



平成 26 年 11 月 5 日
ペプチドリーム株式会社
<http://www.peptidream.com/>
(証券コード：4587 東証マザーズ)

英国 MedImmune/AstraZeneca 社が当社との共同研究開発の成果を ベルリンで行われる「EuroPeptides 2014」で発表します

このたび、ペプチドリーム株式会社（代表取締役社長：窪田規一、本社：東京都目黒区、東証マザーズ）の共同研究開発パートナーである英国メドウイミュン/アストラゼネカ社の首席研究員である Jackson 博士が、上記の学会において “Successful Strategies for Optimising Design and Validation of Macrocyclic and Constrained Peptides” という演題で、当社と共同研究開発中である Kras 阻害剤について講演いたします。

Kras は、最も頻繁に変異が起こるガン遺伝子として知られており、創薬ターゲットとして非常に高い注目を集めているにも関わらず、その創薬自体がほぼ不可能と考えられていた極めて困難な創薬ターゲットの 1 つであります。

Jackson 博士の講演では、当社が創製した特殊環状ペプチドが、Kras の新規結合部位に極めて強い結合力を有し、さらに細胞内においても強い阻害活性を維持することが発表されます。このことは、これまで創薬が極めて困難であるとされている創薬ターゲットに対して、当社の PDPS (Peptide Discovery Platform System) を用いた新規特殊ペプチド創製技術がいかに強力な技術であるかを示すとともに、当社の創製する特殊ペプチドが、これまで治療が困難だった疾患を対象とした創薬ターゲットに対しても、極めて優れた能力を有していることを示しています。

【EuroPeptides 2014 website】

<http://www.informa-ls.com/event/Peptides2014>

【ペプチドリーム株式会社常務取締役リード・パトリック及び COO 舩屋圭一のコメント】

「これまで創薬自体がほぼ不可能とされていた極めて困難な創薬ターゲットの 1 つである Kras を阻害でき、また細胞内においても阻害活性が維持できる特殊環状ペプチドを見出せたことで、当社の PDPS (Peptide Discovery Platform System) の優位性が改めて示されたことを喜ばしく思っております。今後、さらに英国メドウイミュン/アストラゼネカ社との共同研究開発を続け、特殊環状ペプチドの早期の臨床試験入りを目指したいと考えております。」

【ペプチドリーム株式会社について】

ペプチドリーム株式会社は、「日本発、世界初の新薬を創出し社会に貢献したい」という現社長窪田と現社外取締役菅（東京大学大学院教授）の共通の夢から、平成18年7月に設立されました。独自の創薬探索システム PDPS (Peptide Discovery Platform System) を用いて、極めて広範囲にわたる特殊ペプチドを多数（数兆種類）合成し、高速な評価を可能にすることで、創薬において重要なヒット化合物の創製、リード化合物の選択、並びにファマコフォアの理解を極めて簡便に、かつ、効率的に行えるようにしました。ペプチドリーム株式会社は、特殊ペプチドを用いた創薬企業の世界的なリーダーとして世界中の病気で苦しんでいる人々に画期的新薬を提供することを使命として、研究開発に取り組んでおります。

【本リリースに関するお問い合わせ先】

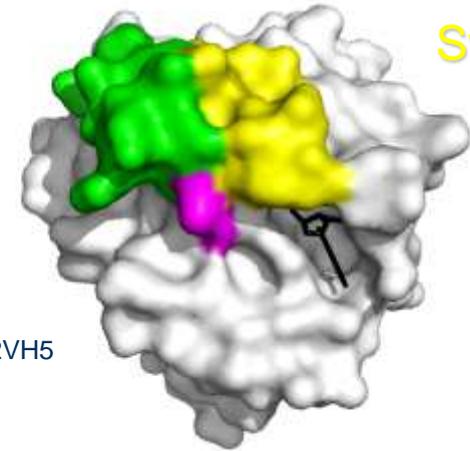
ペプチドリーム株式会社 経営管理部 関根
TEL : 03-3485-7707

Derivation of Cyclic Peptides Targeting Ras using PD (Ribosome) Display

K-Rras G12V_GTP

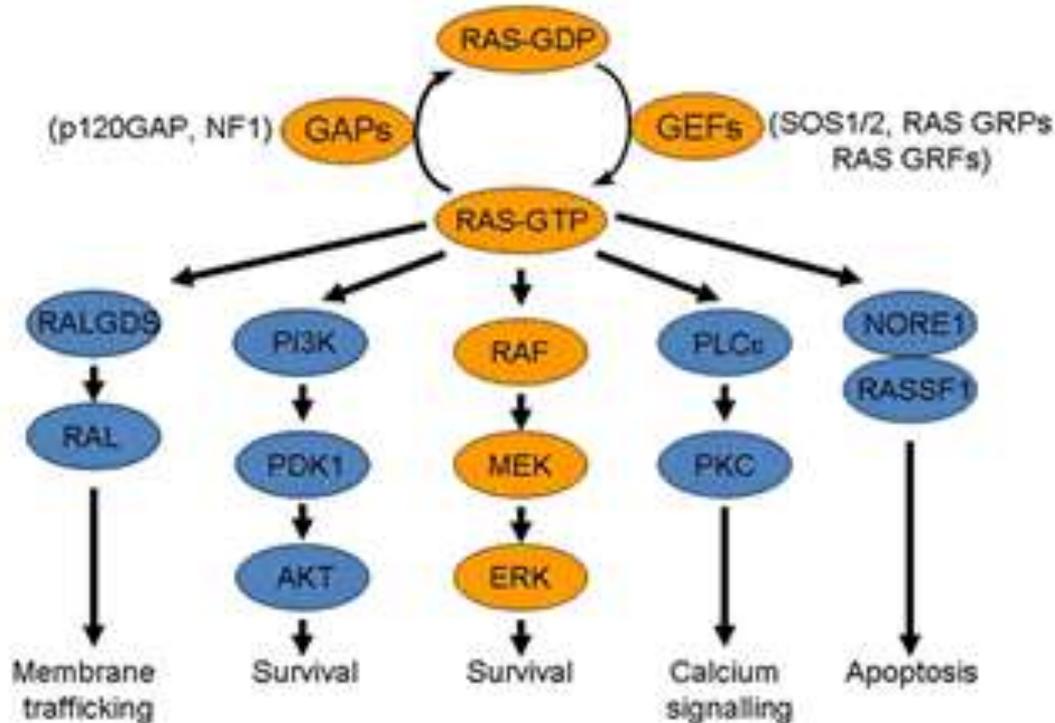
Switch 2

Switch 1



2VH5

RAS pathway



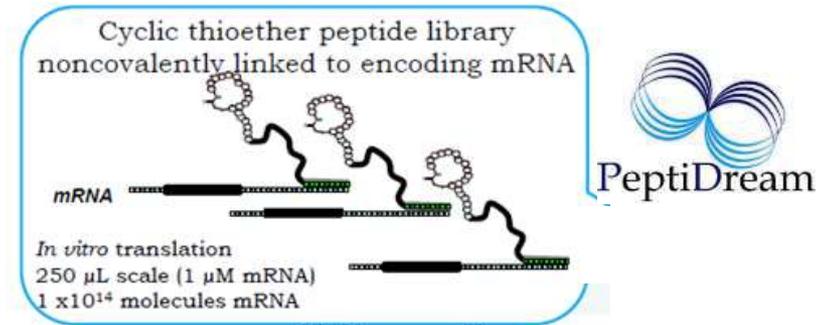
Aim

To isolate cyclic peptides blocking Ras function at:
Switch 1 Ras/Raf
Or
Switch 2 Nucleotide Exchange

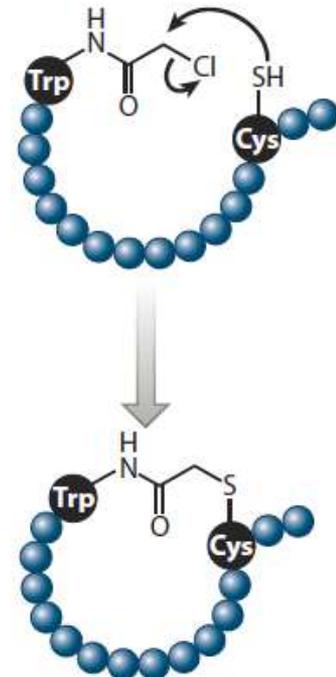
Cyclic Peptides from PD Display

Re-assigned
Genetic Code

	U	C	A	G	
U	MePhe	Ser	Tyr	ClTrp	U C A G
C	Leu	MeTyr	His	Arg	U C A G
A	MeGly ClAcX Cys	MeNle	Asn	Ser	U C A G
G	Val	MeAla	Asp	Gly	U C A G

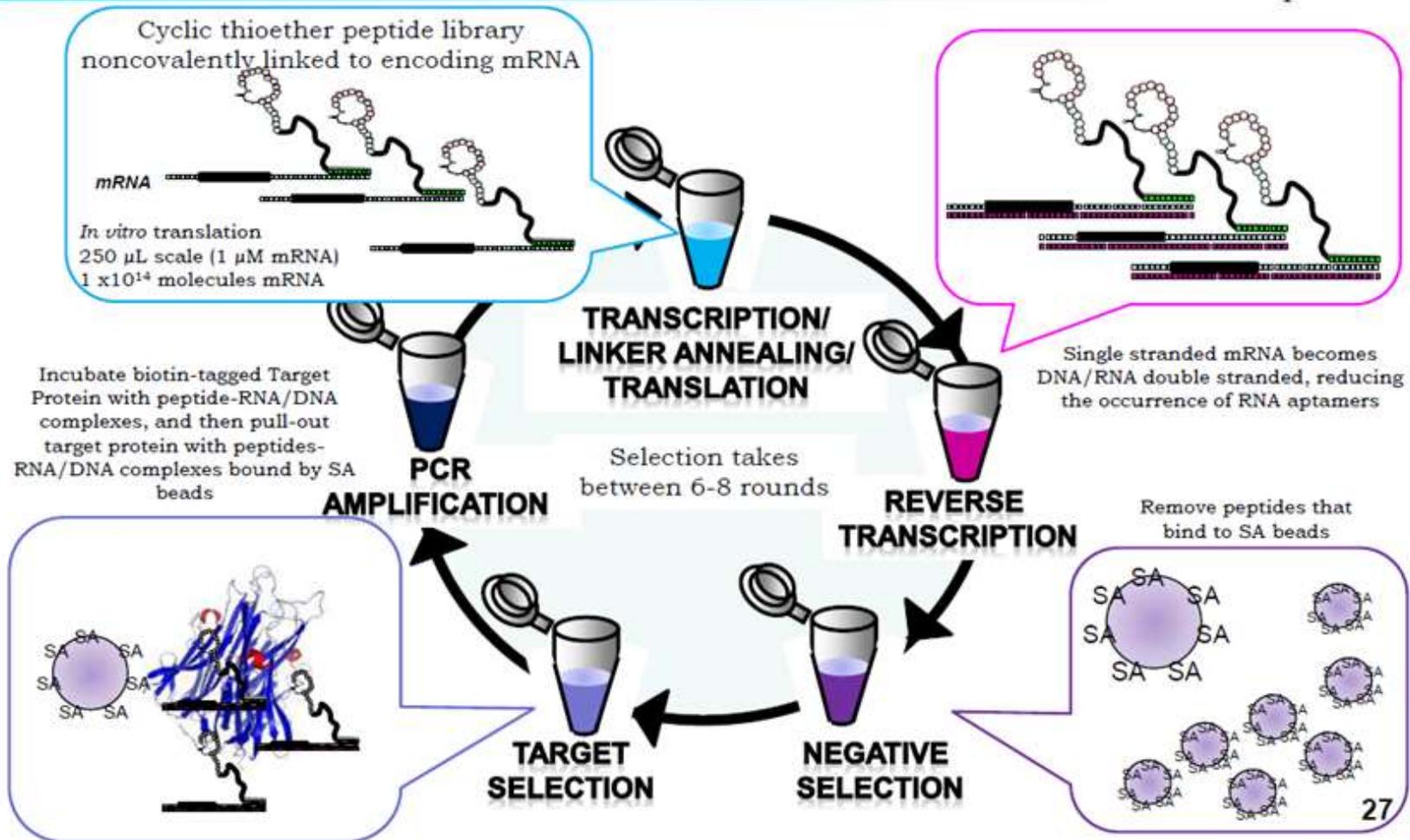


- ◆ Incorporation of essentially any non-canonical amino acid
- ◆ Acylation of tRNA, catalysed by a ribozyme
- ◆ N-terminal substitution with chloroacetyl amino acids to give thioether cyclised peptides by reaction with cysteine
- ◆ N-methyl amino acids can be included to reduce hydrogen bond donors

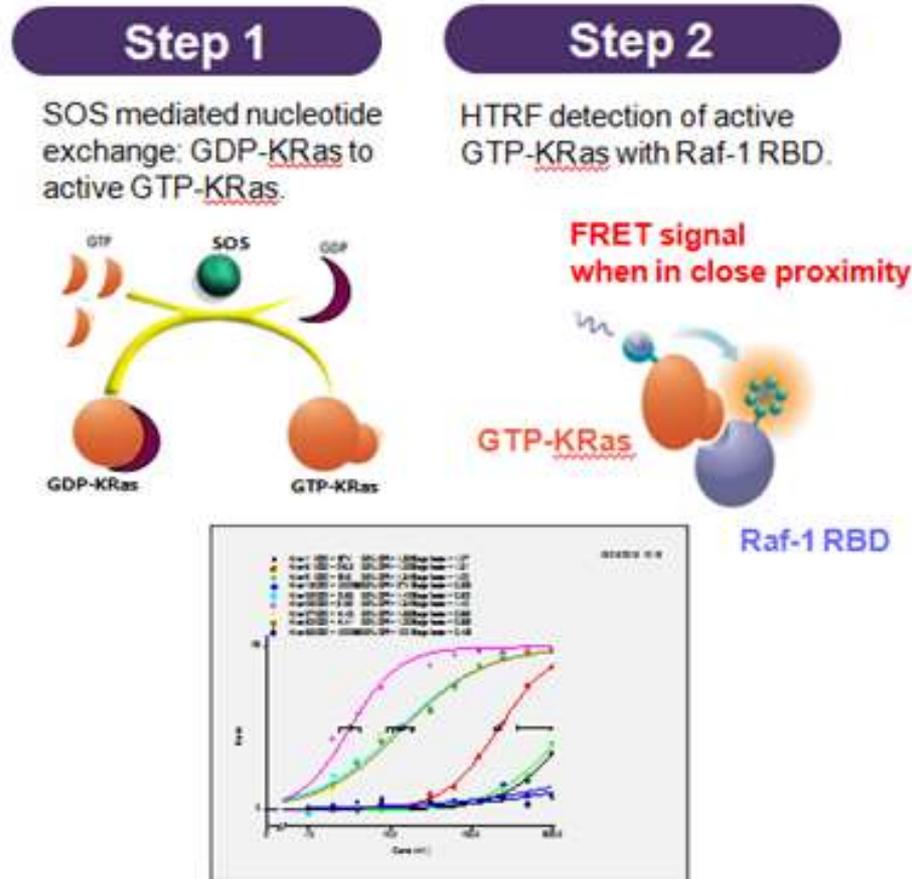


PD DISPLAY

BASIC METHODOLOGY



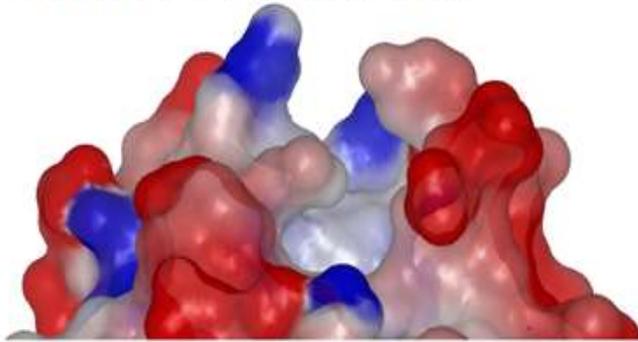
Identification of Inhibitory Peptides for K-Ras



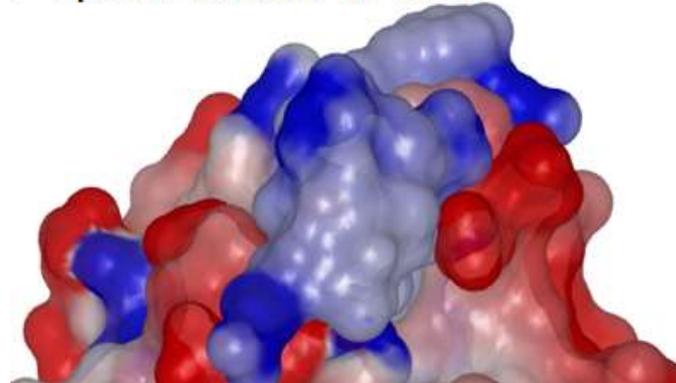
- ◆ Peptides identified with IC50 3nM direct from library
- ◆ Next steps:
 - Define inhibition of Ras/Raf interaction or nucleotide exchange
 - Proceed to cell-based functional assays

Optimisation of Cyclic Peptide based on X-Ray Crystal Structures

Cleft on RAS surface



Peptide bound in cleft



- ◆ First reported cyclic peptide direct binders to Ras
- ◆ Novel binding sites
- ◆ Optimisation for biochemical activity and cell potency
- ◆ Optimise by display/design – truncation, minimisation of hydrogen bond donors (N-methyl amino acids) and charge