



DNW-14007 の概要

課題番号 : DNW-14007

課題名 : Ras/Raf シグナル伝達を阻害する新規抗がん剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

島 扶美 (国立大学法人神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科)

課題番号 DNW-14007 では、Ras/Raf を標的として、新たながん治療薬の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

Raf の新規ポケットに結合する化合物は、Raf のキナーゼ活性の阻害に依らずに Ras-Raf シグナル伝達を阻害し、Ras、Raf いずれの活性化変異がん細胞に対しても増殖抑制効果を示すことにより、新たな抗がん剤となりうる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

既存抗がん剤や分子標的薬 (B-Raf 阻害剤、Mek 阻害剤など) が十分奏功しない難治性がんに対して、Ras-Raf シグナル阻害により、単独または既存療法との併用により抗腫瘍効果を示す分子標的薬 (低分子化合物)

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

1) PI らがこれまでに取得した Ras 阻害剤とは全く異なる母核構造を有する化合物 X は、ATP 拮抗的 Raf kinase 阻害活性を示さないにも関わらず、Ras 活性化変異株及び Raf 活性化変異株に対して、*in vitro* 増殖阻害活性を示した。

また、以下のことを創薬ブースター支援により明らかにした。

2) 化合物 X の作用標的について NMR などにより結合解析を行った結果、標的タンパク質は Raf で、化合物 X は Raf の酵素触媒部位以外の領域に結合することを確認した。

3) 化合物 X は、Raf の下流シグナル伝達を Ras 依存性に阻害することを生化学・細胞学試験により証明した。

4) Raf のアイソフォーム cRaf1 のアミノ酸置換変異体を用いた解析により、化合物 X の結合領域を明らかにした。

- 5) 化合物 X のがん細胞パネル試験を実施し、化合物 X は MEK 阻害剤 Trametinib とは異なる細胞感受性を示し、感受性に関連する蛋白質変異も異なる事を明らかにした。
- 6) 化合物 X から構造展開した誘導体についても上記と同じ成績を得ている。誘導体のうちいくつかは変異型 Ras を発現する白血病細胞株に対して、*in vivo* で抗腫瘍効果を示した。

- 創薬に向けたアプローチ：

- 1) Raf の新規ポケットに結合する化合物 X のインシリコ類縁体探索で選抜した化合物について、複数のヒット化合物を同定することができた。NMR による結合解析の結果、Raf への領域特異的な結合が確認された。
- 2) 組み換え細胞株を用いた東京大学創薬機構保有化合物ライブラリーのスクリーニングで得られた初期ヒット化合物について、Ras/Raf/MAPK のシグナル伝達の抑制により細胞増殖を抑制する新規ヒット化合物の同定に成功した。
- 3) cRaf1 の新規薬剤結合ポケットの立体構造をターゲットにしたドッキングスクリーニングにより選抜した化合物から初期ヒット化合物が得られ、出発化合物 X と同等もしくはそれ以上の強い *in vitro* 活性を示す化合物が複数含まれることが確認された。
- 4) 化合物 X と Raf との複合体の結晶化と X 線結晶構造解析並びに NMR による構造解析を実施中、得られた情報に基づきインシリコスクリーニングを実施する。
- 5) ヒット化合物のプロファイリングによる絞り込みを行い、リード化合物の取得に向けて誘導体合成を行う。

- 知財対応：

出願済みの特許はない。

- 最終目標：

リード候補化合物またはリード化合物の取得。

有望化合物を用いた POC *in animal* の取得など、創薬コンセプトの証明。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。