



低毒性変異KRAS関連シグナル阻害剤



医学部 医学科 教授

白澤 専二



医学部 医学科 准教授

角田 俊之

分野 創薬、抗癌剤

キーワード 低毒性、抗癌剤、低分子化合物

○ 概要

KRASの変異以外は同じ遺伝子背景の細胞株を用いて3次元培養を行い、癌及び正常モデルを樹立し、癌モデルのみに効果を示し、マウスにおいて低毒性かつ抗腫瘍効果を示す化合物Pyra-Metho-Carnil (PMC)を同定した。この化合物は、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及び薬剤耐性株にも効果を示した。この分子の標的は、ミトコンドリア外膜に存在するVDACと小胞体においてタンパク質輸送に関するKDELRL1の2つであると判明、VDACは癌特異的なTUBB3と結合し、ミトコンドリアを不活性化しており、癌における共通の性質であるwarburg効果に関係している。また、KDELRL1は小胞体の主たるシャペロン分子であるGRP78/BIPのC末のKDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) 配列と結合し、転移や浸潤に関与している。

PMCはVDAC1とTUBB3の結合およびKDELRL1とGRP78/BIPの結合を阻害し、両者の癌における働きを抑制していると示唆されたが、VDACの抑制は毒性に繋がることも懸念された。そこで、In silicoタンパク質構造および化合物親和性解析に基づき、KDELRLにより特異性が高く、基本構造内の炭素の一部を窒素置換した化合物を作製した。その結果、より毒性が軽減することが判明し、特許化合物をPMC-derivative (PMCD)と命名した。

現在、PMCDの開発と同時に、KDELRLにより強く結合する新たな化合物の探索も並行して行っており、最終的にはより毒性の低い化合物の開発を目指している。

○ 特徴、効果、独創的な点

- 腫瘍選択性が高い低分子化合物
- 低毒性の低分子化合物

○ 適用分野、用途

- KRAS遺伝子検査（保険適応済）陽性癌を含む、治療法のない難治性癌に対する低毒性治療薬
- 癌に対する予防的投与や術後再発に対する予防的投与

○ 論文、知的財産情報等

- ピラゾール誘導体及び医薬組成物（特願2021-575832）