

がん細胞の中へと入り込んで、 増殖と転移を食い止める。 革新的な治療薬候補の開発に成功！

がんの30%は「RASタンパク質」が活性型に変異しており、それを抑制する「RAS阻害剤」の研究が盛んです。私はがんの専門家ではなく、タンパク質の専門家として独自の発想を活かし、「RAS阻害剤」の開発に成功しました。論文は、生物学分野の最高峰「Cell」の姉妹誌「Cell Chemical Biology」に掲載されました。



岐阜大学大学院
連合創薬医療情報研究科
本田 諒 准教授

岐阜大学大学院
連合創薬医療情報研究科
医療情報学専攻 技術補佐員
野村 禎子 さん

タンパク質の専門家として独自の アプローチから生まれた成果。

私は研究者を志し岐大医学部に入
学、大学院ではタンパク質の立体構
造に異常を来すプリオン病の発生メ
カニズムを研究していました。

平成29年、テニユアトラック制^{※1}に
より自分の研究室を持った際、タン
パク質を基礎としたテーマに挑戦し

ようと考えました。ちょうど隣の研究
室でがん治療薬や予防法の研究をさ
れている赤尾幸博特任教授とディス
カッションしたところ、発がん性のある
RASタンパク質を標的としたがん
治療薬の基礎研究に興味を湧きまし
た。RASタンパク質は世界中で研究
されていますが、私ならタンパク質の
専門家として独自の視点を活かせる
のでは、と考えました。

RASタンパク質は細胞増殖のオン
・オフを切り替えるスイッチの役割
を担います。正常細胞にも存在しま
すが、約30%のがんでRASタンパク
質の変異でスイッチオンのままと
なり、がん細胞が増殖し転移が起
こります。それを食い止めるのは、オン
のままのRASタンパク質に結合する
「RAS阻害剤」です。

特定の分子を狙う分子標的薬は、

一般に低分子化合物が使われ、標
的タンパク質の表面にある小さな
凹みにピッタリはまり不活性化させ
ます。ところがRASタンパク質の表
面には、凹みがありません。そこで
考えたのが、高分子のタンパク質で
RASタンパク質より大きなRAS結
合ドメイン(RBD)をつくり、その
凹みでRASタンパク質を捕らえる
方法です。それにはRBDが細胞の
中に入り込む必要があります。

調査を進めて浮かんだのが、「細胞
膜透過性タンパク質」を多数合成
するというアイデアです。過去の研
究論文に、ユビキチンというタン
パク質に細胞膜透過性のあるペプ
チド^{※2}を結合させると、タンパク質
ごと細胞膜を透過したという報告が
ありました。RBDはユビキチンと似た
構造のため、同じようにペプチドを
使って、細胞の中に入れられるの
ではないかと考えました。

実現するには、タンパク質を合成
し精製して細胞に投与する、という難
易度の高い実験が必要です。そこが
私の専門性を発揮できる過程です。
先行研究の論文を調査して、RBDを
11種類、細胞膜透過性ペプチドも12
種類を選定。それらを組み合わせた
タンパク質を合成し、がん細胞にふり
かけ評価すること半年、計51通りを試
した結果、RASタンパク質を抑制する
3種類のRAS阻害剤を開発しました。

競争が激しい分野をひっかき回し、
世界を変えるような研究成果を。



過去に報告されている低分子化
合物の阻害剤は、凹みのないRAS
タンパク質に弱くしか結合できず他の
タンパク質にも結合するので、狙っ
た以外の作用をしてしまいます。私
が開発したRAS阻害剤の優れた特
性の一つは、RASタンパク質を抱え
込んで強く結合し細胞増殖スイ
ッチをオフにする高い「阻害性」。もう一
つは、RASタンパク質だけを選んで
結合する「特異性」。二つの特性を
実現できたのは、タンパク質とい
う高分子だからこそでした。

研究は、開発した3種類のうち最
も細胞膜を壊さず透過できる1種類
に絞り、マウスでの評価段階に進ん
でいます。がん細胞への実験では
RASタンパク質を阻害しましたが、
マウスではまだ確認できていま
せん。体内で分解されてしまうのか、
尿と一緒に排出されてしまうのか、
などの原因を突き止め、生体でRAS
阻害ができるよう改良が必要です。
スイッチがオンで増殖の信号を出

していれば、正常細胞のRASタン
パク質とも結合し副作用につな
がる点も課題です。RAS阻害剤は変
異したRASタンパク質だけに結合
しなければなりません。既存の分子
標的薬のデータから、投与量によ
りある程度正常細胞への作用も許
容できると考えていますが、より軽
減できるように改良が必要です。

RAS阻害剤は創薬が難しいとさ
れ、細胞からマウスという生体へ、
最終的には臨床で活用できるよう
に、治療薬として評価する予定
です。大きな壁が立ちただけです
が、まずは目の前の壁に全力で挑
みます。基礎研究から立ち上げた薬
の効果を確かめられたら、本当に幸
せでしょうね。

「競争の激しい分野に飛び込んだ
からには、オリジナリティを活かし
て、ひっかき回してやろう」と。異
分野からの新規参入にも、今回の成
果で新たな支援を得、研究環境が充
実しました。自分たちにしかできな
い世界を変えるような大きい仕事
をしたいと思っています。

用語解説

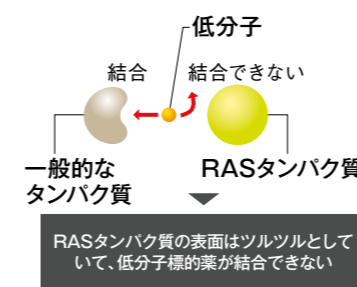
※1 テニユアトラック制

博士号取得後10年以内の若手研究者を対象に、自分の研究室を持ち5年の任期で経験を積む制度。公募により選考され、任期終了後の安定した雇用が前提。

※2 ペプチド

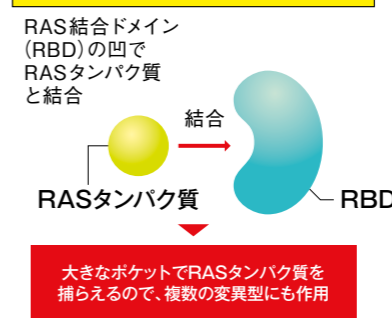
2個以上のアミノ酸がペプチド結合によって形成された化合物。アミノ酸が数十個以上結合したものがタンパク質。

低分子化合物による分子標的薬

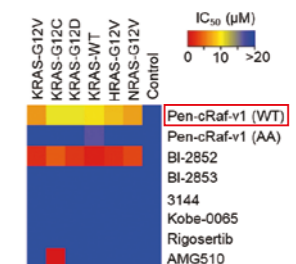


低分子化合物による分子標的薬は、一般的には、タンパク質表面のポケット状の凹みにぴったりはまって不活性化するが、RASタンパク質の表面はツルツルした形状。そこで逆に、大きなタンパク質のポケットでRASタンパク質を捕らえるのが、本田准教授の研究アイデア。

本田准教授のアイデア



(RAS阻害剤比較)



本田准教授
研究チーム開発の
RAS阻害剤

今回開発されたRAS阻害剤Pen-cRaf-v1と過去
に報告されたものとの比較。複数の変異型RAS
タンパク質にも阻害作用を有するという優位性
が明らかとなった。