

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「転写機能をターゲットとした創薬」(RAS コドン 12 変異を標的とした分子標的アルキル化剤)

2. 研究開発代表者： 永瀬浩喜 (千葉県がんセンター研究所)

3. 研究開発の成果

最初に、本課題推進に尽力をいただいた次世代がんプロジェクト野田哲生プロジェクトリーダー、清木元治グループリーダー、中山敬一チームリーダーおよび事務局と AMED 関係者の公私にわたるご指導ご支援に深謝する。本プロジェクトは、平成 26 年度後半からの一年半の間の支援期間において、千葉県がんセンター研究所と京都大学の共同研究で開発された KRAS コドン 12 の G12D/V の変異ゲノム配列を認識しアルキル化することで恒常的活性化状態の KRAS の転写を抑制し、さらにゲノムアルキル化による DNA 損傷を誘導することでがん細胞に特異的に細胞死を誘導する化合物を臨床応用に向けて導出することを目的に研究を進めた。

本研究開発では、KRAS がん遺伝子の恒常的活性化変異 G12V および G12D を標的とした化合物 KR12 において、ピコモルから抗腫瘍性が認められ、ナノモルの低濃度で KRAS 変異がん細胞株の IC50 が確認された。がん細胞の老化、細胞死を誘導し、ヒト大腸がん移植マウスモデルにおいても、変異を持つ腫瘍移植マウスへの尾静脈 0.3 mg/kg 単回投与で腫瘍は中心壊死から潰瘍を形成し縮小、腫瘍は硬結となりマウスは健康な状態で 1 年の観察期間中生存、腫瘍増大も認めなかった。以上の非臨床での POC を得、さらにより最適なリード化合物を得るため KR12 α と KR12 β の合成を試みた。ヘアピン型 PIP 構造の γ ターン部分に修飾基を入れ DNA 結合能を向上させることを視野に入れた合成技術の開発に成功し KR12 α の合成を行ったが、カチオン等の挿入により DNA 結合能を向上させると肝障害の副作用が増強することが確認され、より結合能を抑えて合成した KR12 α においてもマウスでの摂食抑制等の副作用が認められた。このため副作用が少なく抗がん効果が良好に得られた KR12 そのものをリードとして決定した。抗がん剤としてこのリード化合物の開発のため、安全性試験および薬物動態試験を外部施設に委託して行った。その結果、薬効 10 倍量での単回投与時の副作用は ICR マウスで認められず、血液生化学検査、肝機能、腎機能、解剖組織病理所見、行動異常検査 (改変 SIRPA テスト) での異常は認められず、100 mg/kg までの高濃度の投与試験でも致死量を得ることは出来なかった。快復性の肝細胞壊死が薬効 100 倍の 30 mg/kg で見られ、これを最大耐容量とした。また KR12 は静注後約 15 分で血中濃度のピークを示し、2 時間でほぼ血中より消失し、尿中、胆汁中への排泄を示唆する所見が得られた。また Cu⁶⁴ を核種としてラディオアイソトープラベルした KR12 サイクロラムの解析では、KR12 そのものの動態を反映するデータではないと考えられたが、腫瘍への集積を示す所見が示され、副作用が少なく安全性の高い抗がん分子標的アルキル化剤としての開発の可能性が確認された。

これらの研究成果をもとに臨床試験を開始する事を最終目的として企業への導出および臨床試験に必要な KR12 の合成方法の確立に漸次注力し、研究を推進している。