



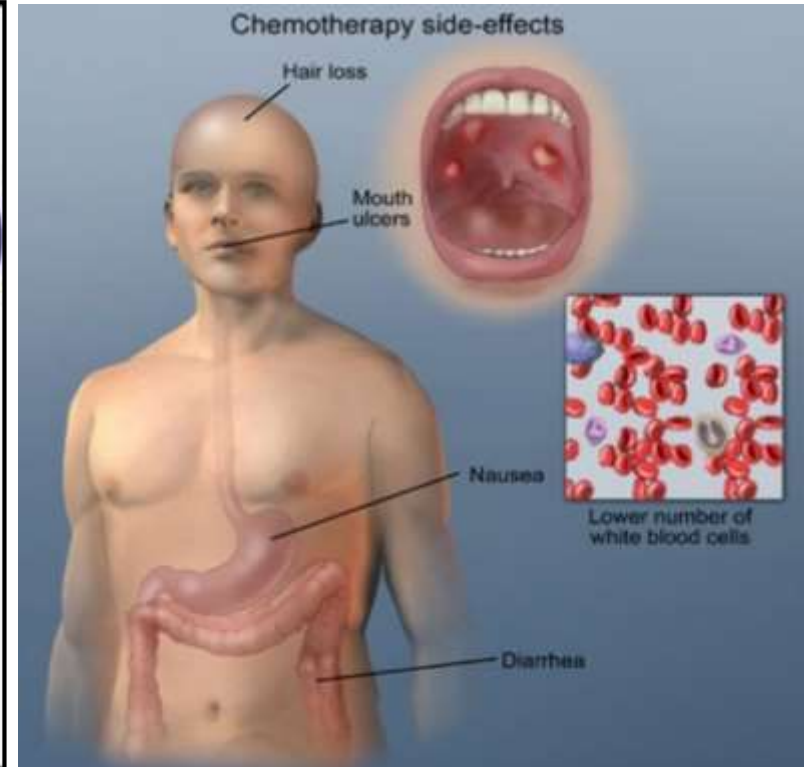
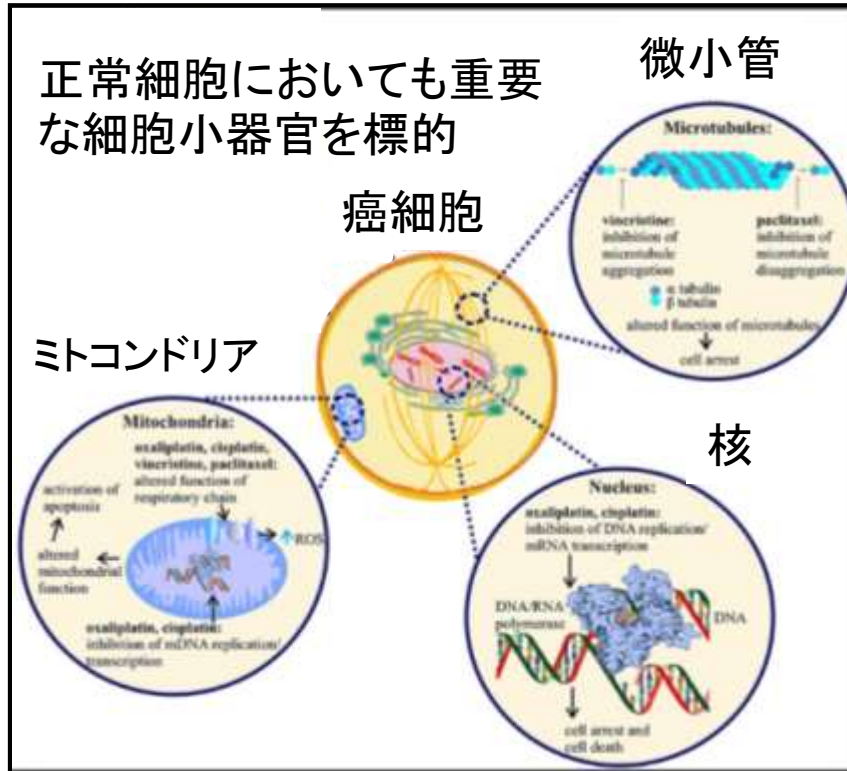
難治性腫瘍に対する副作用のない抗がん剤

The low-toxic compounds which effectively suppress the growth of refractory tumors, including tumors with mutant KRAS.

福岡大学 医学部 細胞生物学
福岡大学先端分子医学研究センター

角田 俊之

既存の抗がん剤の問題点



正常細胞にもダメージ

正常細胞では機能せず、癌のみにおいて機能し、癌の鍵となる変異KRASシグナルを標的とすることで、副作用のない抗癌剤になりうる。

↓

分子標的薬

KRASとは？

癌において最も重要な癌遺伝子
患者数



膵臓癌-KRAS 95%

大腸癌-KRAS 45%

肺癌-KRAS 35%

悪性黒色腫-KRAS 15%

9万

7万

変異KRAS



変異KRAS制御分子



肺癌ではイレッサ等の分子標的薬はKRASに変異がある患者には効果なく保険適用外。

変異KRAS制御分子関連の癌はさらに多い。

世界の現状

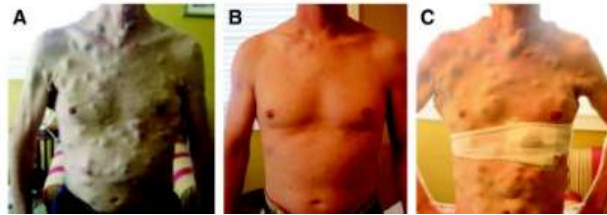
- ★ 30年間変異KRASを直接標的とできる薬の開発に成功していない: Undruggable
- ★ 米国立癌研究所: 2014年～ RAS project, 250億円の予算

1) 直接標的とできる化合物はない

GTP binding pocketが浅い。GTPの親和性が強い。
これまでに臨床レベルで用いられている薬剤はない。

下流分子を標的とすることが大事

2) 下流分子の分子標的薬は耐性化を示す

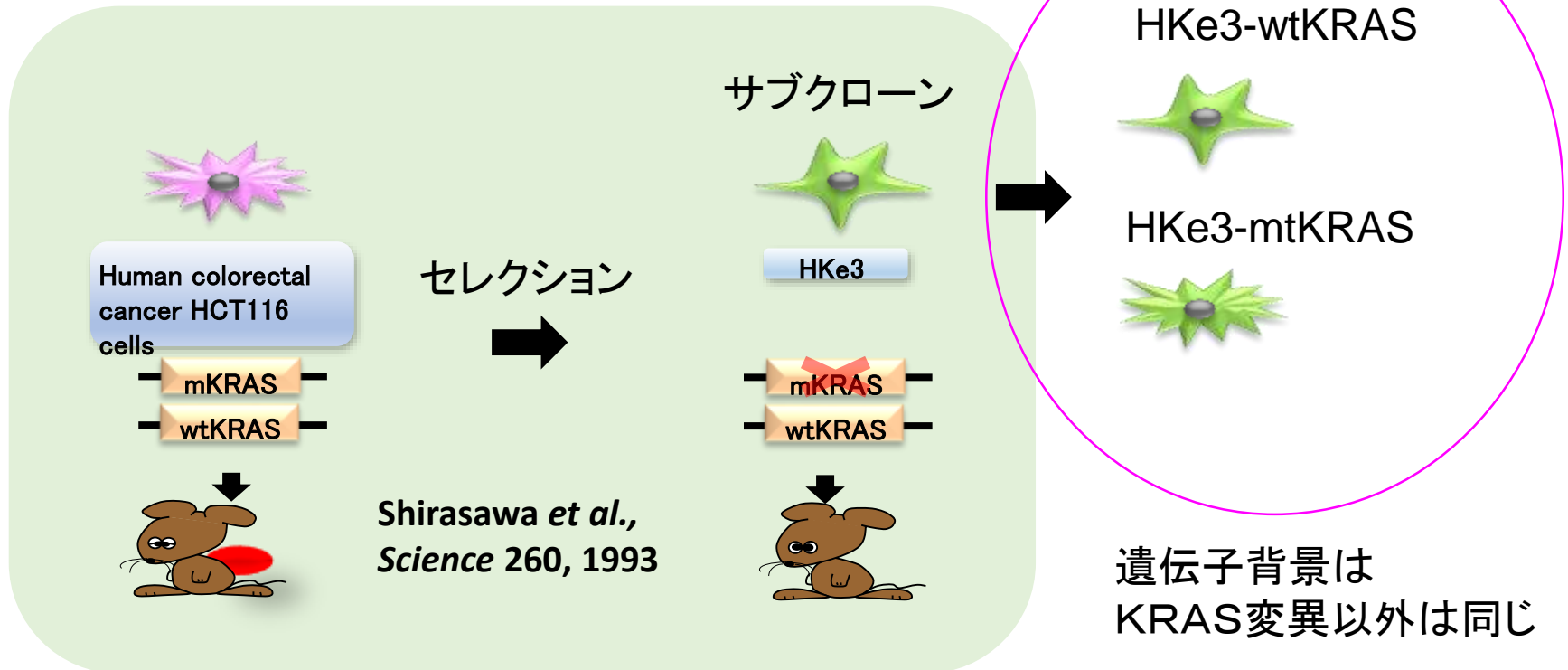


BRAF阻害剤は約6か月で耐性化を示す。
KRASが制御するバイパスシグナルの存在

KRASシグナルのみを抑制する化合物の探索のためには？



他の遺伝子バックグラウンドは均一で、変異KRASのみが異なる細胞株の樹立が必要

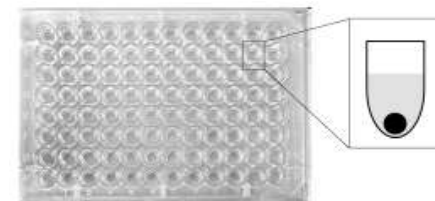
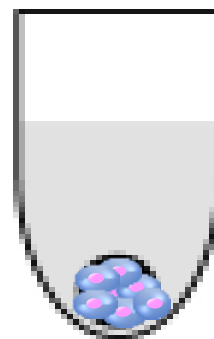
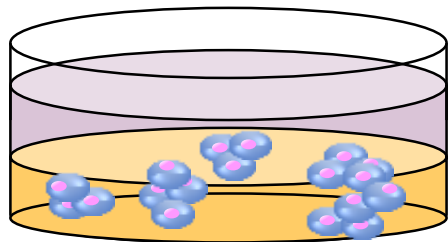


Screening system

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。

自動化による効率化

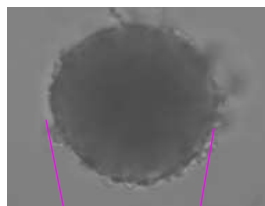
3D



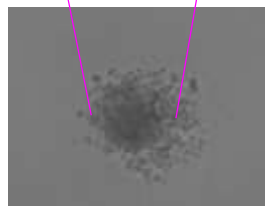
HKe3
+変異KRAS
癌モデル

HKe3
+野生型KRAS
正常モデル

control



化合物X

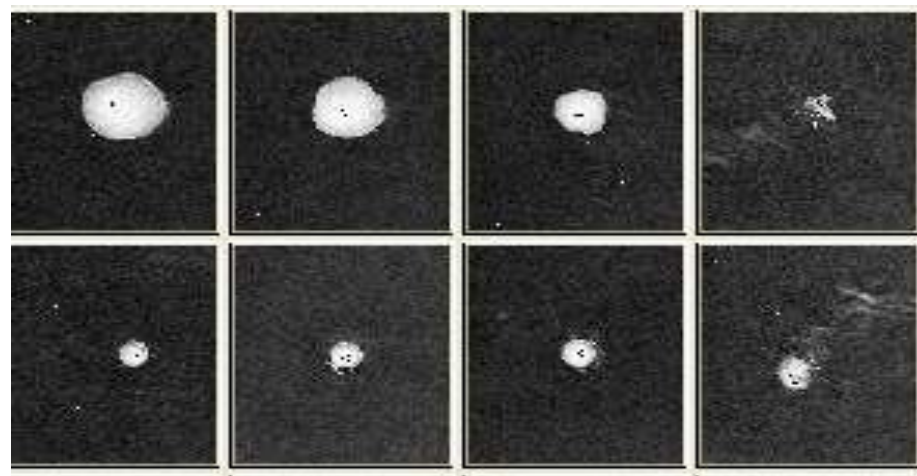


プレ毒性試験もできる
スクリーニングシステム
の確立

3次元浮遊培養Day6

HCT116
(変異型KRAS)
(癌モデル)

HKe3
(野生型KRAS)
(正常モデル)



cont 5 μ M 15 μ M 45 μ M

STAR2濃度



多種類の癌細胞にも効果を示す

3次元浮遊培養Day6

Mutated gene

KRAS

BRAF

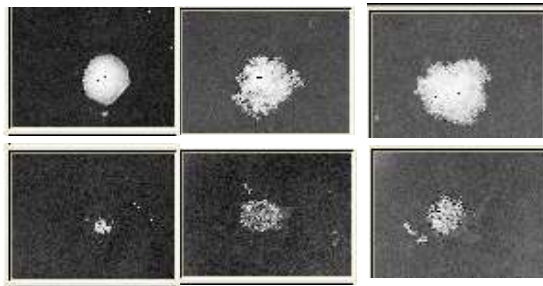
PTEN

CTNNB1

STAR2
濃度

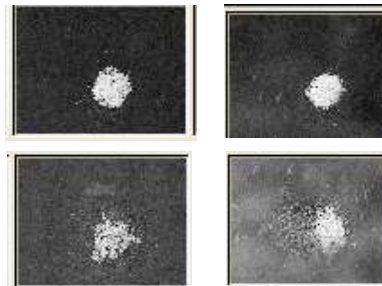
control

45
μM



大腸癌

SK-MEL28 (melanoma) MDA-MB-231 (breast)



メラノーマ

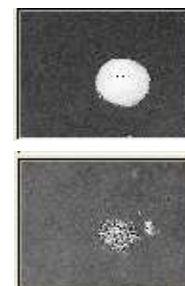
乳癌

LNCaP (prostate)



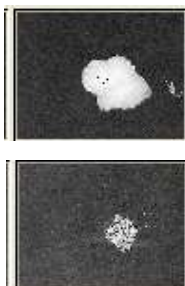
前立腺癌

HeLa (cervix)



子宮頸癌

HepG2 (liver)



肝臓癌

トリプルネガティブ

Estrogen receptor (-)

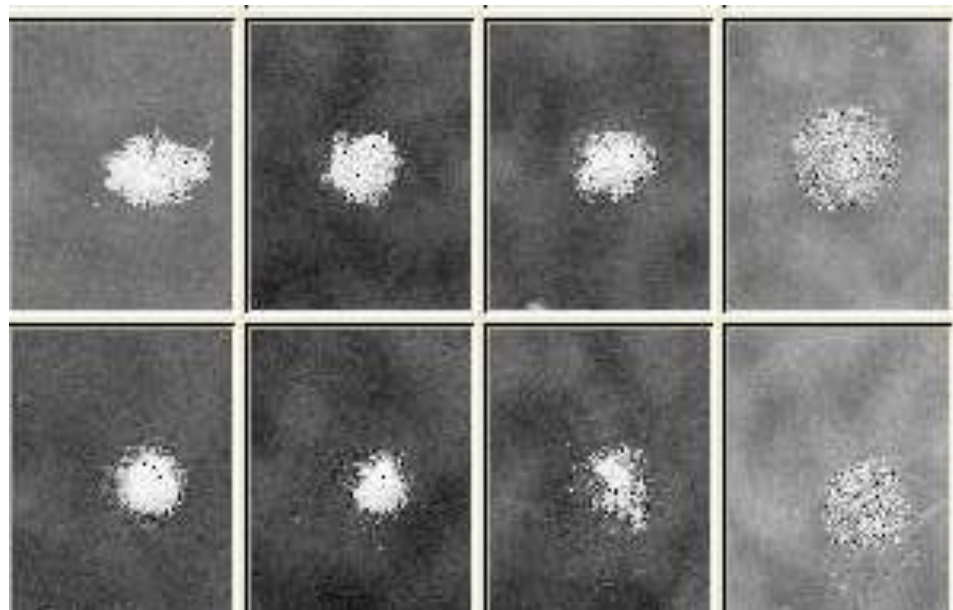
Progesterone receptor (-)

HER2 (-)

既存の分子標的薬は効かない

3次元浮遊培養Day6

親株



control

5 μ M

15 μ M

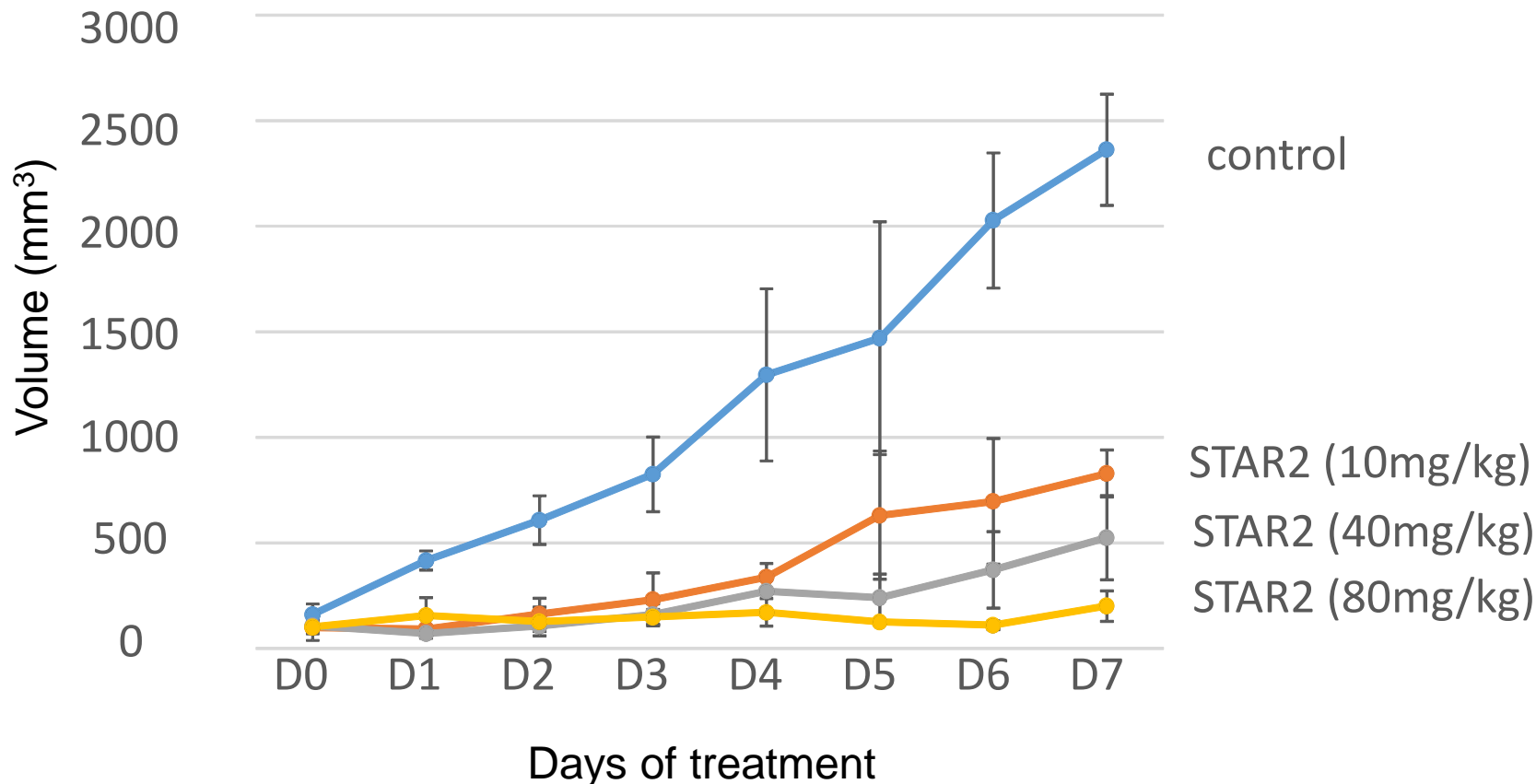
45 μ M

STAR2濃度



In vivo(マウス)においても効果を示す

方法:ヌードマウス皮下にマトリゲルに懸濁した 1.5×10^6 細胞(Hke3-mtKRAS)播種し、腫瘍長径が5mmを超えた時点から、STAR2を腹腔内へ一日一回投与。



結果:GI50(50%増殖阻害濃度)=7.7mg/kg

80mg/kgでも毒性無、溶解度良好

その他、4週間投与でも毒性無
飲水投与でも毒性無

2つの標的の同定に成功



低毒性である上に、
KRASシグナルを間接的に制御し、
薬剤耐性も誘導しない。

標的タンパク質の結晶構造を基に新たな化合物の構造をデザイン

九州大学理学部、薬学部と共同研究

福岡大学 研究推進部 産学官連携センター
担当コーディネーター
芳賀 慶一郎

TEL:092-871-6631(内線2809)

FAX:092-866-2308

E-mail:sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp