

要旨

3次元培養法により、正常部と癌部を同じ遺伝子背景下で比較するモデルを確立し、これを利用したスクリーニング法を確立した。その結果、正常モデルには影響なく、癌モデルにのみ効果を示し、実際にマウスにおいて低毒性かつ抗腫瘍効果を示す化合物(STAR2)を同定した。この化合物は、変異KRAS陽性の大腸癌や肺がん、膵臓癌に加え、変異KRAS陽性でなくても、ベムラフェニブ耐性変異BRAF陽性メラノーマ、トリプルネガティブ乳がん、ホルモン療法抵抗性前立腺癌等、現在分子標的治療薬のない多くの難治性癌に対して考えられる。(癌領域における最大のアンメットメディカルニーズを充足できる薬剤)

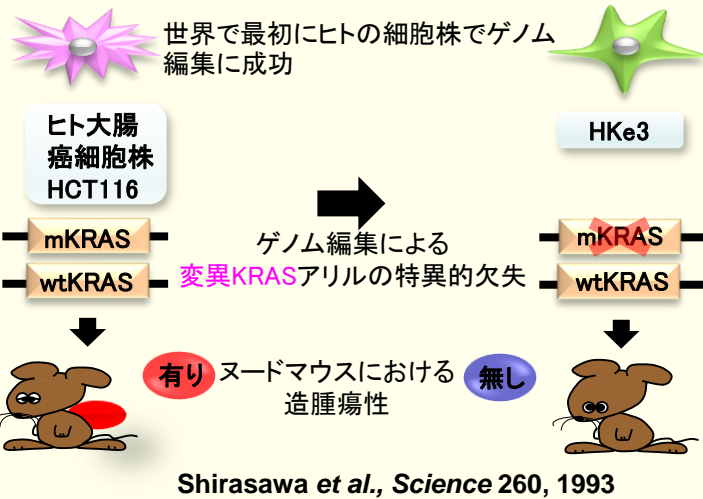
具体的には、EGFR、BRAFなどの変異KRAS関連シグナルに位置する遺伝子の変異を有する癌細胞株、および薬剤耐性株に対しても効果を示した。変異KRAS下流のハブタンパク質2つを標的とすることが判明し、結晶構造解析に基づくさらなる改変物を作製している。

Abstract

We have established the screening system using 3D-culture system and found the low-toxic compounds which are effective for the refractory cancer cells. Now we have developed further effective compounds using the information from the crystal structure.

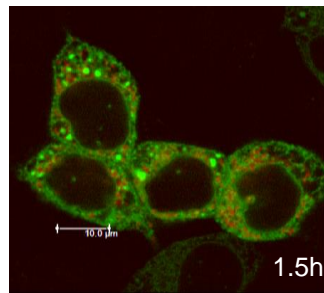
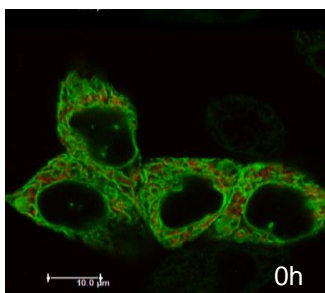
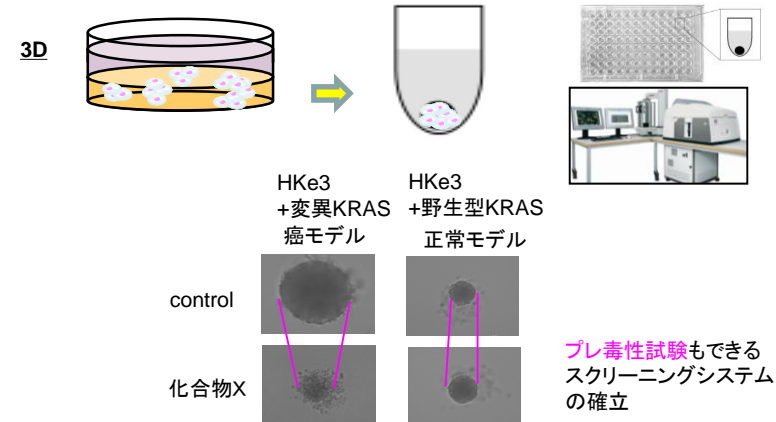
We screened compounds effective for cancer cells with KRAS mutation and found the low-toxic compounds targeting two proteins. Further effective compounds are developed using the information from the crystal structure.

We found the low-toxic compounds which effectively suppress the growth of refractory tumors, including tumors with mutant KRAS. Now we are developing the compounds using the information from crystal structures of two target proteins.



Screening system

より簡便な3次元浮遊培養法を確立し、2種のisogenicな細胞株を用いることで、スクリーニングの段階から、効果および毒性を独自のスコアリングで判定できるスクリーニングシステムを用いた。



癌特異的に細胞内小器官の形態変化を引き起こす。