

# 癌・老化・肥満に関連する酸化ストレスを抑制する安全な低分子化合物

The low-toxic compounds which suppress the oxidative stress associating with cancer, aging, and obesity.

福岡大学医学部 細胞生物学 角田俊之, 白澤専二  
九州大学薬学部 矢崎亮 大嶋孝志  
九州大学理学部 末永正彦

## 1. 背景 & 概要

KRASは癌の増生において鍵となる分子であるが、直接の阻害剤はない

**KRASとは?** 癌において最も重要な癌遺伝子

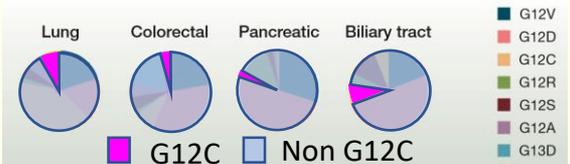
患者数(本邦)

膵臓癌-KRAS	95%	
大腸癌-KRAS	45%	9万人
肺癌-KRAS	35%	7万人
悪性黒色腫-KRAS	15%	



**世界の現状**

★変異KRAS(G12C)の阻害剤(AMG510)が登場し、治験にて良好な成績を収めているが、G12C変異は全KRAS変異の10%であり、変異KRASは依然としてundruggableである。

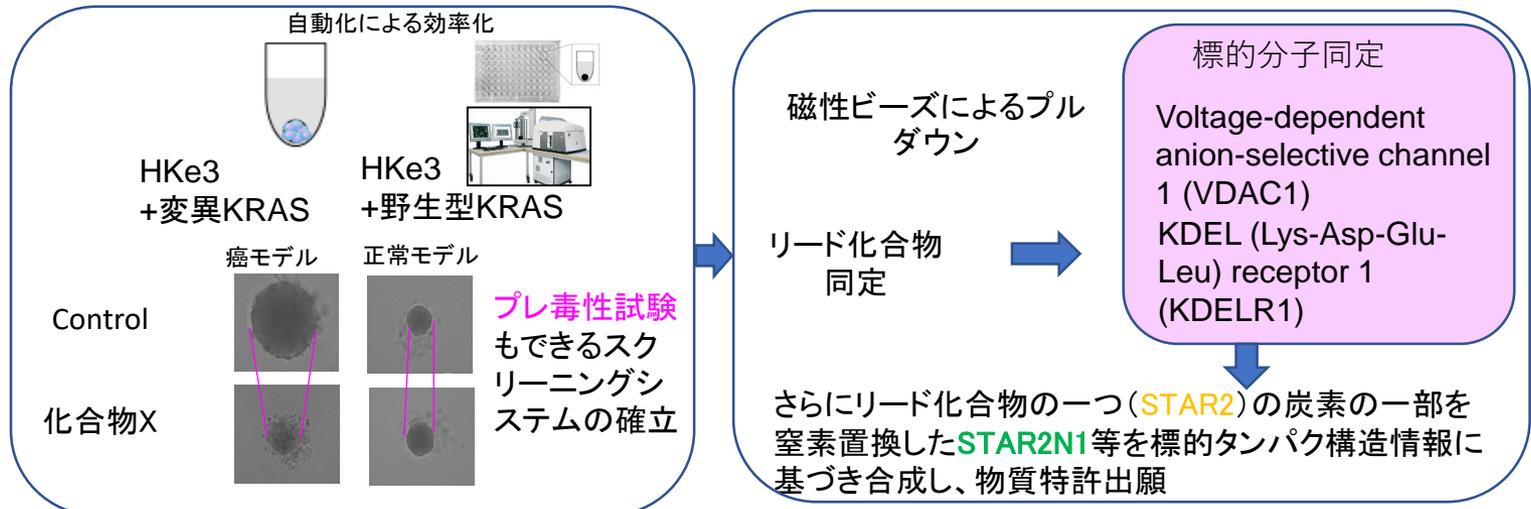


★肺癌ではイレッサ等の分子標的薬はKRASに変異がある患者には効果がなく保険適用外。

★変異KRAS制御分子関連の癌はさらに多い

変異KRASを直接標的とすることは非共有結合性の化合物では難易度が高いと考え

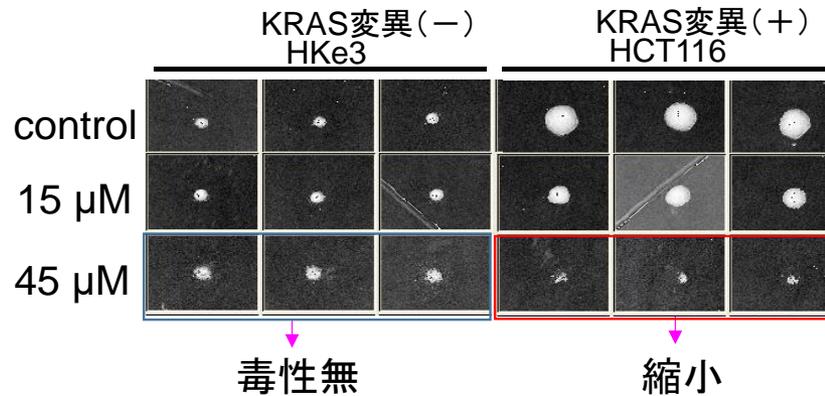
変異KRASの下流の関連シグナルを幅広く抑える化合物を3次元浮遊培養システムにて施行



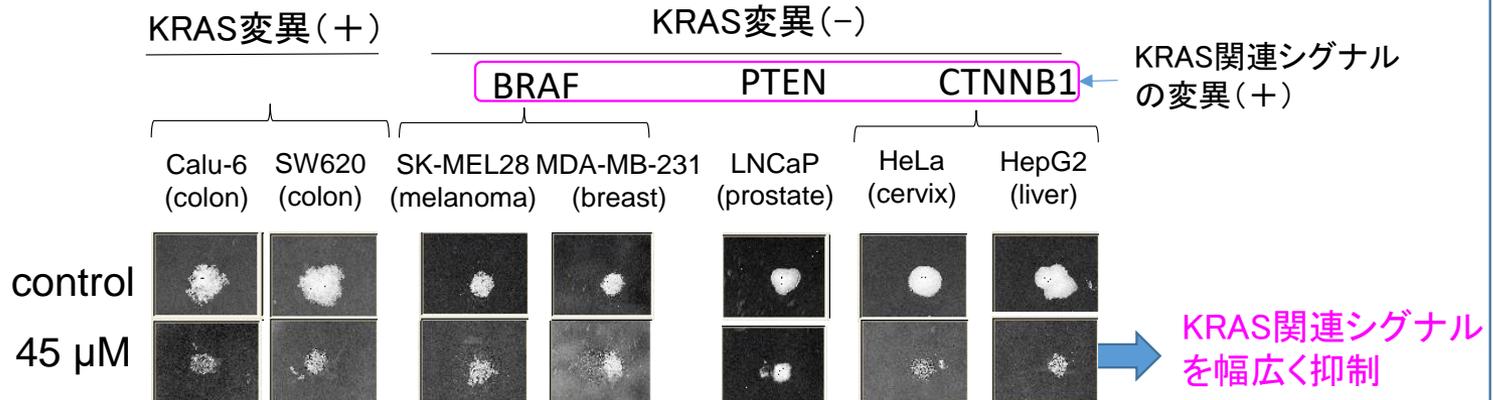
関連動画：<https://www.youtube.com/watch?v=UJutMeHyyI8>

# STAR2のIn vitroでの有効性

方法:3次元浮遊培養(3DFC);Day 0にSTAR2投与、Day6に断面積計測



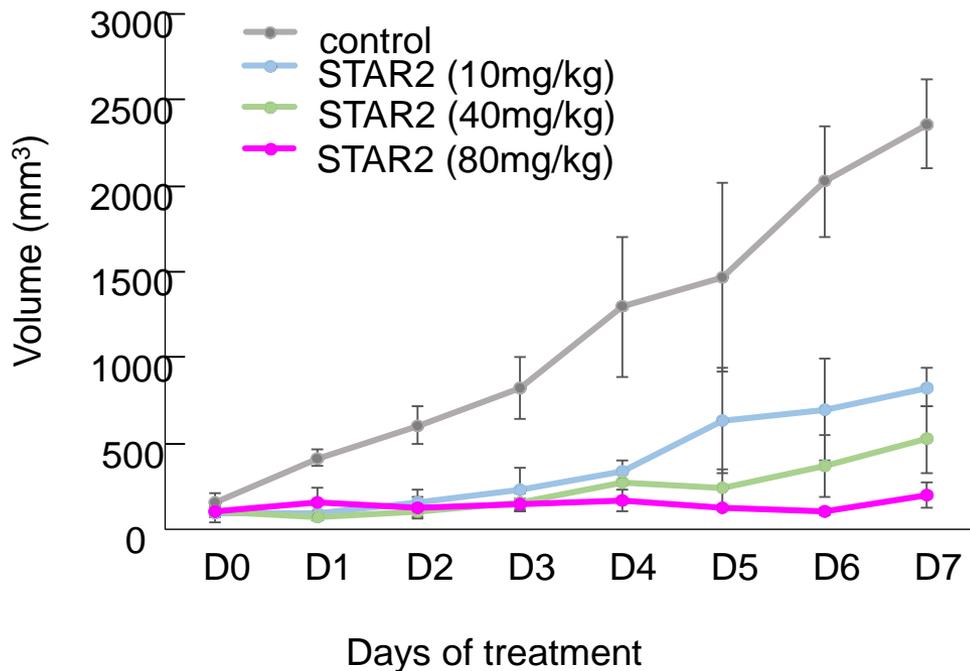
KRAS変異有り無しにかかわらず、  
KRAS関連シグナルが活性化する癌細胞株の増殖を抑制する  
方法:3次元浮遊培養(3DFC);Day 0にSTAR2投与、Day6に断面積計測



## In vivoでの有効性および毒性

マウスにおいても副作用なく抗腫瘍効果示す

方法:ヌードマウス皮下にマトリゲルに懸濁した $1.5 \times 10^6$ 細胞播種し、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) = 7.7 mg/kg

•80 mg/kgでも毒性無

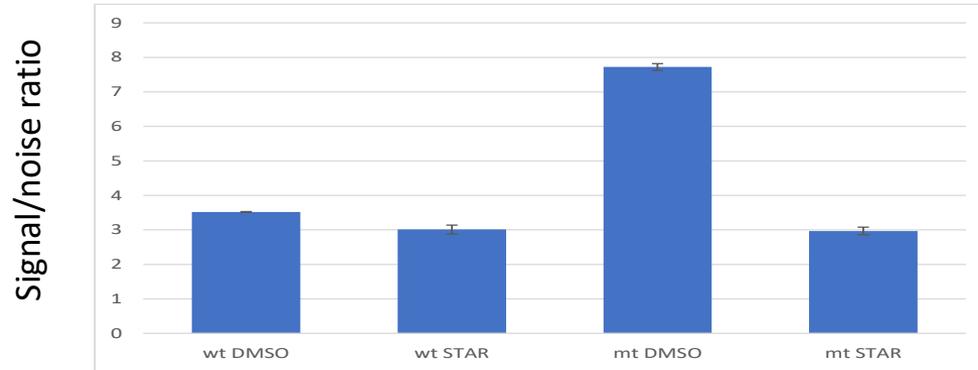
•4週間投与でも毒性無

\* Gefitinib(イレッサ)のGI50 = 12.5 mg/kg (> 7.7 mg/kg) (CancerResearch, 62, 5749-54,2002)  
AMG 510は100mg/kg投与により腫瘍が一旦縮減するが再増殖する。

## STAR 2 の細胞への効果

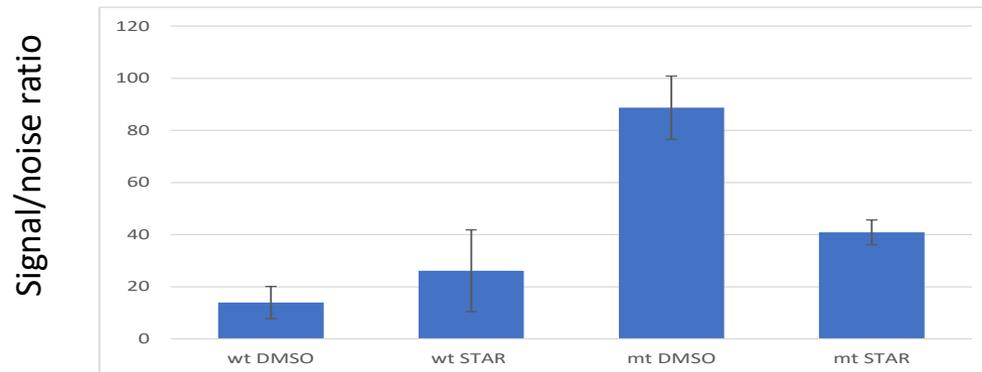
STAR2は浮遊培養にて細胞のROSを抑制する。

HKe3-wtKRAS or HKe3-mtKRAS in 3DF culture at Day6 with STAR2 (30 $\mu$ M)  
ROS Assay Kit -Highly Sensitive DCFH-DA-使用



STAR2は浮遊培養にて細胞の糖の取り込みを抑制する。

HKe3-wtKRAS or HKe3-mtKRAS in 3DF culture at Day6 with STAR2 (30 $\mu$ M)  
Glucose Uptake Assay Kit -Green使用



# STAR2の分子標的について

## Mass spectrometry (MS)解析の結果

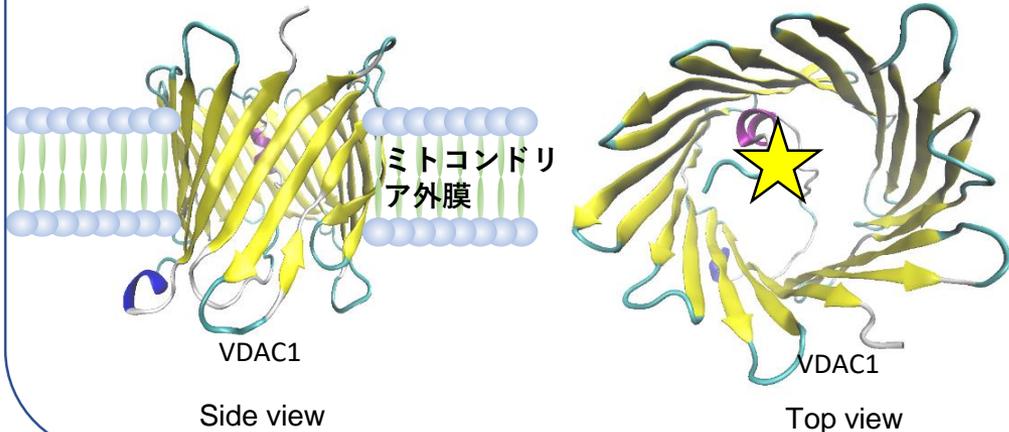
Results

Sample Name	Protein	gene	MW	Score	Peptide	Coverage	Accession	Note*
20kDa	1 ER lumen protein-retaining receptor 1	KDELR1 ERD2.1	24,542	88	1	8	P24390	NP_006792.1
30kDa	1 Voltage-dependent anion-selective channel-protein 1	VDAC1 VDAC	30,773	370	13	59	P21796	NP_003365.1
	2 Voltage-dependent anion-selective channel-protein 2	VDAC2	31,567	99	5	19	P45880	NP_003366.2

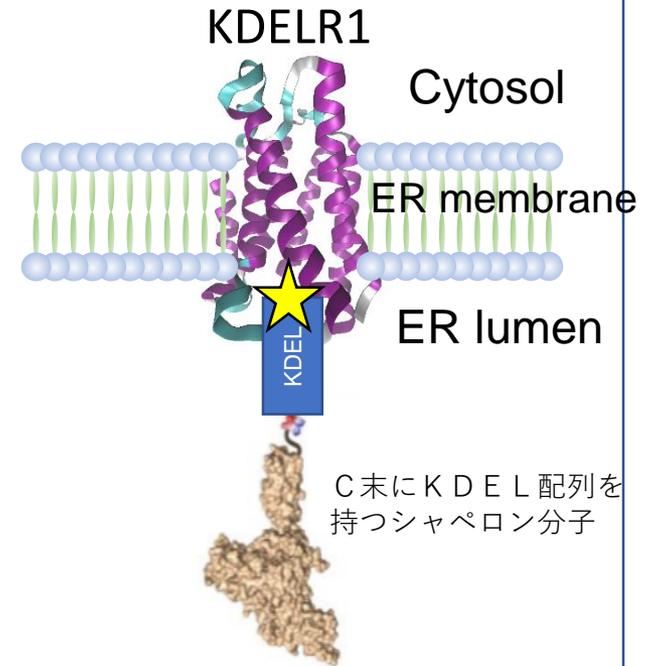
Note\*: Accession in Mascot Search Results

### STAR2 (★) の結合部位

フラグメント分子軌道(FMO)法によりSTAR2とVDAC1の結合位置を探索し、N末端αヘリックスへの結合が判明



FMO法により、STAR2 (★) とKDELR1の結合部位探索し、KDEL配列認識部位に結合することが判明

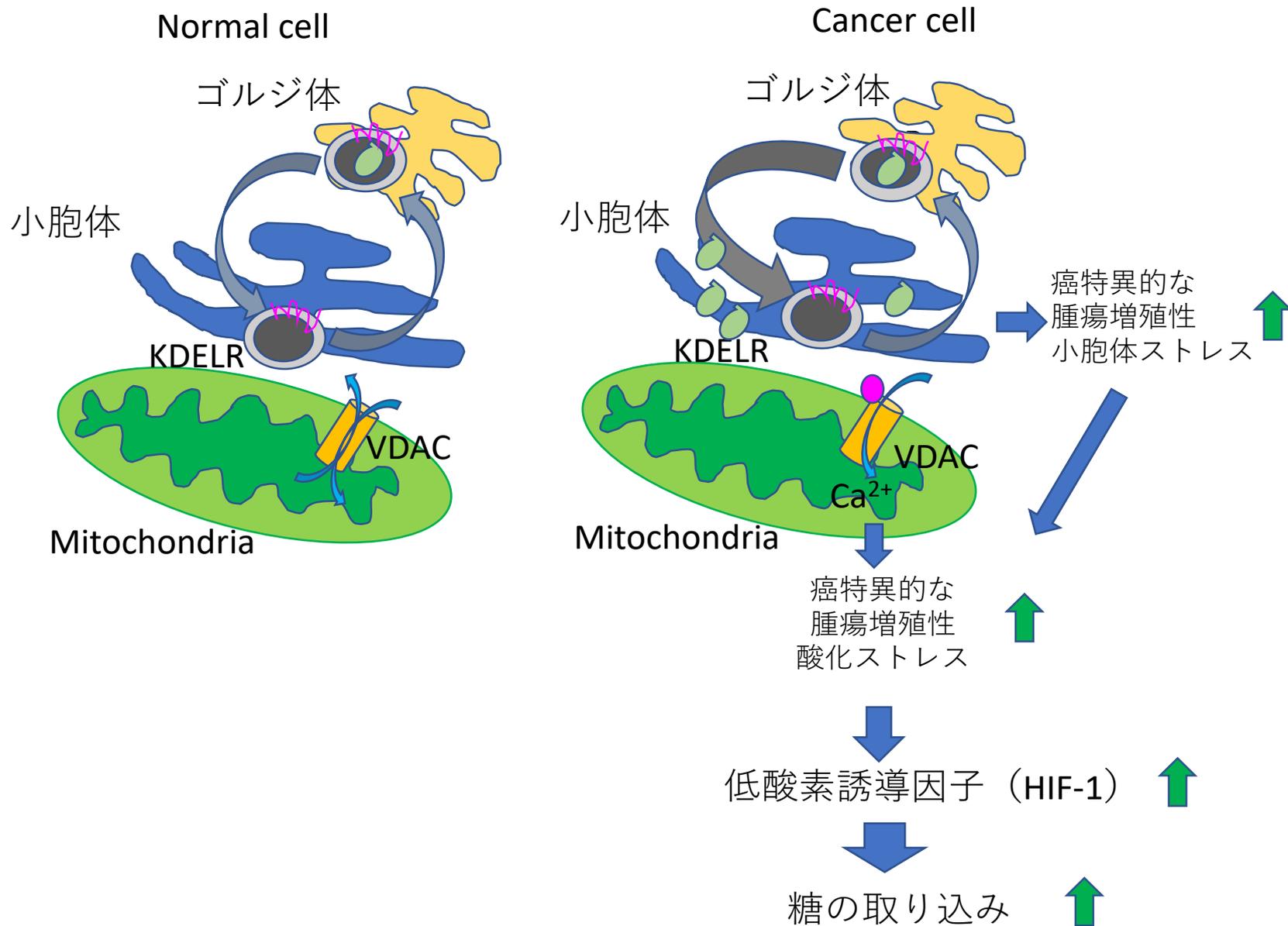


KDELR1の下流のMAPK-HIF axisを抑制する可能性

細胞内のpH gradientにより結合が制御

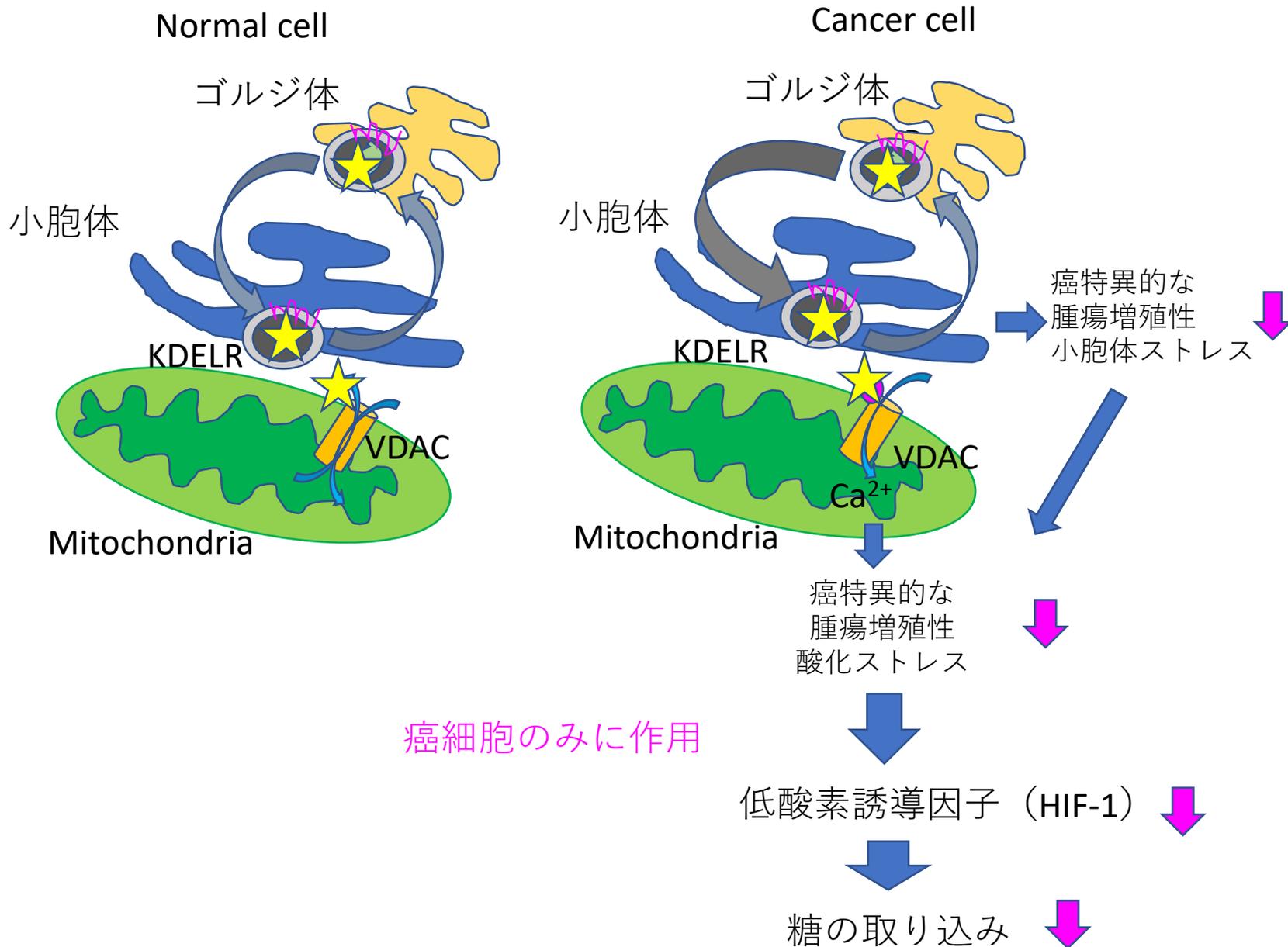
# 1. STAR2 target の機能 & 局在解析

## 正常と癌細胞の違い



# 1. STAR2 target の機能 & 局在解析

## STAR2の作用点



まとめ

STAR2の疾患への有用性

