

## KRAS-PDE $\delta$ 相互作用の低分子化合物による阻害は発がん性の KRAS シグナル伝達を障害する

原 秀太

KRAS は最も高頻度で変異が生じているがん遺伝子であり、抗がん剤開発の主な標的の 1 つだが、臨床的に有効な低分子の修飾因子の探索はまだ成功していない。今回 H Waldmann たちは、KRAS を標的とする新規な手法を報告している。この方法は、プレニル基結合タンパク質 PDE $\delta$  への KRAS の結合を阻害することで、KRAS の細胞内局在状態を変化させる。阻害剤スクリーニングにより、PDE $\delta$  のプレニル基結合ポケットにナノモラーの親和性で選択的に結合し、発がん性の KRAS シグナル伝達を阻害し、また KRAS 依存性のヒト膀胱癌細胞株増殖を抑制する複数の小型分子が見つかった。彼らの結果は、発がん性 RAS を標的とする薬剤の開発を目指す新規な創薬開発のヒントになる可能性があるので報告する。

### 紹介論文

#### Small molecule inhibition of the KRAS–PDE $\delta$ interaction impairs oncogenic KRAS signalling

Gunther Zimmermann<sup>1\*</sup>, Björn Papke<sup>2\*</sup>, Shehab Ismail<sup>3\*</sup>, Nachiket Vartak<sup>2</sup>, Anchal Chandra<sup>2</sup>, Maike Hoffmann<sup>4</sup>, Stephan A. Hahn<sup>4</sup>, Gemma Triola<sup>1</sup>, Alfred Wittinghofer<sup>3</sup>, Philippe I. H. Bastiaens<sup>2,5</sup> & Herbert Waldmann<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemical Biology, Max Planck Institute of Molecular Physiology, D-44227 Dortmund, Germany.

<sup>2</sup>Department of Systemic Cell Biology, Max Planck Institute of Molecular Physiology, D-44227 Dortmund, Germany.

<sup>3</sup>Structural Biology Group, Max Planck Institute for Molecular Physiology, D-44227 Dortmund, Germany.

<sup>4</sup>Department of Molecular Gastrointestinal Oncology, Ruhr- University Bochum, D-44801 Bochum, Germany.

<sup>5</sup>Chemical Biology, Faculty of Chemistry, TU Dortmund, D-44227 Dortmund, Germany.

Nature, 497, 638–642, (30 May 2013)

### 要旨

ファルネシル化された KRAS の適切な部位への局在とシグナル伝達は、プレニル基結合タンパク質 PDE $\delta$  により調節されており、PDE $\delta$  は KRAS の細胞質内での拡散促進によって空間的秩序を維持している。今回彼らは、哺乳類 PDE $\delta$  への KRAS 結合の低分子化合物による阻害が発がん性 RAS の内膜への局在を変化させ、これが発がん性 RAS シグナル伝達を抑制する新規な手法となることを示した。生化学的スクリーニングと続いて行われた構造を基盤とするヒット化合物最適化によって、KRAS–PDE $\delta$  相互作用の阻害剤が得られた。これらの化合物は、ナノモラーの親和性で PDE $\delta$  のプレニル基結合ポケットに選択的に結合し、発がん性 RAS シグナル伝達を抑制し、発がん性 KRAS 依存性のヒト膀胱癌がん細胞の増殖を *in vitro* および *in vivo* で阻害した。