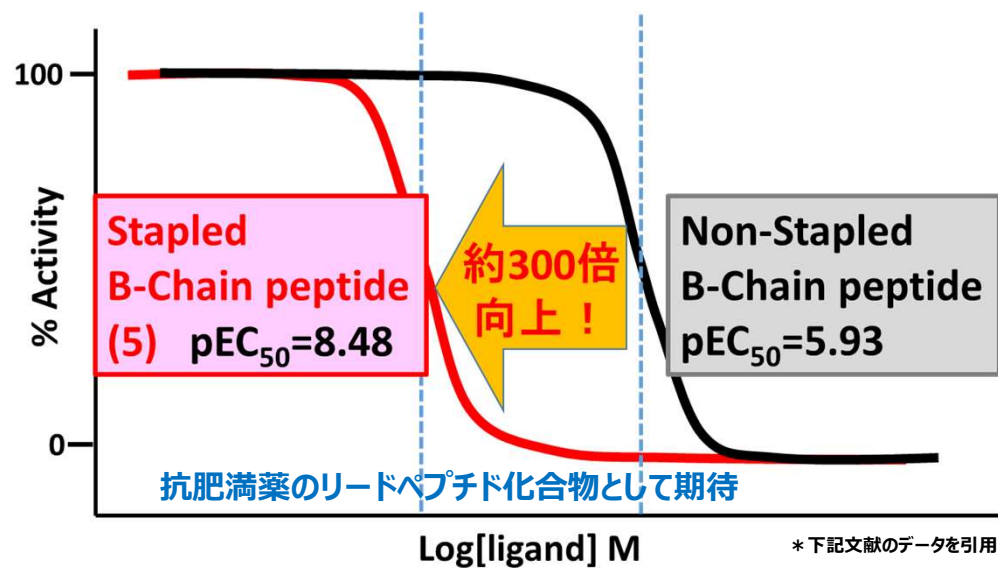
RAAPYGVRL-SGR-**EFIRA**-VIFTSGGSRW



#### Stapled B-Chain peptide (5)

Ac-SGR-**S5**FIR**S5**-VIFTSGGSRW

(**S5**: (S)-2-(4-pentenyl) alanine).



\* 下記文献のデータを引用して作図

参考情報 : Keiko Hojo\*, Mohammed Akhter Hossain\*, Julien Tailhades, Fazel Shabanpoor, Lilian L. L. Wong, Emma E. K. Ong-Pa<sup>o</sup> Isson, Hanna E. Kastman, Sherie Ma, Andrew L. Gundlach, K. Johan Rosengren, John D. Wade\*, and Ross A. D. Bathgate\* *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7445