

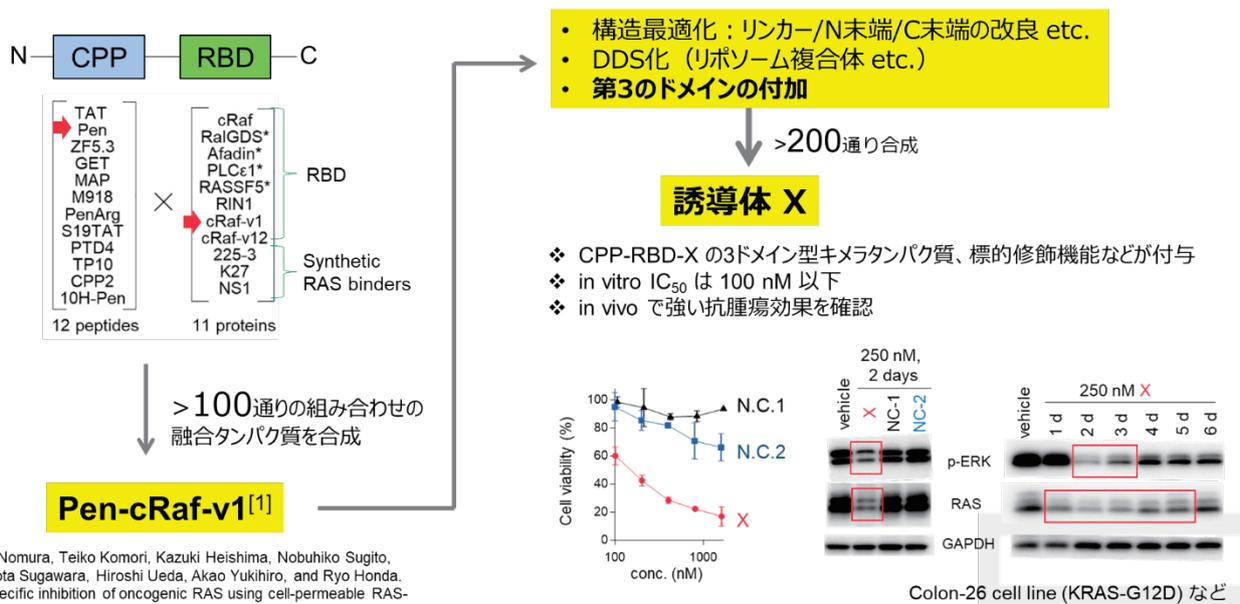
112 KRASを標的とする細胞膜透過性タンパク質の開発 本田 諒

【目的】 KRAS は約 30%のがんで活性型に変異しているため、KRAS を標的とする分子標的薬は革新的な抗がん剤となることが期待されている。2021 年には G12C 変異型 KRAS を阻害する sotorasib が FDA で認可され大きな注目を集めたが、非 G12C 変異型の KRAS にはいまだ有効な阻害剤はないのが現状である。本研究ではキメラ型の細胞膜透過性タンパク質に着目することで、非 G12C 変異型 KRAS 阻害剤が開発できないかを検討した。具体的には、複数のタンパク質のドメインの組み合わせを検討し、できたキメラタンパク質の細胞内へのデリバリー方法を検討することで、新規 KRAS 阻害剤の開発を試みた。

【方法】 これまでの著者らの研究において、RAS 結合ドメイン (RAS-binding domain : RBD) と細胞膜透過性ペプチド (Cell-permeable peptide : CPP) が融合した新規 KRAS 阻害剤 Pen-cRaf-v1 を見出している。本研究では Pen-cRaf-v1 をリードとし、構造最適化、Drug Delivery system (DDS) 化、第 3 のドメインの付加の 3 系統での合成展開を試みた。200 個以上の候補タンパク質を遺伝子組換え大腸菌を用いて合成し、細胞モデルでスクリーニングを実施し、活性を示した誘導体は syngeneic mouse model で評価した。

【結果】 合成展開の結果得られた誘導体 X は、細胞モデルでは IC₅₀ が 100 nM 以下で、RAS シグナル依存的な細胞死を誘導した。リードとなる Pen-cRaf-v1 と比較すると活性は 100 倍近く向上した。マウスモデルでも活性が認められ、投与期間中は腫瘍の成長を完全に抑制した。副作用に関しては、体重減少は認められなかったが、1~2 週間の連日投与直後にショック様の症状が認められた。マウスモデルにおいて分子生物学的な効果としては RAS の修飾と RAS シグナル経路の抑制が認められたが、組織形態学的には炎症性サイトカインの関与を想起させる急速な出血性壊死の発現が認められた。

新規 RAS 阻害剤 Pen-cRaf-v1 と誘導体 X の開発過程



[1] Nomura, Teiko Komori, Kazuki Heishima, Nobuhiko Sugito, Ryota Sugawara, Hiroshi Ueda, Akao Yukihiko, and Ryo Honda. "Specific inhibition of oncogenic RAS using cell-permeable RAS-binding domains." *Cell Chemical Biology* 28, no. 11 (2021): 1581-1589.