



DNW-16001 の概要

課題番号 : DNW-16001

課題名 : Ras 活性化を阻害する新規抗がん剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

松田 道行 (国立大学法人京都大学大学院生命科学研究科)

課題番号 DNW-16001 では、Ras 活性化因子 X と Ras の細胞内相互作用を標的として、新たな抗がん剤の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

チロシンリン酸化型受容体 (TKR) の変異あるいは過剰発現により、TKR-Ras-MAP キナーゼ系の恒常的活性化を伴う悪性腫瘍を対象とし、Ras 活性化因子 X と Ras の相互作用を阻害することにより、Ras の活性化を抑制する分子標的薬の創出を目指す。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

TKR の恒常的活性化を有するがんや活性化変異 Ras を有するがんに対し、Ras の恒常的活性化を抑制することにより、抗腫瘍効果を示す経口投与可能な低分子医薬品。

- 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) 最近、Ras 活性化因子 X と Ras の相互作用に関する新しい結合ポケットおよびそのポケットに作用する低分子化合物が同定され、X と Ras の結合阻害が、新しい Ras 阻害剤の開発につながることを期待されている。例えば X の部分構造を模倣するペプチドは *in vitro* の実験で、X と Ras の結合を阻害し、Ras の活性化を低下させることが報告されている。しかし、いずれも実用化には至っていない。
- 2) PI は、この相互作用を検出可能な、高い感度の新規バイオセンサーを用いたアッセイ系を構築した。

- 創薬に向けたアプローチ：

- 1) PI は Ras 活性を生きた細胞、生きた組織で検討することができるフェルスター共鳴エネルギー移動/蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) に基づくバイオセンサーを開発し、Ras 活性を測定する方法を構築していた。本課題ではこの FRET バイオセンサーを Ras 活性化因子阻害剤のハイスループットスクリーニング (HTS) 用に改良し assay 法を最適化した。
- 2) 二次スクリーニング法として、まず、薬剤誘導性に Ras 活性化因子を活性化する系を構築し、薬剤投与後 Ras が顕著に活性化されることを確認した。さらに、この系を安定に発現する細胞株を樹立した。
- 3) さらに、FRET によらない Ras 活性化検出系として、Ras 依存性に Ras 標的分子が膜画分に移動することを指標とする方法を構築し、安定発現細胞のクローニングを行った。このアッセイ系は FRET に依存していないため、蛍光を発する化合物も含めてヒット化合物の検証に用いることができる。
- 4) 国立研究開発法人理化学研究所にて HTS を実施している。

- 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

ツール化合物および有望化合物を用いた腫瘍細胞の増殖抑制作用や 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。