

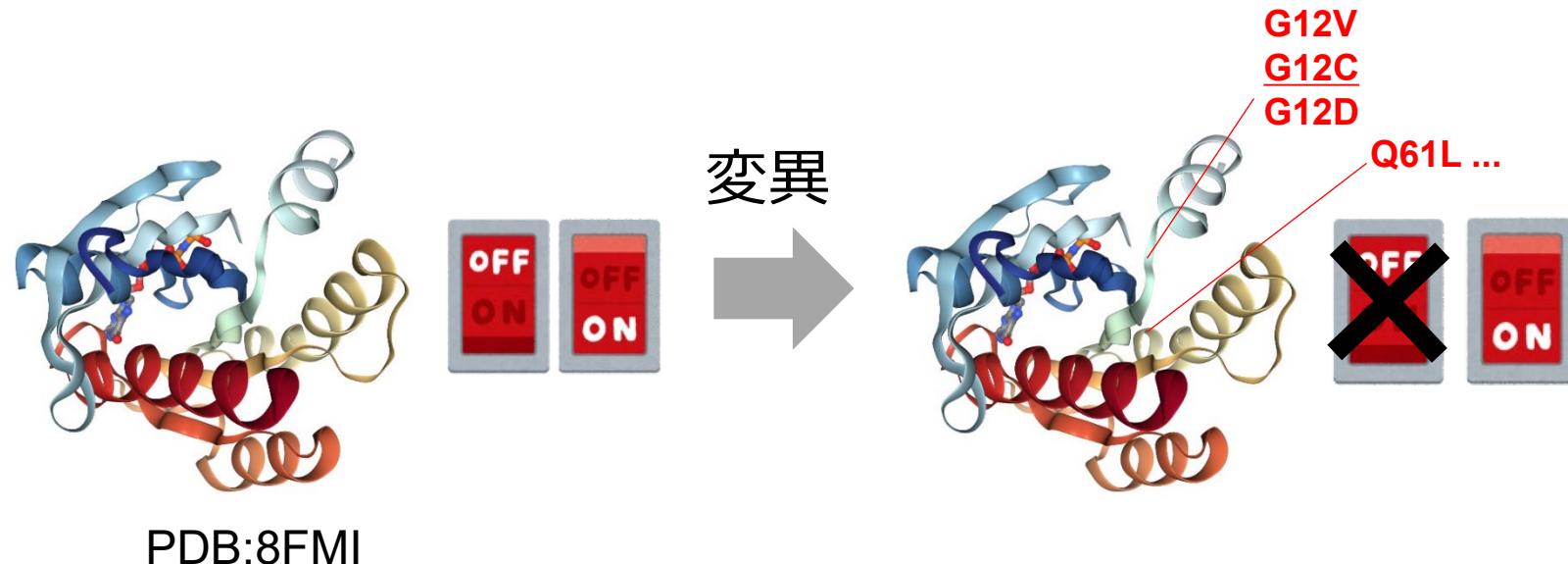
Ras切断融合タンパク質による 汎Ras阻害技術

岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科
准教授 本田諒

2025年10月7日

技術背景

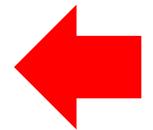
- RASは、細胞増殖シグナルの「スイッチ」タンパク質である。KRAS, HRAS, NRASの3つのアイソフォームがある。
- RASの遺伝子変異はがん患者の約30%に見つかる。
- RASに変異が入ると、スイッチが常にONになり、細胞ががん化する。



RAS阻害剤の開発は、1980年代から待望視されている

従来技術とその問題点

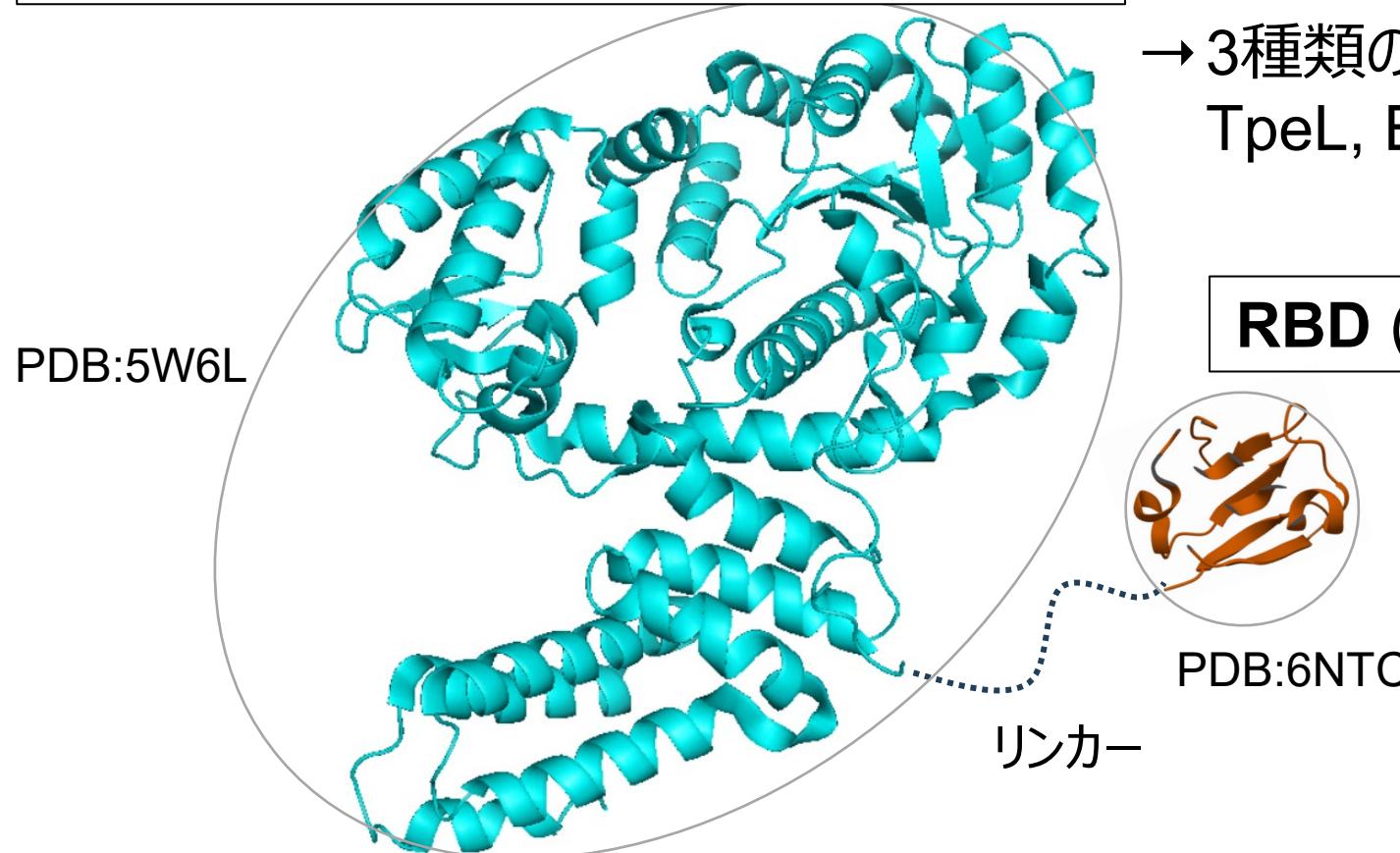
Target Mutants	Company	Name	Type	Target degradation	Clinical Trial
G12C	Amgen	Sotorasib	Small molecule Covalent	×	Approved
	Mirati	Adagrasib	Small molecule Covalent	×	Approved
G12D	Mirati	MRTX1133	Small molecule	×	1/2 NCT05737706
	Rev. Med.	RMC-9805	Small molecule Tri-complex, covalent	×	1/2 NCT05737706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



G12C以外の変異型RAS阻害剤は認可されていない

本発明品（RRSP-RBD融合タンパク質）の特徴

RRSP (Ras/Rap1A-specific protease)



→RASを分解するドメイン

→3種類のRAS翻訳後修飾後酵素（RRSP, TpeL, ExoS）の中で**RRSP**が最適

RBD (Ras-binding domain)

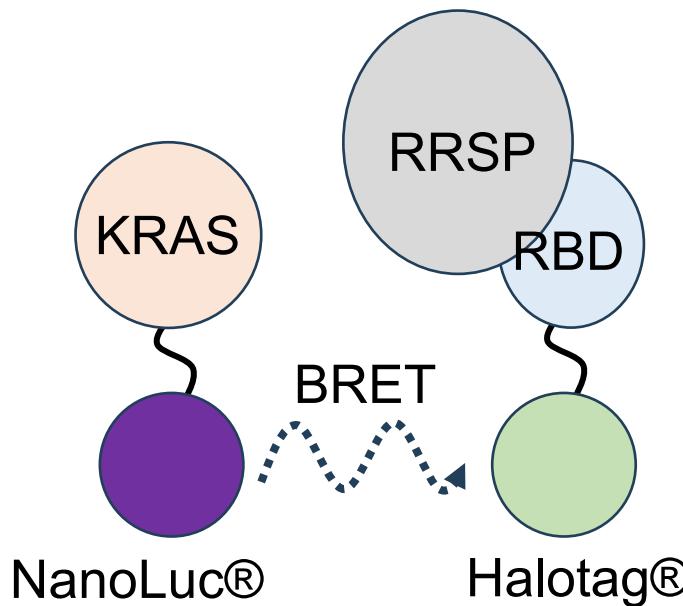
→RASに結合するドメイン

→約10種類のRBDの中で、
cRaf-RBD-variant1が最適

すべての変異型・野生型RASを強力に分解可能なタンパク質

RRSP-RBD融合タンパク質の性能①

NanoBRET® Luciferase assay



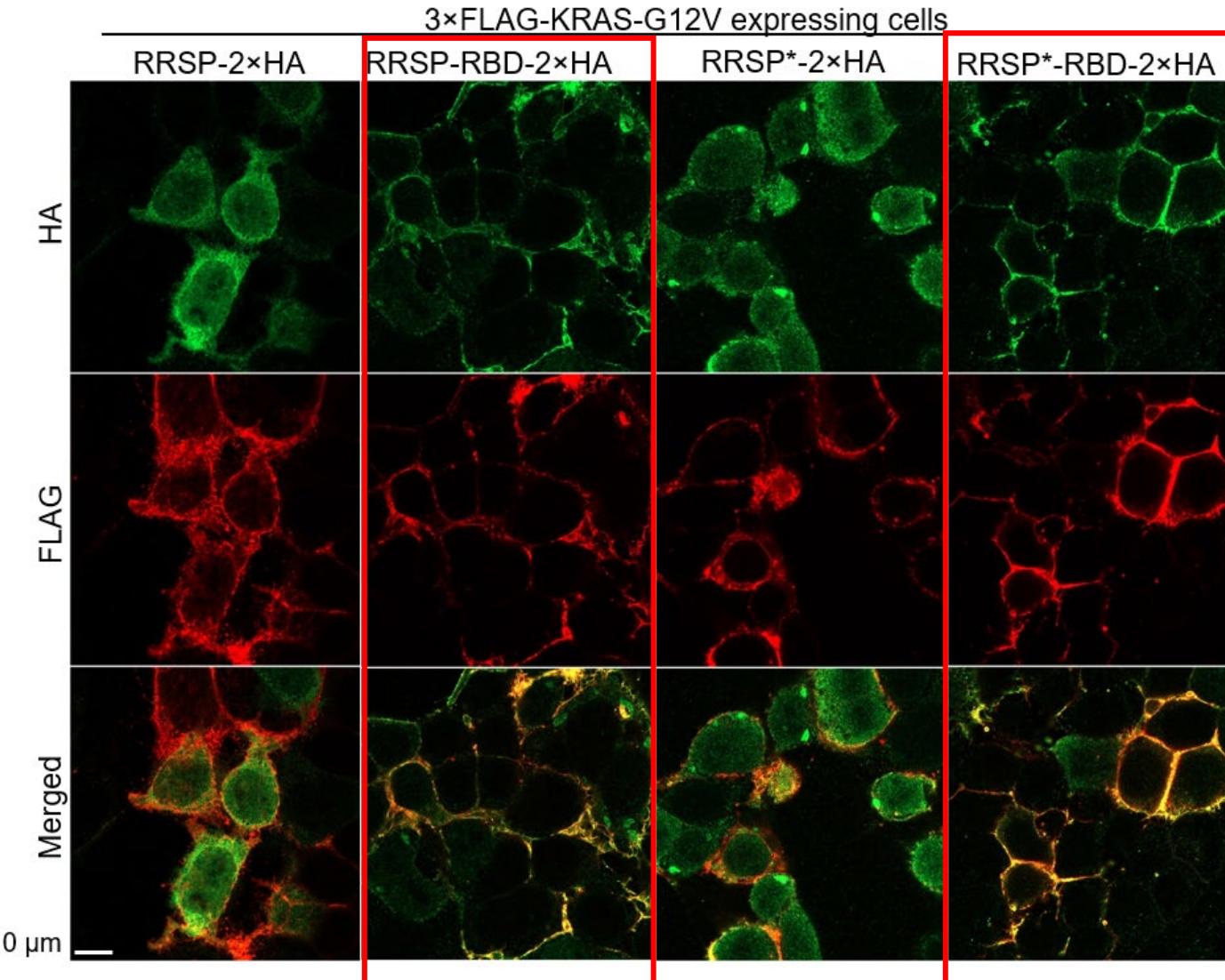
	KRAS-G12V	KRAS-WT	KRAS-Q61R	NC (MDM2)
RRSP	0.00	0.00	0.16	0.07
RRSP-RBD	1.91	2.11	2.11	0.04
RRSP*	0.00	0.00	-0.18	-0.07
RRSP*-RBD	1.99	1.19	2.61	0.20
TpeL	2.46	2.40	2.50	0.04
TpeL-RBD	1.75	1.54	1.84	0.11
TpeL*	1.85	2.30	1.41	0.20
TpeL*-RBD	2.72	1.96	2.54	0.06
ExoS	2.12	2.21	2.58	1.57
ExoS-RBD	1.78	1.97	1.43	1.28
ExoS*	0.31	0.34	0.41	0.80
ExoS*-RBD	3.43	2.21	3.40	0.50
RBD	3.12	2.02	3.10	0.86

$\log_2(\text{BRET ratio})$

※RRSP*: RRSPの酵素活性を欠損した変異体
(H4030A)

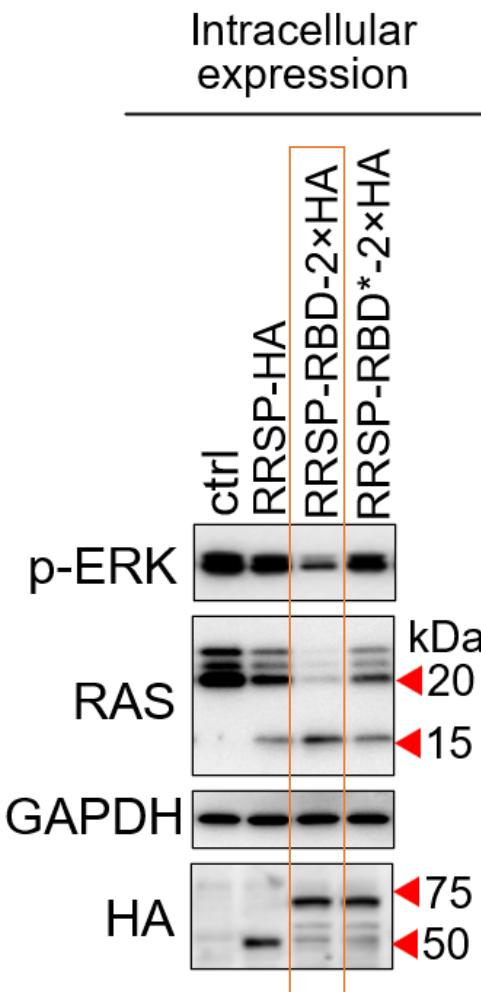
RRSP-RBD融合タンパク質は、野生型・変異型RASに強く結合する。

RRSP-RBD融合タンパク質の性能②



RRSP-RBD融合タンパク質は、細胞内でRAS付近に集積する。

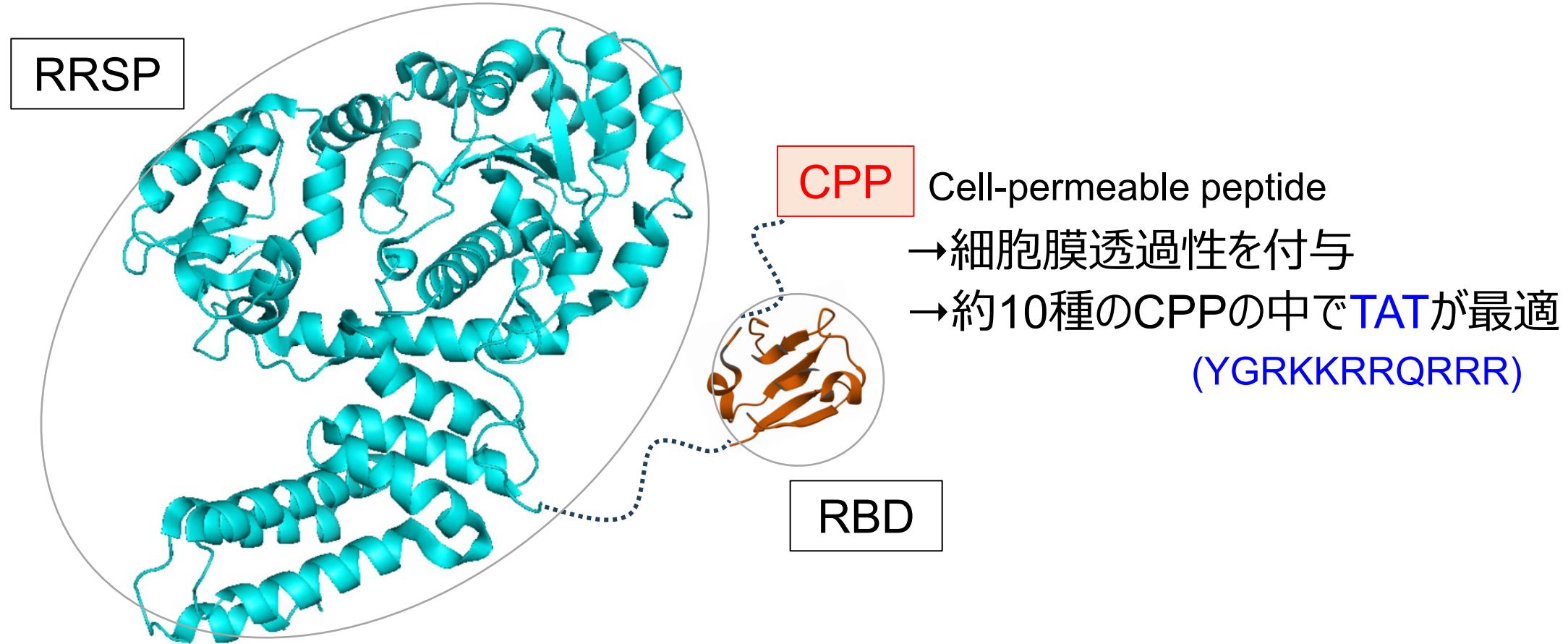
RRSP-RBD融合タンパク質の性能③



※RBD*: RBDの結合能を欠損した変異体 (R88A/H89A)

RRSP-RBD融合タンパク質は、細胞内でRASを強力に切断する。

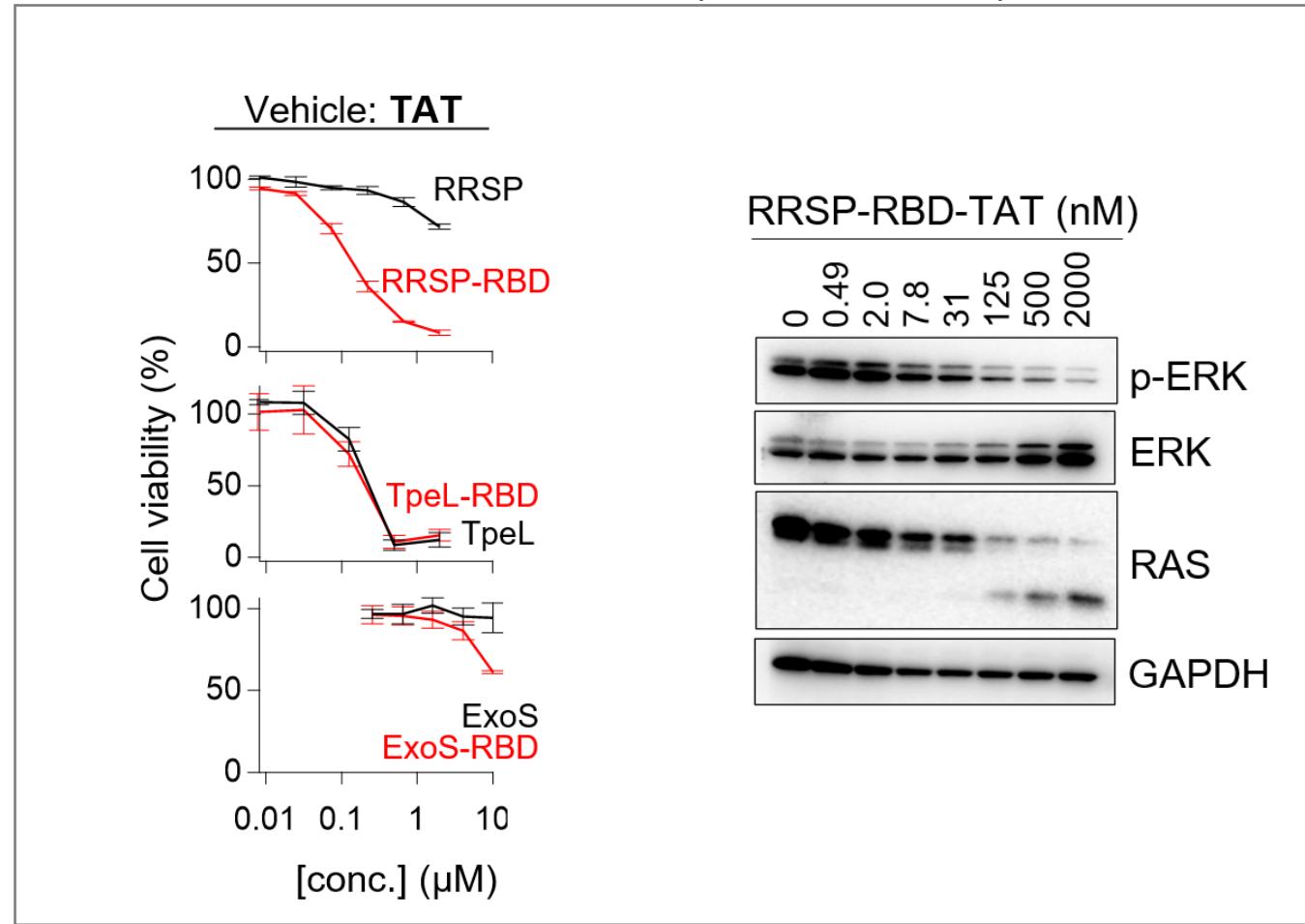
RRSP-RBD-TAT融合タンパク質の特徴



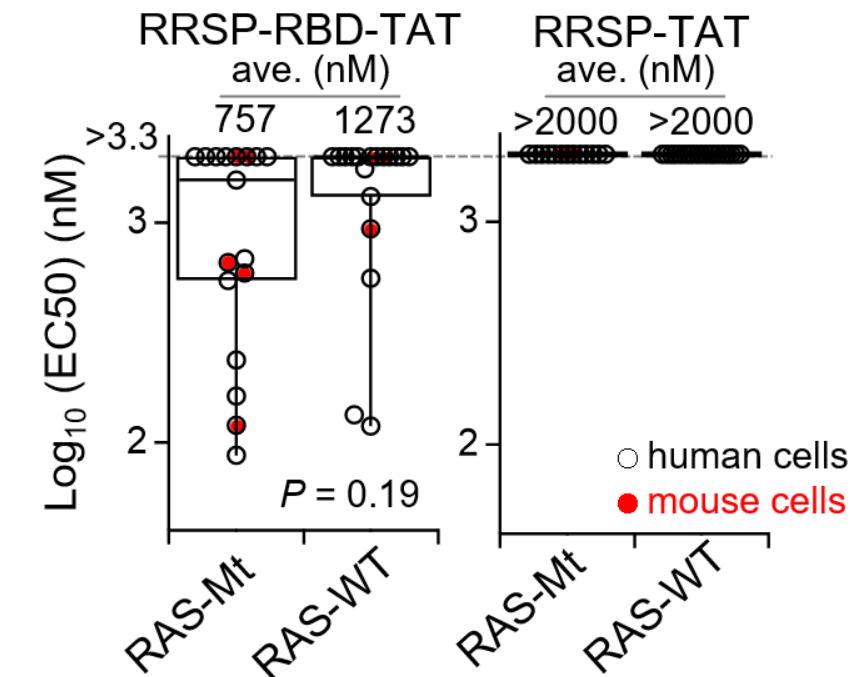
RRSP-RBD-TATは（自発的に）細胞内に導入可能なタンパク質

RRSP-RBD-TAT融合タンパク質の性能—in vitro

CT-26 cell line (KRAS-G12V)

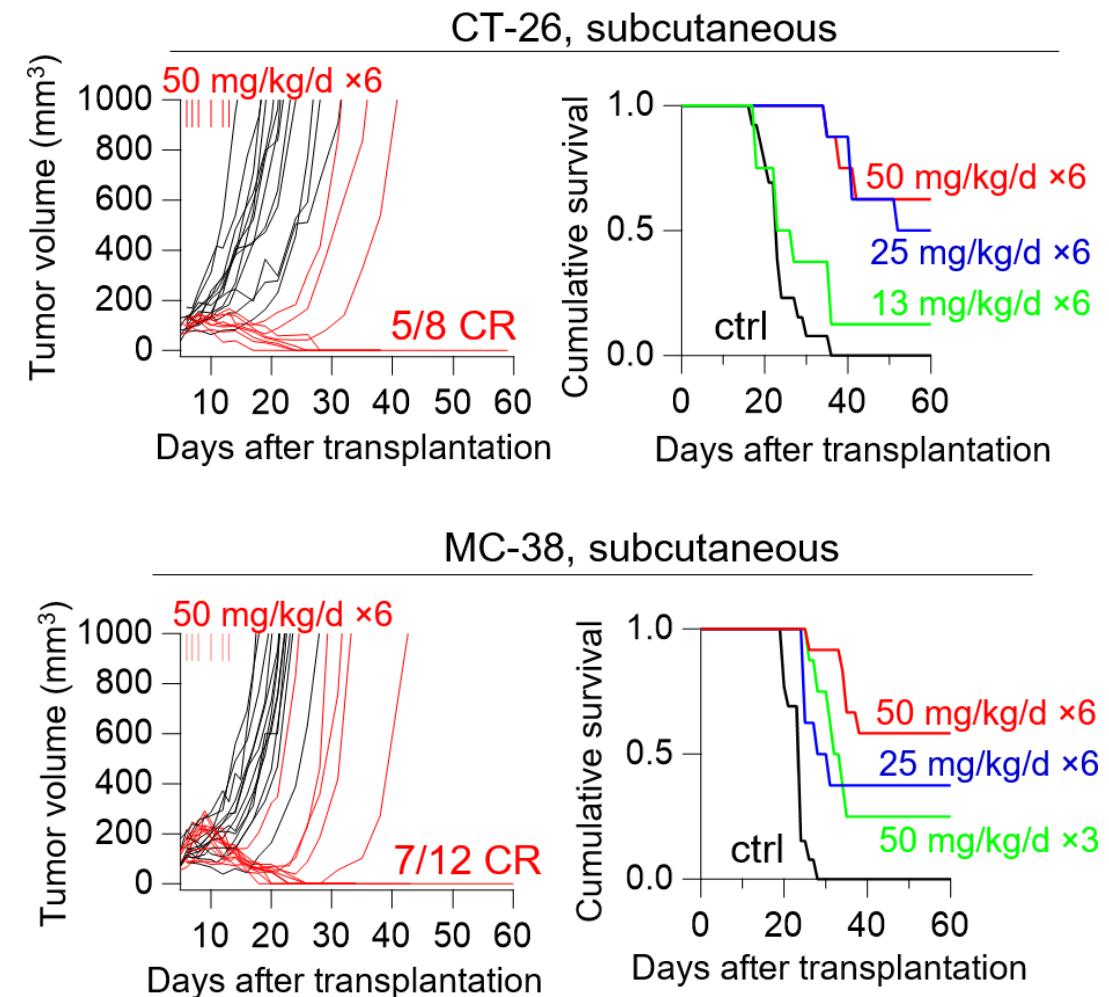
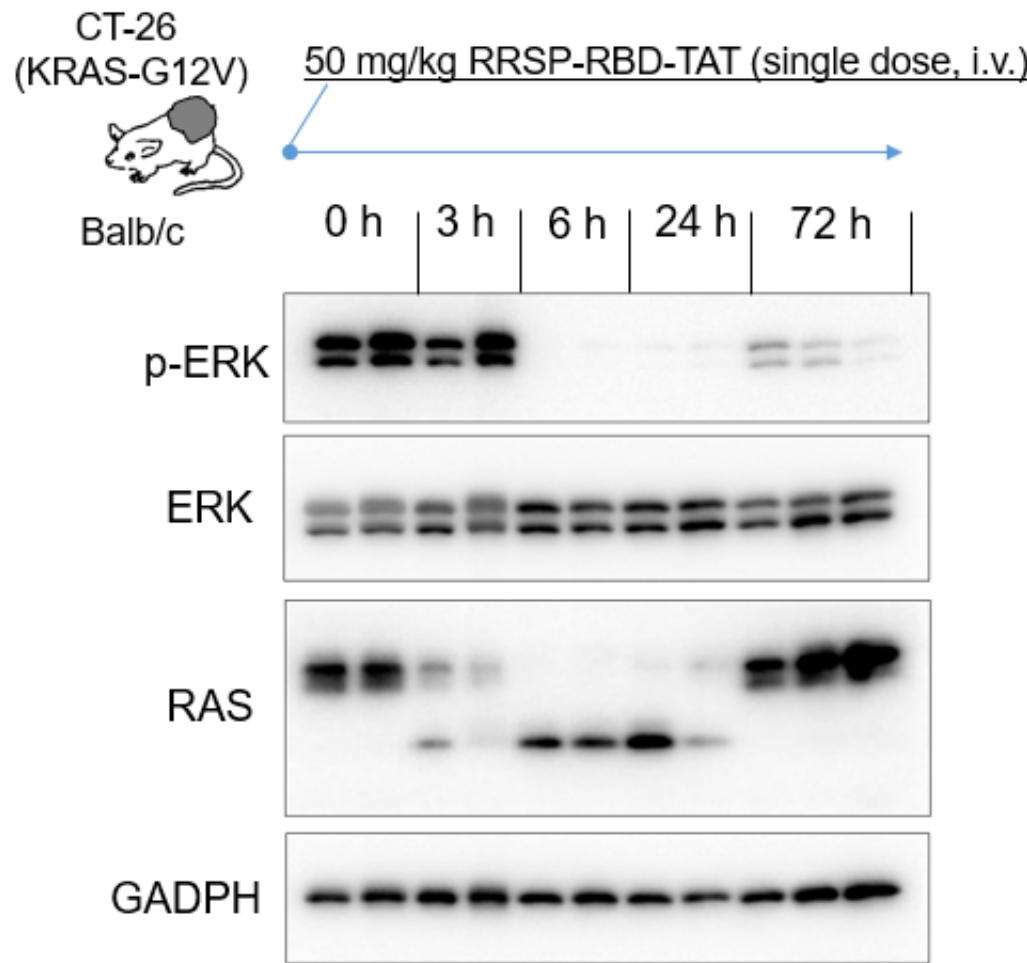


36 cell line panel



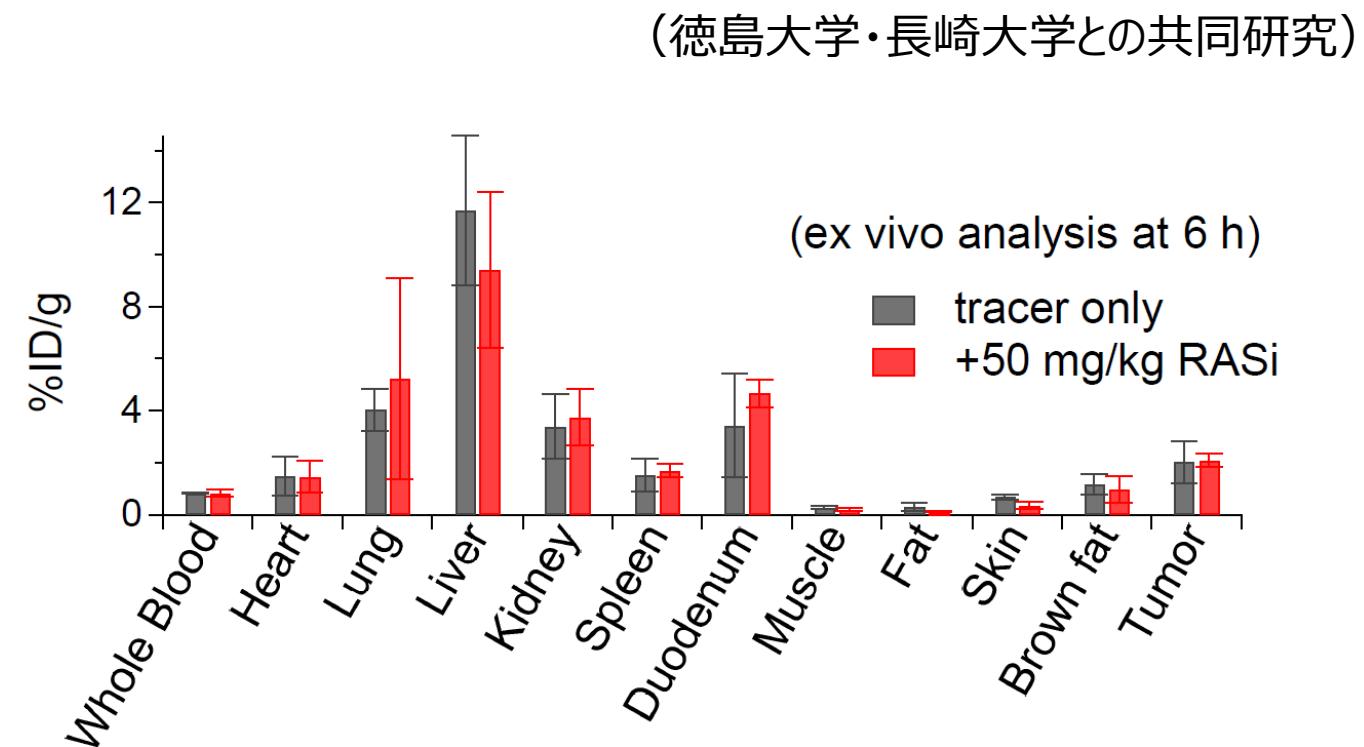
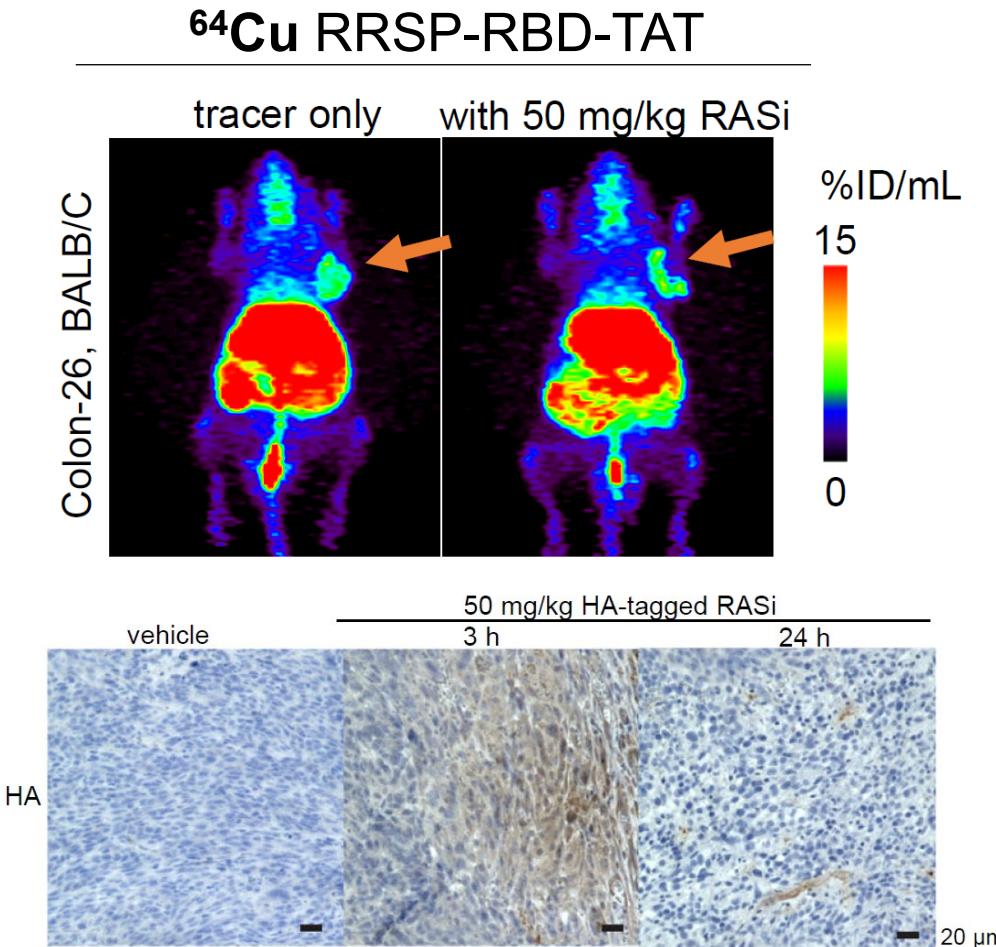
RRSP-RBD-TATはナノモル域でRAS分解・増殖抑制活性を示す。

RRSP-RBD-TAT融合タンパク質の性能—*in vivo*



RRSP-RBD-TATは*in vivo*でも強力なRAS分解・抗腫瘍効果を示す。

RRSP-RBD-TAT融合タンパク質の性能－薬物動態

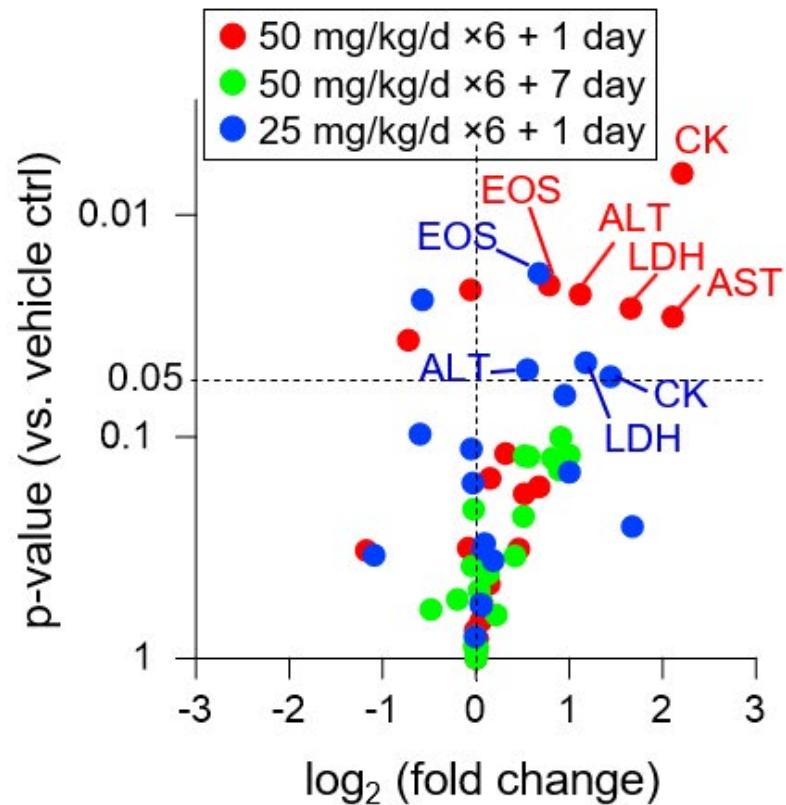


そこそこの腫瘍集積性があり*、24時間以内に腫瘍から喪失。
ただし、肝偏重の局在は避けられない。

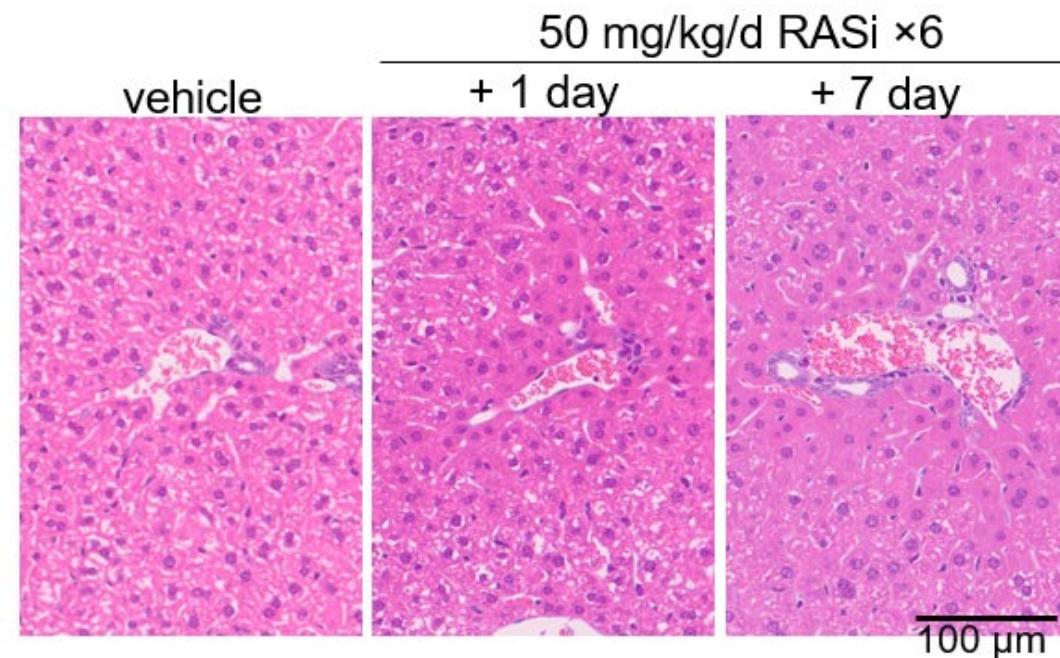
*SUV (standardized uptake value) ÷ 1

RRSP-RBD-TAT融合タンパク質の性能－安全性

血液一般検査

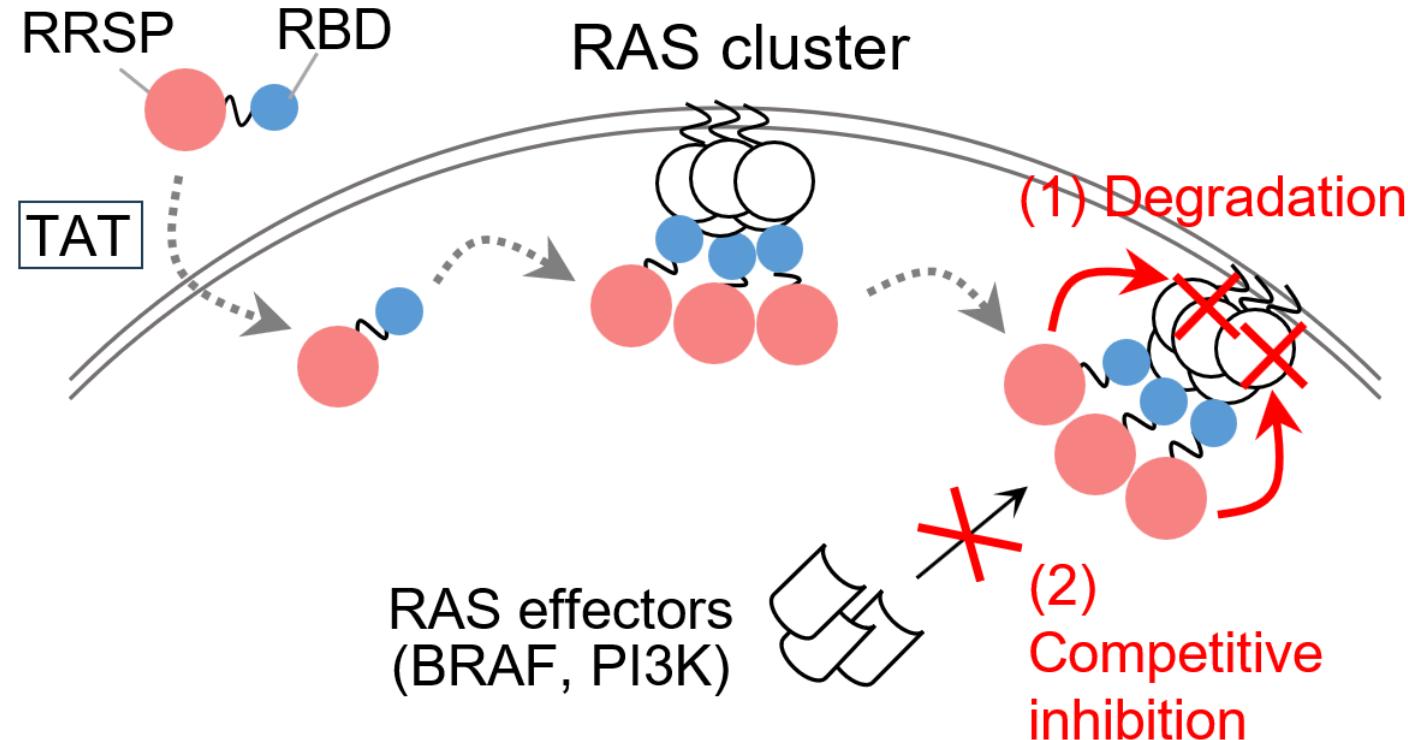


肝臓のHE染色像



一過性の肝酵素上昇等を除き、副作用は認められない。

RRSP-RBD-TATの作用機序（要約）



RRSP-RBD-TATはすべての変異型・野生型RASに対する強力な阻害剤である。

新技術の特徴・従来技術との比較

RRSPとの比較

- RBDとの融合によりmRAS近傍に集積。結果、切断活性が飛躍的に向上（5-7頁）
- TAT融合型での比較では、30倍以上のEC₅₀値の向上が認められる（9頁）

低分子RAS阻害剤との比較（3頁）

- 非G12C変異型RASも阻害可能な汎RAS阻害剤
- PROTAC様の標的切断作用により、阻害効果が持続する（10頁）
→腫瘍内RASシグナルの抑制を72時間以上持続可能

RRSP-RBD-TATはin vivoでも使用可能な汎RAS分解剤である

実用化に向けた課題

- CT-26移植がんモデルでは、 $25\text{ mg/kg/d} \times 6$ 回投与で腫瘍完全退縮率60%を達成。
- 宿主大腸菌で低成本で大量生産可能な利点もある。
- しかし、ヒトへの投与 = 医薬品化に向けては克服すべき課題が多い。

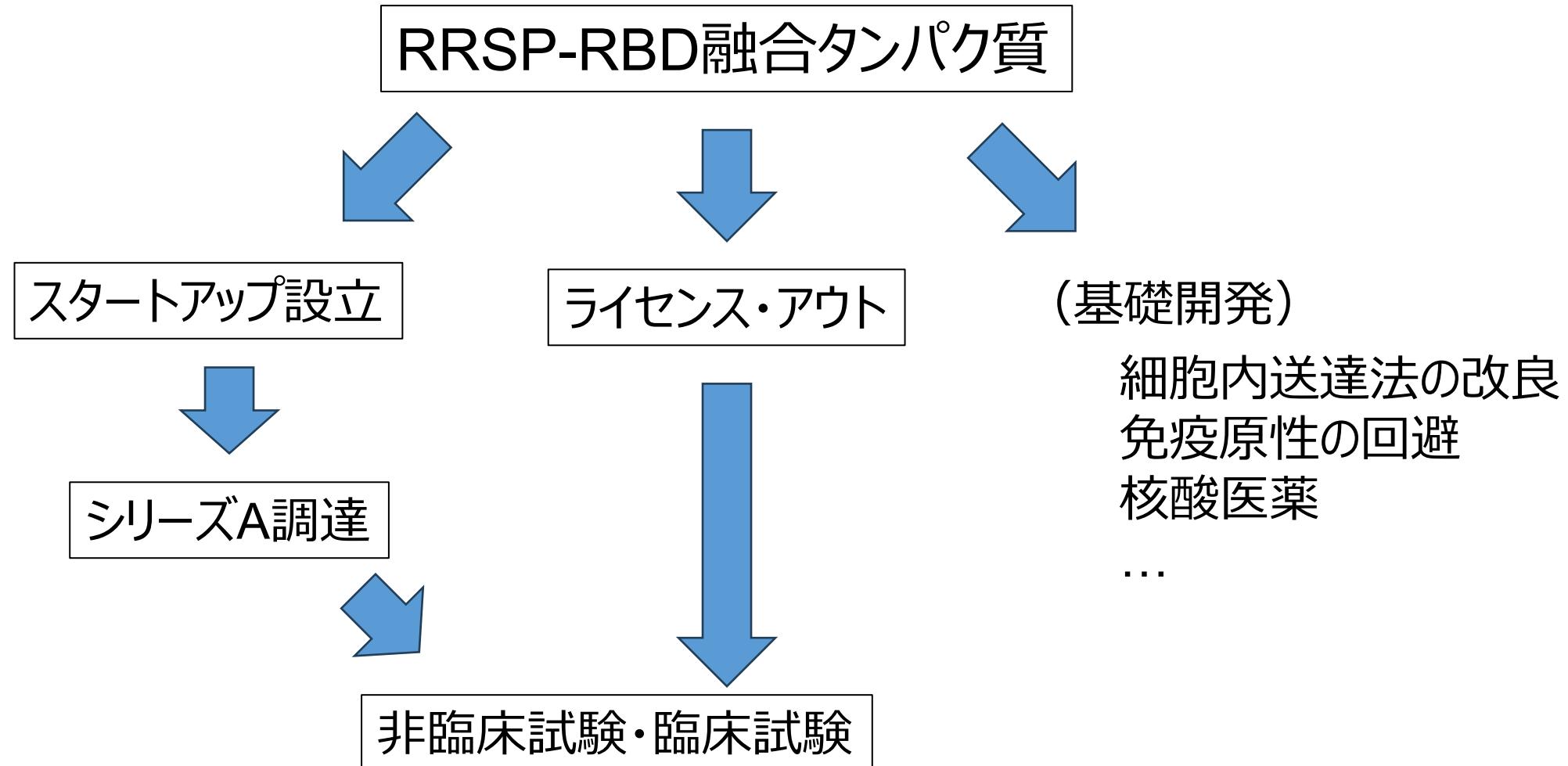
課題	対処法
活性の向上	<ul style="list-style-type: none">・より低用量での抗腫瘍効果の証明・TATよりも高効率の細胞内導入法を確立している（10 mg/kg/dでも腫瘍退縮を確認）。
免疫原性	<ul style="list-style-type: none">・人工タンパク質の免疫原性を如何に回避するか？・選択的免疫寛容剤との併用・PEG・ナノ粒子化、エピトープ破壊・RNA創薬
競合との差別化	<ul style="list-style-type: none">・近年、急速に開発が進む低分子RAS阻害剤に対する優位性を確立・Head-to-head試験の実施・pan-RAS分解による持続的抑制を生かした適応疾患

想定される用途

ヒト治療薬（医薬品）

- 対象疾患：RAS変異がん、RAS遺伝子増幅がん、免疫疾患
- 経静脈投与、もしくは局所投与（※経口投与不可）

社会実装への道筋



企業への期待

- ライセンス・イン
- **共同開発**
 - 製剤、CMC
 - 免疫原性の回避：DDS化、エピトープ破壊など
 - 核酸医薬（mRNA）への展開
 - 試験管内進化（ファージディスプレイ等）による各ドメインの抜本的改良
- 「製剤→非臨床試験→臨床試験」の伴走

企業への貢献、PRポイント

- First-in-classのRAS阻害剤
 - 非G12C変異型RASも阻害可能な汎RAS阻害剤
 - PROTAC様の切斷活性により、持続的なRAS阻害が可能
- TAT融合型は自発的に細胞内に導入され、in vivoでも顕著な阻害活性を示す。
 - さらに、TATよりも高効率なタンパク質送達法も確立済み
- タンパク質送達の一般的プラットフォームへの展開も構想中

「こんなタンパク質を細胞内に送達したい」というニーズがあれば、
お気軽にお問い合わせください！

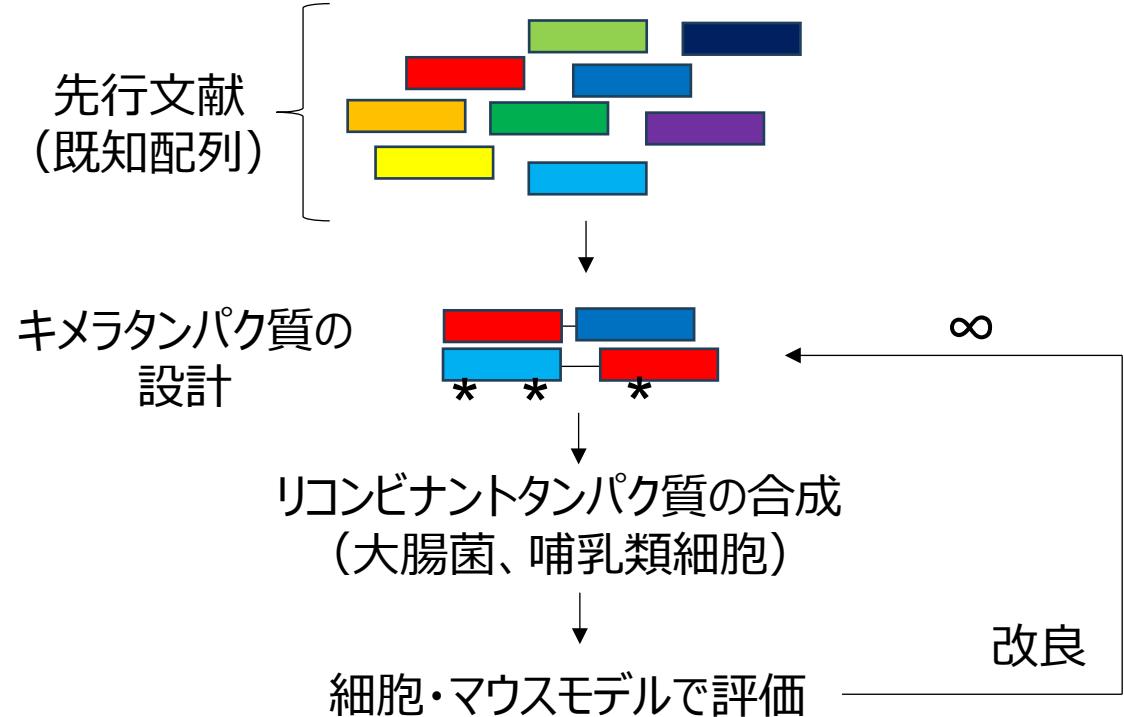
企業への貢献、PRポイント

当研究室の開発戦略 (since 2018)

“キメラ”タンパク質の開発



細胞膜透過性
+ RAS binder
+ RAS degrader
+Cell-type specificity
+ …



「こんなタンパク質を細胞内に送達したい」というニーズがあれば、
お気軽にお問い合わせください！

本技術に関する知的財産権

発明の名称 : 融合タンパク質

出願番号 : PCT/JP2025/ 11692

(2025-3-25 出願/優先日2024-3-26)

出願人 : 東海国立大学機構

発明者 : 本田諒

お問い合わせ先

東海国立大学機構 岐阜大学
学術研究・産学官連携推進本部
産学官連携推進部門

T E L 058－293－2025

F A X 058－293－2032

e-mail sangaku@t.gifu-u.ac.jp