

# 超分子標的薬の創成を目指して —新規 RAS 阻害剤 Ver.3.X の開発—

本田 諒\*

## Towards Dual Molecular and Cellular Targeting — Development of New RAS Inhibitor Ver.3.X

Ryo HONDA\*

RAS (H/K/N-RAS) is a central oncogenic driver that is activated by mutations in approximately 30% of human cancers. Despite decades of intensive research, clinically effective inhibitors capable of broadly targeting diverse RAS mutants remain limited. Here we report the progress of RAS inhibitor ver.3.X, a dual-targeting recombinant protein engineered to achieve both (i) molecular targeting of pan-RAS (wild-type and mutant H/K/N-RAS) through catalytic elimination and (ii) cellular targeting via receptor-mediated delivery into tumor cells. RASi ver.3.X consists of three functional modules: a pan-RAS catalytic inactivation module (PTMe), a RAS-binding module (RBD), and a tumor receptor-recognition module. The detailed molecular architecture of this construct is currently under patent application. *In vitro*, representative constructs exhibit femtomolar–picomolar potency for RAS suppression and downstream p-ERK inhibition across multiple RAS-mutant cancer cell lines. In xenograft models, intravenous administration results in robust antitumor efficacy. To optimize tumor-selective delivery, we constructed and screened a library comprising more than 100 receptor-targeting modules directed against tumor-associated surface antigens. Several candidates demonstrated significant *in vivo* efficacy and are currently being advanced toward lead selection. Notably, an EpCAM-targeted construct achieved more than 1000-fold selectivity between receptor-positive and receptor-negative cells, underscoring the feasibility of achieving cell-type–restricted RAS inhibition. Preliminary safety and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses further support continued optimization toward non-clinical development.

### 1. 研究背景

RAS (H/K/N-RAS) は細胞増殖シグナル伝達の中核を担う分子であり、ヒト腫瘍の約30%において活性型変異が認められる。しかしながら、40年以上にわたり集中的な創薬研究が進められてきたにもかかわらず、多様なRAS変異を包括的に制御し得る治療効果の高い阻害剤は依然として限られている（表1）。

申請者らの研究室は2018年より、「RAS阻害タンパク質を細胞内へ直接送達する」という独自のコンセプトに基づき、組換えタンパク質型RAS阻害剤の開発に着手した。2021年には、RAS-binding domain (RBD) と細胞質透過性ペプチド (CPP) を融合したRBD-CPP (RASi ver.1) を開発し、培養細胞においてRASを選択的に抑制できることを示した<sup>1)</sup>。これにより、「細胞内侵入タンパク質によるRAS阻害」という新たな治療戦略を世界に先駆けて実証した。さらに、RBD-CPPにRASの翻訳後修飾に関与する酵素モジュールを融合したver.2を創製し、KRAS G12D/V/LやNRAS Q61Rなど複数の変異型を触媒的に分解するpan-RAS degraderへと発展させた（投稿中論文）。一方で、ver.2は細胞種特異性を持たない設計であるため、正常組織にも広く送達され得ることから、正常RASの抑制に起因する副作用の可能性が課題として残された。

表1 RAS阻害剤の開発状況。

Target Mutants	Company	Name	Type	Target Degradation	Cell-Type Specificity	Clinical Trial
G12C	Amgen	Sotorasib	Small molecule Covalent	×	×	Approved
	Mirati	Adagrasib	Small molecule Covalent	×	×	Approved
G12D	Mirati	MRTX1133	Small molecule	×	×	1/2 NCT05737706
	Rev. Med.	RMC-9805	Small molecule Tri-complex, covalent	×	×	1/2 NCT05737706
	Astellas	ASP3082	Small molecule PROTAC	○	×	1/1b NCT06040541
Pan-RAS	Rev. Med.	RMC-6236	Small molecule Tri-complex	×	×	3 NCT06625320
	this study	RASi ver.3.X	Recombinant protein	○	○	-

2026年3月1日 受理

\* 豊田理研スカラー

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科創薬科学専攻

そこで本研究では、ver.2の分子活性を維持しつつ、がん細胞表面受容体を介した選択的送達機構（がん受容体認識ドメイン）を導入することで、正常組織のRAS機能を温存しながら腫瘍細胞のみを標的化する新規ver.3.X阻害剤の開発に取り組んだ。

## 2. 研究成果

Ver.2阻害剤にがん受容体認識ドメインを融合したVer.3.Xライブラリを構築し、RAS変異を有するがん細胞13株を対象に網羅的評価を行った。その結果、複数の候補において顕著な抗腫瘍活性が確認された。図1には、がん受容体の一つであるEpCAMを標的とした阻害剤の代表例を示す。EpCAMは大腸癌をはじめとする消化器系腫瘍で高発現する一方、正常組織では比較的低発現であることが知られている。そのため、本受容体を介して薬剤を送達することで、正常組織のRAS機能を温存しつつ腫瘍細胞を選択的に制御できる可能性がある。

実際に、本研究で見出したEpCAM標的型RAS阻害剤は、EpCAM陽性のRAS変異がん細胞に対してはIC50が1 pM未満という極めて高い活性を示した一方、EpCAM陰性のRAS変異がん細胞に対しては1000倍以上低い活性しか示さなかった。すなわち、細胞表面受容体発現の有無に依存した明確な選択性の実証された。さらに、本剤をがん移植モデルマウスに投与したところ、10 mg/kgの静脈内投与により有意な抗腫瘍効果を認め、体重減少などの明らかな副作用は観察されなかった。

加えて、同一ライブラリからEpCAM以外のがん受容体を標的とするVer.3.X候補も複数見出しており、いずれも同様の高活性かつ高選択性プロファイルを示している。これらの成果は、RAS阻害活性を維持したまま、任意のがん受容体を介して選択的に送達可能なプラットフォーム技術を確立したことを示している。

## 3. 将来展望

本研究では、受容体特異的送達に基づく細胞選択性とpan-RAS分解活性を統合したver.3.Xの開発を進め、*in vitro*における超低濃度域での活性、*xenograft*モデルでの明確な抗腫瘍効果、ならびに受容体陽性/陰性間で1000倍規模の選択性を実証した。これらの成果により、pan-RAS分解活性を腫瘍組織へ選択的にデリバリーすることが可能となり、正常RASの抑制に起因する副作用リスクは大きく緩和され得ることが示された。

本剤の特筆すべき点は、従来の分子標的薬とは異なり、細胞表面受容体と細胞内分子RASという二つの標的を同時に認識する設計思想にある。これまで多数のRAS分子標的薬が開発されてきたが、それらのがん受容体特異的に送達する戦略は存在しなかった（表1）。一方、抗体製剤は細胞表面受容体に対する高い特異性を有するものの、細胞膜透過性を持たないため、細胞内分子を直接標的とすることはできない。この点において、ver.3.Xは細胞外と細胞内の二層で標的認識を行う“超”分子標的薬として位置づけられ、従来以上に副作用の少ない精密医療を実現し得る新規モダリティとなる可能性を有する。

今後は、見出したver.3.Xシリーズの中から最も有望なファーストランナー候補を選定し、さらなる最適化サイクルを進める。具体的には、*in vivo*での薬効・安全性プロファイルの精査、免疫原性評価、最適な投与設計の検討、さらにGMPグレード製造を見据えた製造条件の確立を段階的に進め、臨床展開を視野に入れた前臨床開発候補を確定する。併せて、特許出願等による知財基盤の強化を図り、スタートアップ企業の設立も視野に入れる。最終的には、本剤をRAS変異がんに対する新たな治療薬へと発展させるとともに、既存の分子標的薬の概念を拡張する次世代創薬モダリティとして確立することを目指す。

## REFERENCE

- 1) T. K. Nomura, K. Heishima, N. Sugito, R. Sugawara, H. Ueda, A. Yukihiro and R. Honda, *Cell Chemical Biology*, **28** (2021) 1581-1589.

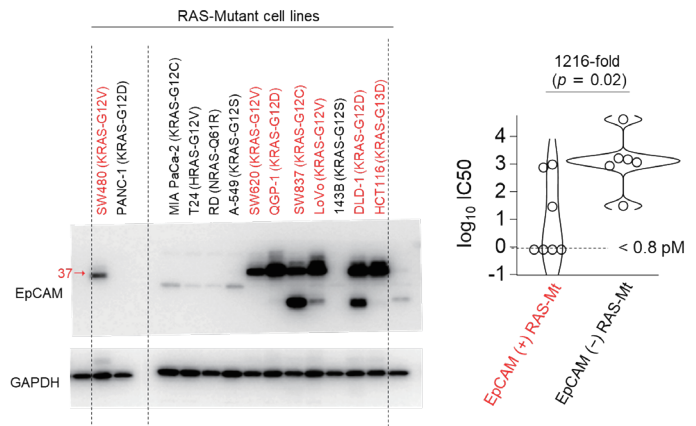


図1 開発したRAS阻害剤ver.3.Xの一例。