

研究助成 2021 –がん領域–

研究成果報告書（最終） <概要>

| | |
|--------------|--------------------------|
| 所 属 | 岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科 |
| 氏 名 | 本田 諒 |
| 研究テーマ | KRAS を特異的に阻害する人工タンパク質の開発 |

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

【研究背景】

KRAS は腫瘍治療学において最も重要な標的分子の一つであるが、細胞内でタンパク-タンパク質相互作用に関わる分子のため、従来の低分子医薬や抗体医薬では阻害剤を設計することが困難な標的である。2021 年に KRAS-G12C 変異型を標的とする薬剤（ソトラシブ）が FDA で承認され世界的な注目を集めたが、その他 90% 以上を占める non-G12C 変異型 KRAS の創薬はまだまだ困難である。

【研究成果】

本研究では、申請者が 2019 年に開発した新規 KRAS 阻害剤（*Cell Chemical Biology*, 2021）の改良に取り組み、より強力な KRAS 阻害剤の創出を目指した。200 種類以上の誘導体を合成し評価した結果、試験管内モデルで数十ナノモルの阻害活性を示し、マウスモデルでも強い抗腫瘍効果をもつ新規 KRAS 阻害剤を見出すことに成功した（CPP-X-RBD 型阻害剤）。本剤は単剤もしくはゲムシタビンとの併用により担癌マウスモデルで腫瘍の完全退縮を誘導した。興味深いことに、本剤は従来の RAS シグナル経路の理解からは説明困難な腫瘍溶解作用を示した。すなわち、①本剤はマウスの免疫状態に依存した抗腫瘍効果を示し、②組織学的にも炎症性サイトカインの関与を想起させる腫瘍壊死像が認められた。この結果は、本剤が未知のメカニズムによって（おそらく RAS シグナルの抑制を介したメカニズムによって）免疫微小環境に依存した腫瘍溶解作用を引き起こしていることを示唆している。

【今後の展望】

本研究で明らかになった新規 KRAS 阻害剤の腫瘍溶解作用は、基礎研究と臨床の両面において重要な意義をもと思われる。すなわち、本剤の作用機序の解明により、RAS 阻害剤のさらなる改良に役立つ知見が得られるだけでなく、腫瘍免疫における RAS シグナルの未知の役割や、臨床応用が始まったばかりの G12C 阻害剤と腫瘍免疫の関係性の理解に繋がるのが期待できる。今後は腫瘍免疫の専門家を加えた新しい共同研究体制を構築し、本剤の作用機序の解明に取り組む。

研究助成 2021 –がん領域–
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

| | | |
|----------|----------|---------------------|
| 所 | 属 | 岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科 |
| 氏 | 名 | 本田 諒 |

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。
 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

| | |
|----|--|
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |

| 2. 学会発表実績 | | |
|--|------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 | | |
| | 発表時期 | 発表学会名、発表者名、演題 |
| 1 | 2023年4月26日 | オンラインシンポジウム：未踏の KRAS 遺伝子に挑む、本田諒、「人工キメラタンパク質による KRAS 分子標的薬の開発の試み」 |
| 2 | 2023年2月9日 | 2022年度【先端モデル動物支援プラットフォーム】成果発表会、本田諒、「細胞膜透過性タンパク質による KRAS 阻害剤の開発」 |
| 3 | | |
| 4 | | |
| 5 | | |
| 6 | | |
| 3. 投稿、発表予定 | | |
| | 投稿/発表時期 | 雑誌名、学会名等 |
| 1 | 2024年 | 論文投稿予定、雑誌は未定 |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |
| 5 | | |
| 6 | | |