

## エーザイとハーバード大学との共同研究より創出されたハリコンドリン全合成由来の化合物 新規抗がん剤 E7130 の全合成および非臨床試験結果が Scientific Reports に掲載

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫、以下 エーザイ)は、このたび、エーザイとハーバード大学の岸義人教授らを中心とする共同研究グループが創出したハリコンドリン全合成由来の化合物である新規抗がん剤 E7130 の全合成および非臨床試験の結果について、科学雑誌 *Nature* 誌の関連誌である *Scientific Reports* に掲載されたことをお知らせします<sup>1</sup>。現在、E7130 について固形がんを対象とした臨床第 I 相試験が日本において進行中です。

1986年に海綿動物のクロイソカイメン (*Halichondria okadai*) から見つかったハリコンドリンは、マウスにおいて高い抗腫瘍活性を示すことが知られていましたが、クロイソカイメン中の含有量が少なく、化学構造が極めて複雑なため、全合成研究による薬剤開発を行うことは極めて困難であると考えられていました。しかし、本共同研究グループは、E7130 について、31 の不斉炭素を厳密に制御し、GMP (good manufacturing practice) に基づいた品質管理体制の下、99.8%以上の純度で 10g 以上を全合成することに成功しました。

また、E7130 は微小管ダイナミクス阻害作用を有するだけでなく、非臨床 in vivo 試験において、腫瘍内の CD31 陽性血管内皮細胞を増加させる作用(血管リモデリング活性)、およびがんの悪性化に関与すると言われているがん微小環境の重要な構成因子の一つである alpha-SMA(smooth muscle actin)陽性がん関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblast:CAF)を抑制する作用(抗 CAF 効果)を併せ持つことが解明されました。

これらユニークな作用により、E7130 が非臨床試験における抗腫瘍効果を示すことを明らかにするとともに、大量合成が課題となる複雑な構造を有する天然物からの創薬においても、全合成が解決策となることを示しました。

ハーバード大学 Department of Chemistry and Chemical Biology の Morris Loeb Professor of Chemistry, Emeritus である岸義人教授は、「1992年時点では、ハリコンドリンのグラムスケールでの合成は到底考えられませんでした。3年前、私たちは E7130 の新規合成法についてエーザイに提案することが出来ました。有機合成は、数年前には不可能であった複雑な分子の合成を可能とするほど発展したのです。その新規合成法を用いることにより、E7130 の大量合成が可能となったことについて大変嬉しく思っています」と述べています。

当社は、がん領域を重点領域の一つと位置づけており、がんの「治癒」に向けた革新的な新薬創出をめざしています。エーザイのエリブリンプラットフォームを構成する開発中の MORAb-202 (エリブリンをペイロードとした抗体薬物複合体) およびエリブリンリポソーム製剤の 2 プロジェクトに E7130 プロジェクトを加えることにより、ハリコンドリンの可能性を最大限に引き出し、がん患者様とご家族、さらには医療従事者の多様なニーズの充足とベネフィット向上に、より一層貢献してまいります。

\* 今後の開発に向け、ハーバード大学は本研究プロジェクトに関する知的財産について、エーザイに独占的にライセンスしています。

以 上

#### 参考資料

#### E7130 について

E7130 は、エーザイとハーバード大学との共同研究により創出された次世代がん微小環境改善薬です。海洋生物クロイソカイメン (*Halichondria okadae*) から抽出された天然物ハリコンドリンの全合成研究から見出された化合物であり、低酸素状態の解除およびがん間質細胞に対する抑制作用など、ユニークながん微小環境改善作用を有することが報告されています。現在、E7130 について、固形がんを対象とした臨床第 I 相試験が日本で進行中です。

<sup>1</sup> Kawano S et al., “A landmark in drug discovery based on complex natural product synthesis” *Scientific Reports* 2019.