

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

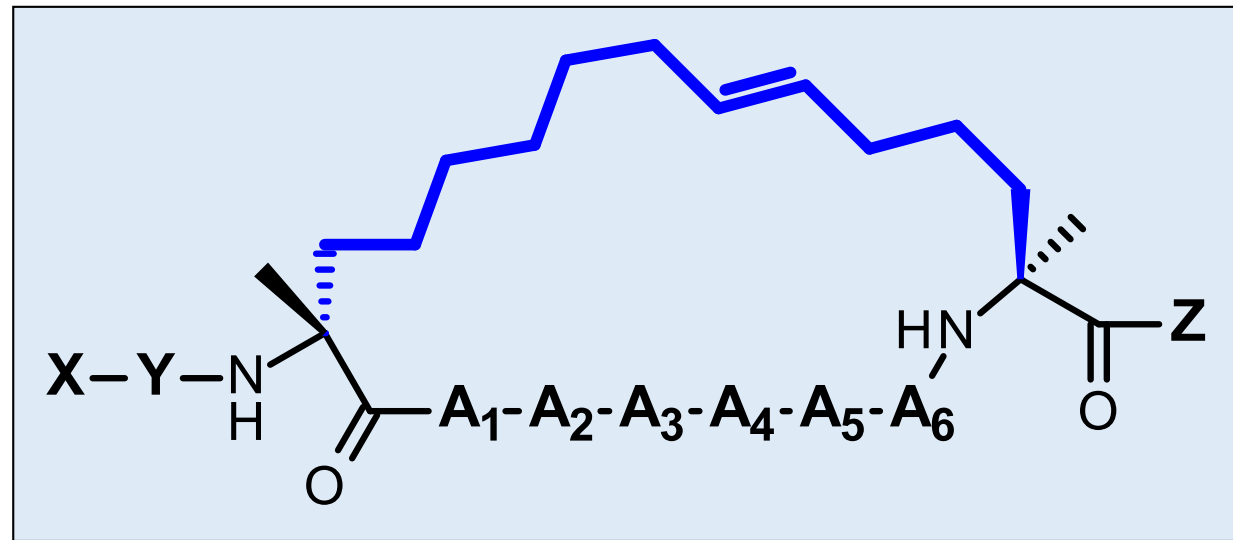


Fig. 特許#記載のMarkush構造

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/>

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 ₅₀ (nM)
Peptide A	44.4 ± 6.5
Stapled peptide A	16.1 ± 3.9

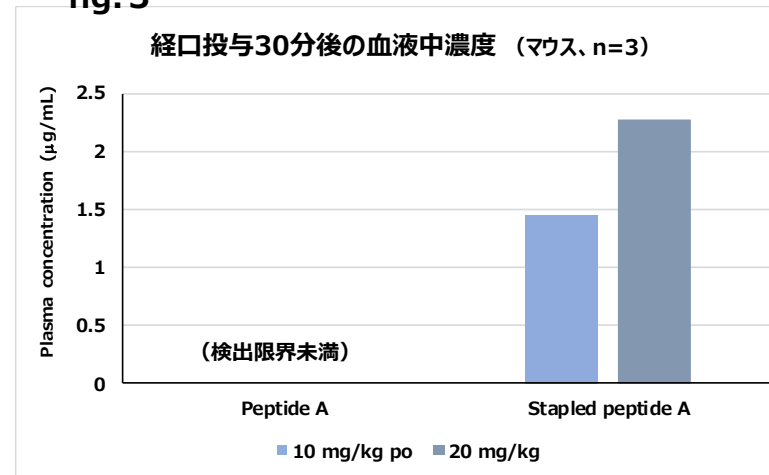
#HIV-1 HXBc2(V38E/N42S)

fig.2

10 mg/kg iv	C _{max} (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。**

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 α -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¹⁾。

Non-Stapled B-Chain peptide

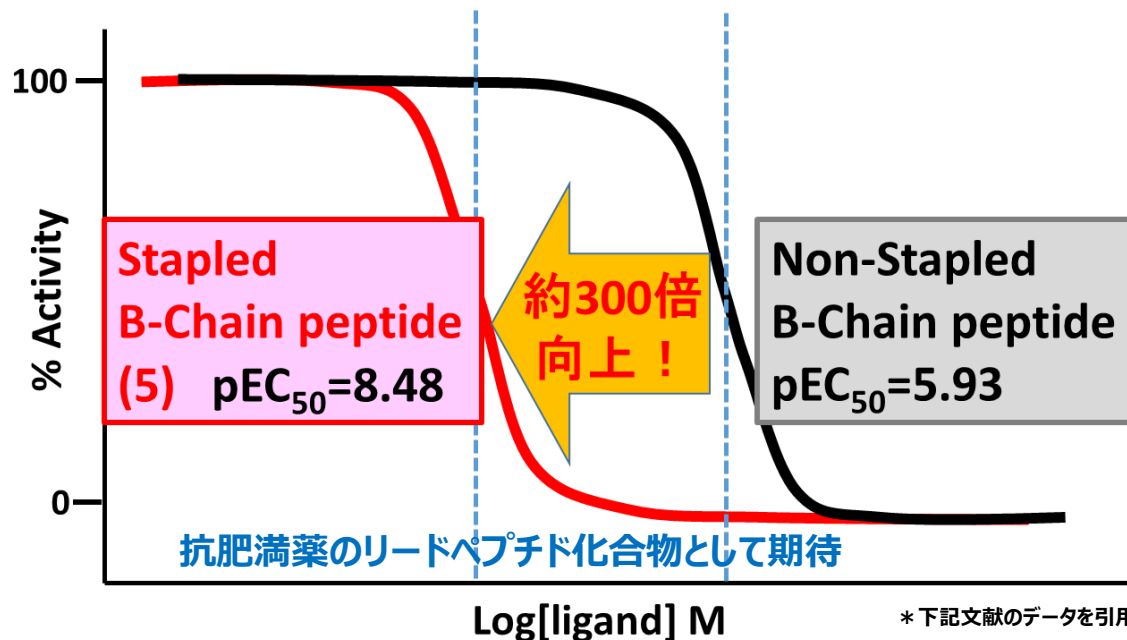


Stapled B-Chain peptide (5)



(S5: (S)-2-(4-pentenyl)

alanine)



* 下記文献のデータを引用して作図