CAS 記事から学ぶオンラインセミナー

RAS タンパク質を標的とするがん治療の展望

CAS
A division of the American Chemical Society

JAICI
化学情報協会

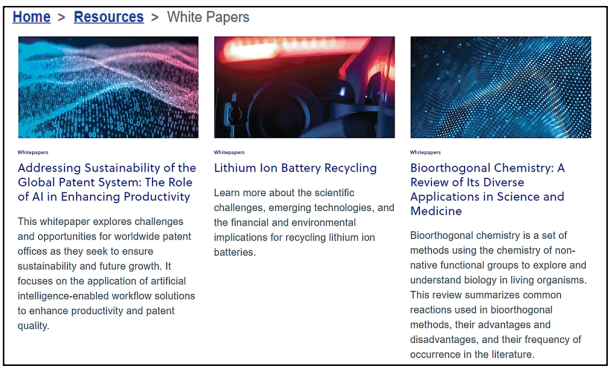
本日の内容

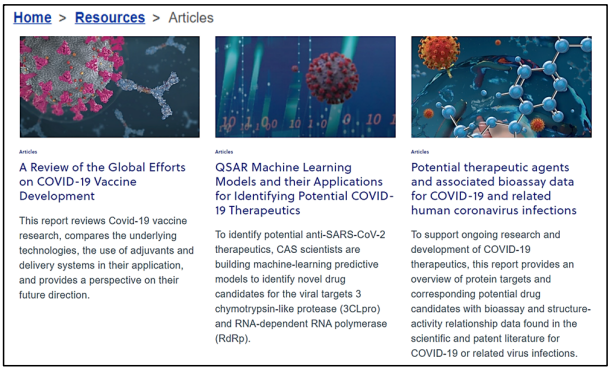
1. 本セミナーについて
2. CAS Blog のご紹介
   - RAS タンパク質を標的とするがん治療の展望
3. 今回のテーマに関する調査
   - CAS SciFinder^{n}, CAS STNext 利用例
4. 創薬研究ツールのご紹介
   - GOLD と CSD-CrossMiner

本セミナーについて

CAS の活動

CAS は科学分野に関する様々なトピックを分析し，
動向や展望をまとめ，情報を発信している





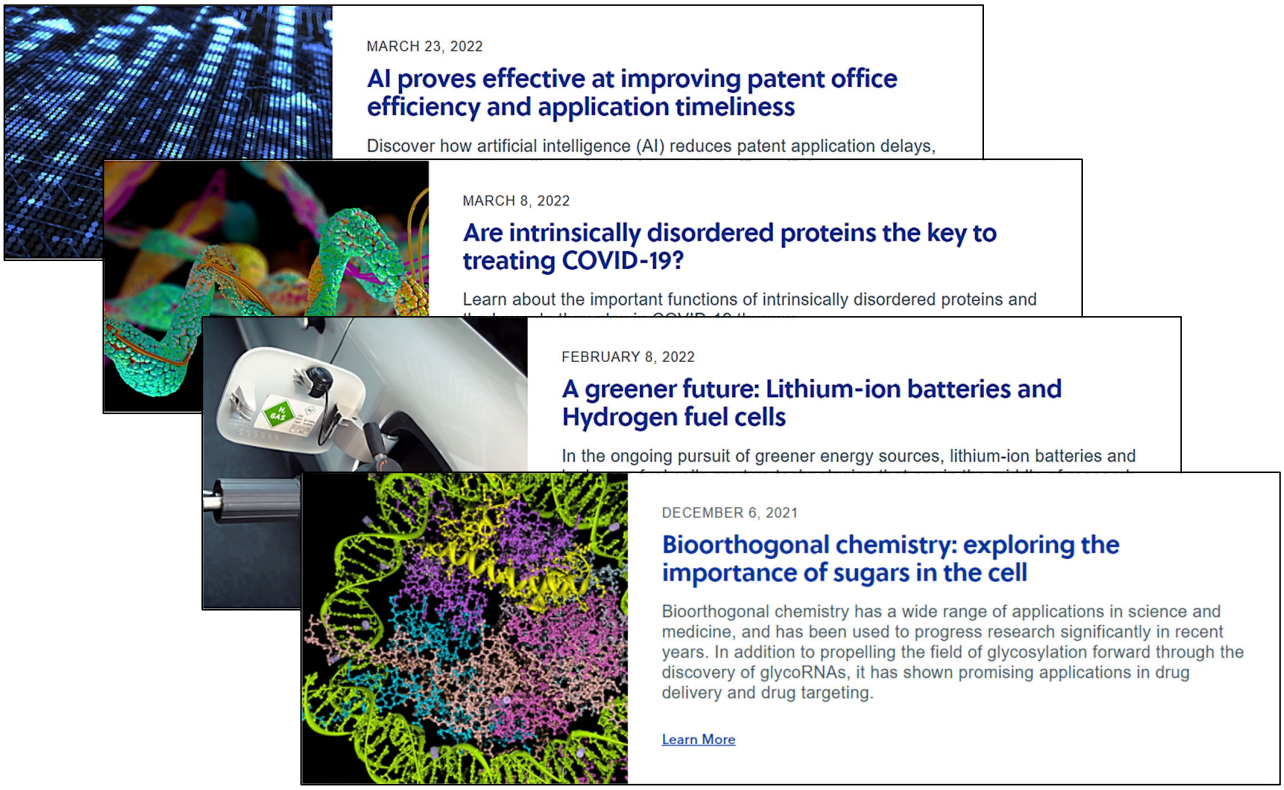
White papers
www.cas.org/resources （英語）
www.cas.org/ja/resources/whitepapers （日本語）

Blog
www.cas.org/resources/blog （英語）
www.cas.org/ja/blog （日本語）

Articles
www.cas.org/resources/articles （英語）
www.cas.org/ja/resources/articles （日本語）

© 2022 化学情報協会

タイムリーなトピックを，月 1～3 回のペースで配信



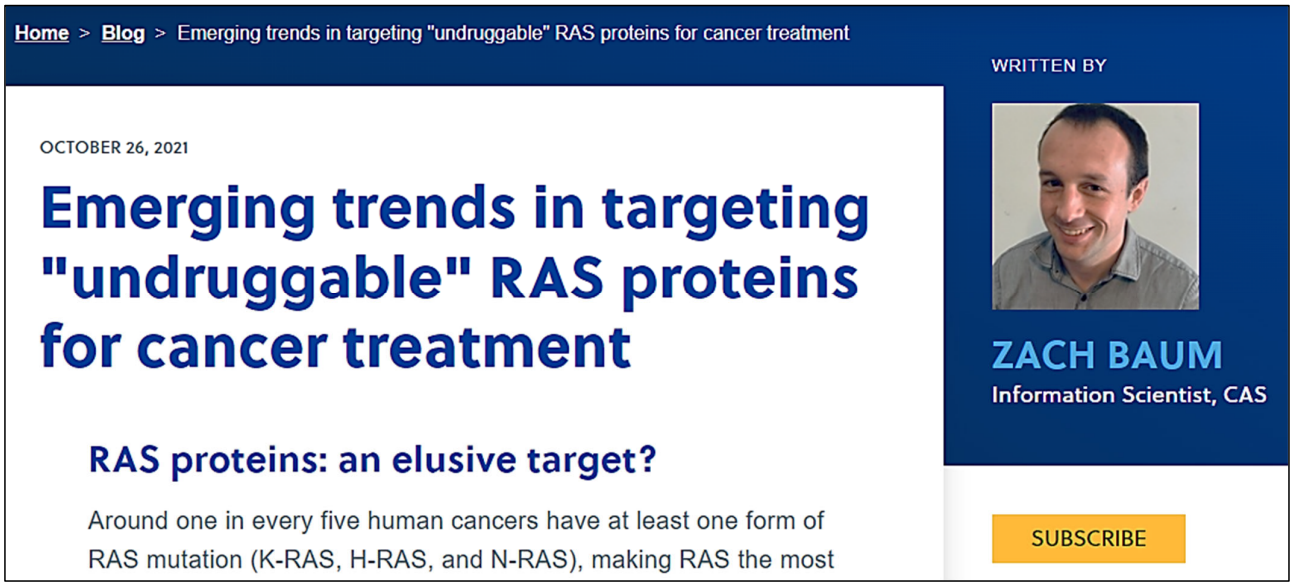
© 2022 化学情報協会

CAS Blog のご紹介

RAS タンパク質を標的とするがん治療の展望

今回のテーマ（CAS 記事 2021/10/26）

RAS タンパク質を標的とするがん治療の展望


Home > Blog > Emerging trends in targeting "undruggable" RAS proteins for cancer treatment

OCTOBER 26, 2021

Emerging trends in targeting "undruggable" RAS proteins for cancer treatment

RAS proteins: an elusive target?

Around one in every five human cancers have at least one form of RAS mutation (K-RAS, H-RAS, and N-RAS), making RAS the most

WRITTEN BY

ZACH BAUM
Information Scientist, CAS

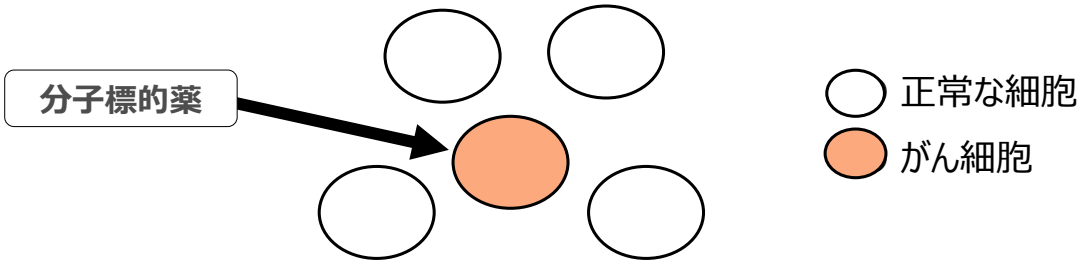
SUBSCRIBE

https://www.cas.org/resources/blog/ras-proteins-cancer-treatment （英語）
https://www.cas.org/ja/resources/blog/ras-proteins-cancer-treatment （日本語）

© 2022 化学情報協会

はじめに ～分子標的薬とは～

- がん細胞に存在する特定の分子を標的とし、異常な分裂や増殖といった特定の活動を抑える薬剤
  - ➢ がん細胞に選択的に作用し，体への負担が少ない

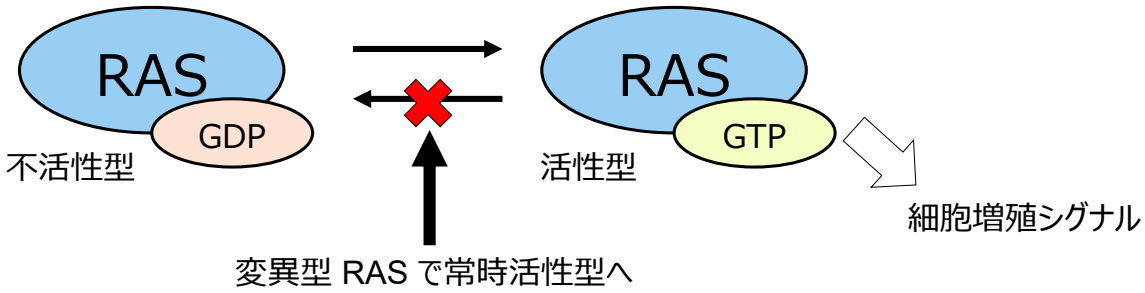


- がんの発生や進行に関わる「ドライバー遺伝子」の産物は治療薬の分子標的 (molecular target) となりうる

© 2022 化学情報協会

はじめに ～ RAS タンパク質～

- ヒトのがんで最も高頻度に異常が見つかるがん遺伝子
  - 細胞の増殖やアポトーシスの抑制などのシグナル伝達に関与
- RAS タンパク質は活性型と不活性型が存在



- RAS が変異によって常時活性型となると，細胞増殖が制御できず，がん化するリスクがある

© 2022 化学情報協会

はじめに ～ RAS タンパク質と癌の治療～

- 変異により常時活性化状態になった RAS の機能を阻害すれば，がんの治療につながる

↓

- 治療薬のターゲットとして，RAS は長年研究されてきた

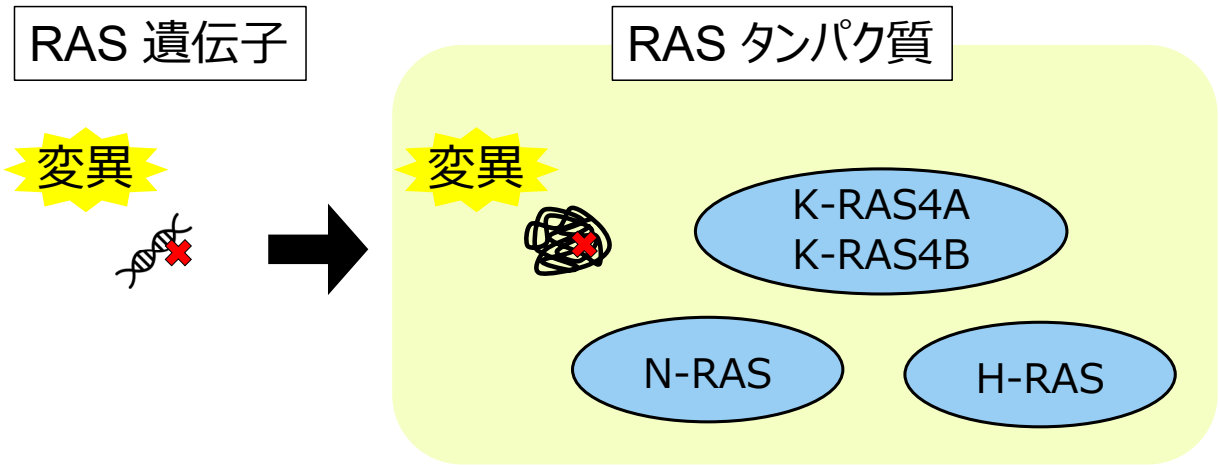
↓

- RAS タンパク質を標的とした研究はなかなか成功に至らず，“undruggable (創薬が困難)” と言われてきた

© 2022 化学情報協会

RAS タンパク質 ～ アミノ酸の変異 ～

■ RAS タンパク質には複数の種類がある



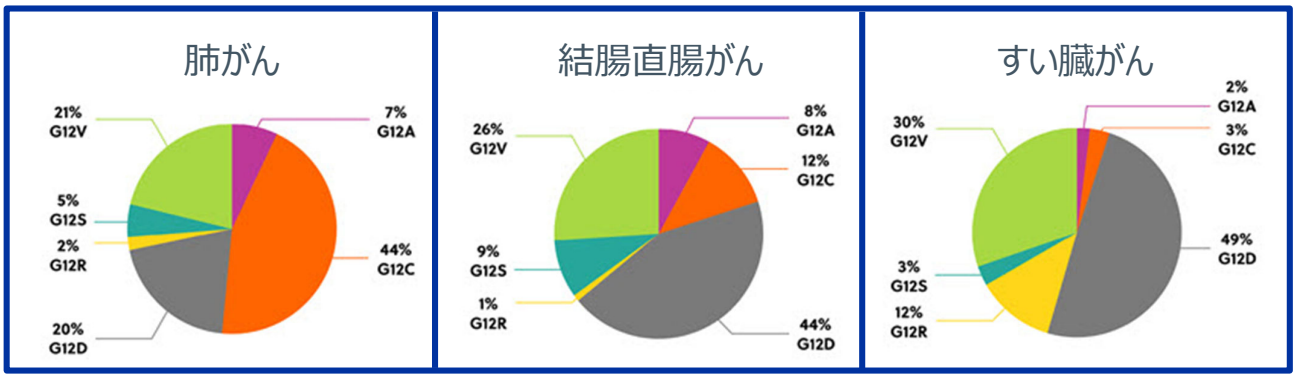
■ がんに関する変異位置として，12,13 番目のグリシンや 61 番目のグルタミンが知られている

© 2022 化学情報協会

K-RAS タンパク質 ～ 最も一般的な変異 ～

■ 12 番目のアミノ酸 グリシンの変異

➢ アスパラギン酸，バリン，システインへの変異で約 8 割を占める



CAS Blog より

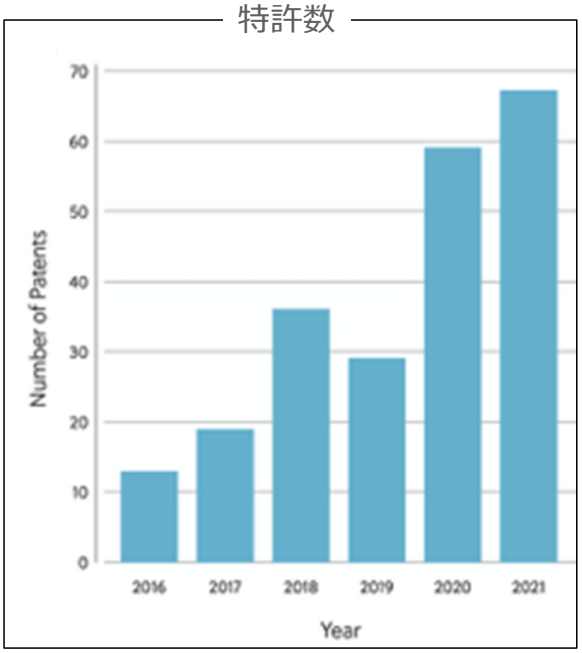
■ 36% G12D （グリシン→アスパラギン酸）
■ 23% G12V （グリシン→バリン）
■ 14% G12C （グリシン→システイン）

© 2022 化学情報協会

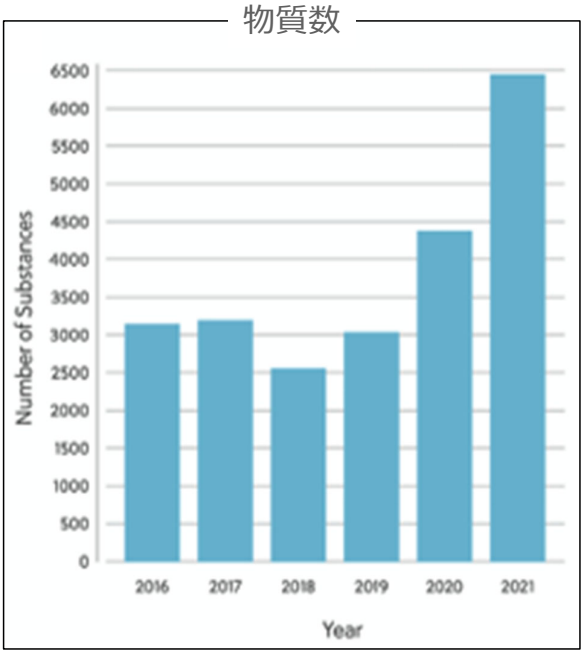
RAS 阻害剤に関する特許・物質

■ RAS 阻害剤に関する特許や物質は，近年増加傾向

特許数



物質数



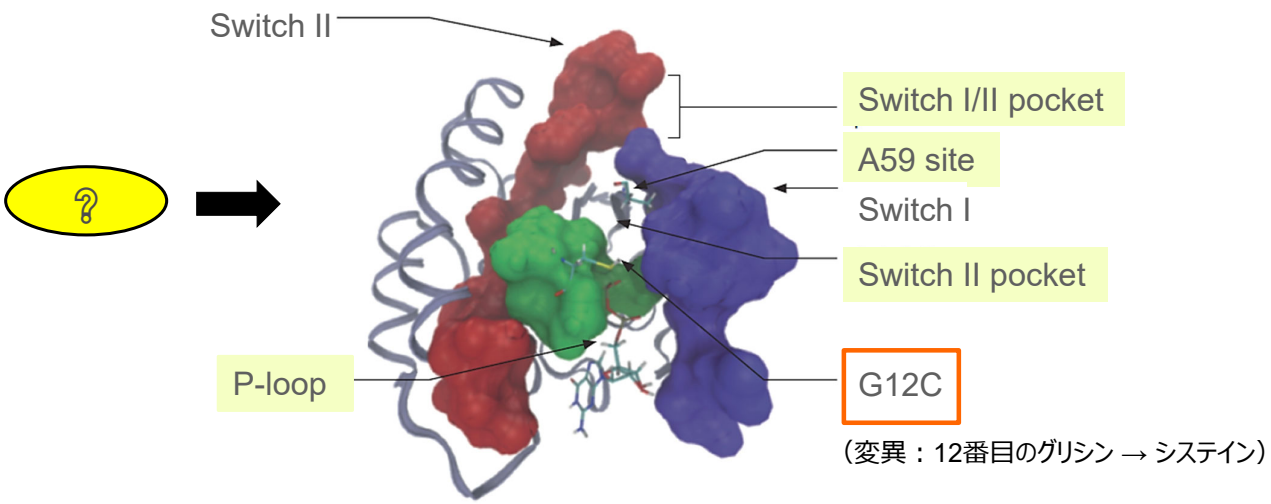
CAS Blog より

© 2022 化学情報協会

K-RAS タンパク質 ～ 結晶構造解析 ～

■ X 線結晶解析により得られる知見

➢ 複数のポケットが存在．これらのポケットに結合し RAS 阻害剤となりうる低分子の発見につながった．



GDP が結合した K-RAS G12C の X 線結晶解析

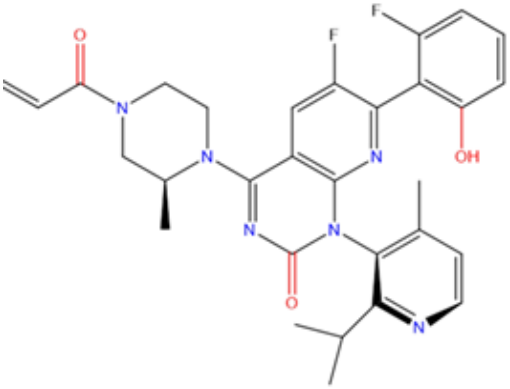
White Paper より

© 2022 化学情報協会

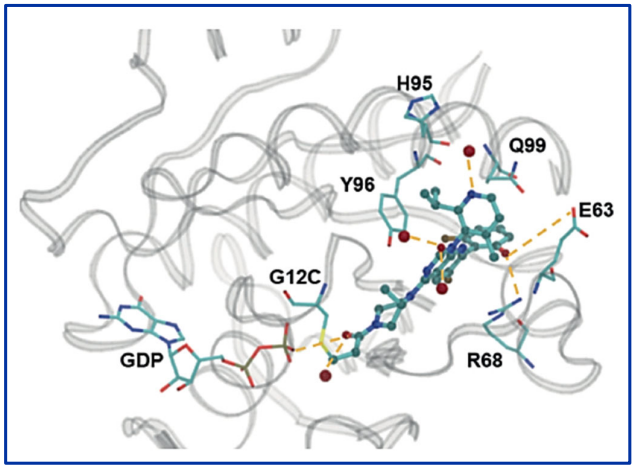
G12C 阻害剤：ソトラシブ (Sotorasib)

■ アムジェン社開発の K-RAS G12C 阻害剤

➢ G12C が変異した K-RAS にうまく結合する



Sotorasib



White Paper より

© 2022 化学情報協会

ソトラシブ 承認へ

■ ソトラシブは 2021 年 米国 FDA で承認された

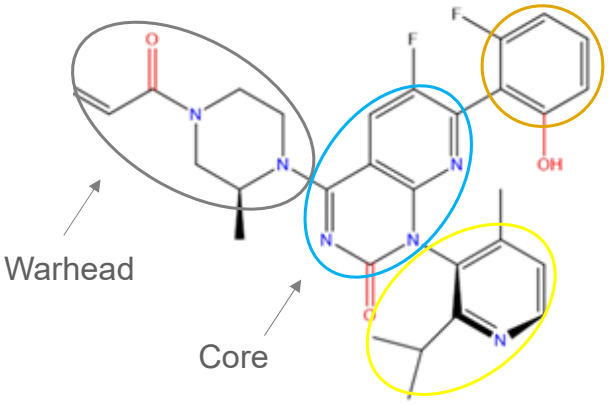
2018 年	K-RAS G12C 変異 固形腫瘍の治療薬として初めて臨床試験
2021 年 5 月	米国 FDA で迅速承認
2022 年 1 月	日本 厚生労働省で承認

対象	(K-RAS G12C 変異陽性の) 局所進行性 / 転移性 非小細胞肺癌 (NSCLC)

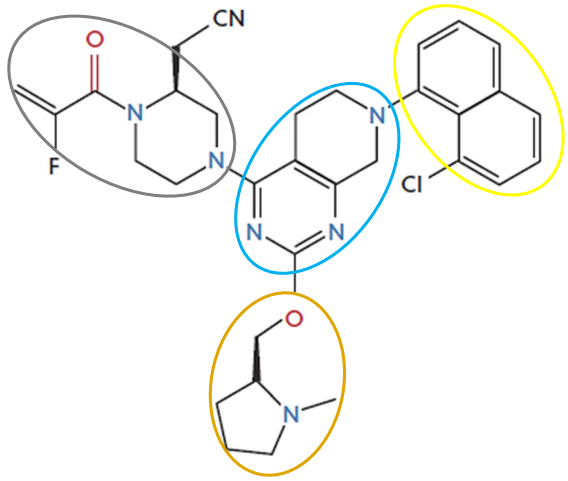
© 2022 化学情報協会

G12C 阻害剤

- Switch II pocket を介したその他の K-RAS G12C 阻害剤も臨床試験段階にある



Sotorasib



MRTX849

White Paper より

© 2022 化学情報協会

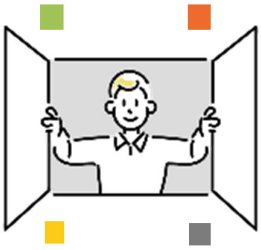
がん治療薬開発の旅は続く

- 変異した RAS の種類や，そのコドンおよびアミノ酸変異位置は，組織やがんにより異なる.

↓

- それぞれの構造への阻害剤が見つかればさらに治療できるがんの種類が増える.

↓



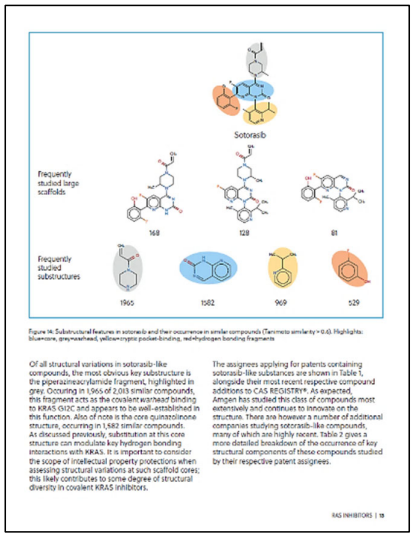
- 新たなゲートウェイは開かれた.
RAS タンパク質を標的のがん治療薬開発の旅は続く.

© 2022 化学情報協会

本テーマの CAS Blog には続きが…

■ テーマによっては White Paper がある

➢ 今回のテーマはさらに掘り下げて解析している



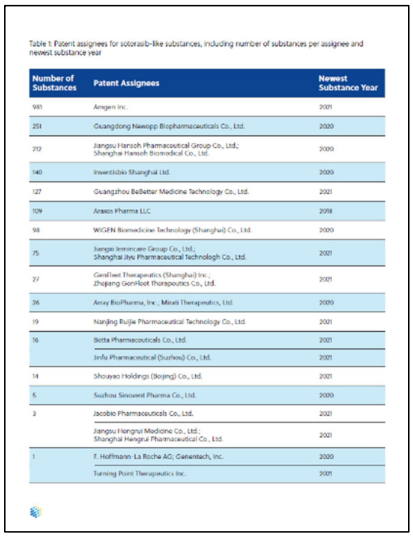


Table 1: Patent assignees for sotorasib-like substances, including number of substances per assignee and newest substance year

Number of Substances	Patent Assignees	Newest Substance Year
981	Amgen Inc.	2021
251	Guangdong Newopp Biopharmaceuticals Co., Ltd.	2020
212	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Group Co., Ltd.; Shanghai Hansoh Biomedical Co., Ltd.	2020
140	Inventisbio Shanghai Ltd.	2020
127	Guangzhou BeBetter Medicine Technology Co., Ltd.	2021
109	Araxes Pharma LLC	2018
98	WIGEN Biomedicine Technology (Shanghai) Co., Ltd.	2020
75	Jiangsu Ienmicare Group Co., Ltd.; Shanghai Jiyu Pharmaceutical Technologh Co., Ltd.	2021
27	GenFleet Therapeutics (Shanghai) Inc.; Zhejiang GenFleet Therapeutics Co., Ltd.	2021
26	Array BioPharma, Inc.; Mirati Therapeutics, Ltd.	2020
19	Nanjing Ruijie Pharmaceutical Technology Co., Ltd.	2021
16	Betta Pharmaceuticals Co., Ltd.	2021
	Jinfu Pharmaceutical (Suzhou) Co., Ltd.	2021
14	Shouyao Holdings (Beijing) Co., Ltd.	2021
5	Suzhou Sinowell Pharma Co., Ltd.	2020
3	Jacobio Pharmaceuticals Co., Ltd.	2021
	Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd.; Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co., Ltd.	2021
1	F. Hoffmann-La Roche AG; Genentech, Inc.	2020
	Turning Point Therapeutics Inc.	2021

www.cas.org/resources/whitepapers/ras-inhibitors （英語）
www.cas.org/ja/resources/whitepapers/ras-inhibitors （日本語）

© 2022 化学情報協会

今回のテーマに関する調査

CAS SciFinder^{n}, CAS STNext 利用例

CAS 製品のご紹介

■ 検索ツール CAS SciFinder^{n} や CAS STNext を利用して様々な情報を調査できる

エンドユーザー向き

知財・情報
検索専門家向き

CAS SciFinder^{n}

CAS
A division of the
American Chemical Society

© 2022 化学情報協会

G12C RAS タンパク質阻害剤の調査 (CAS SciFinder^{n})

RAS タンパク質阻害剤をキーワードで検索

↓ ブール演算子，アスタリスク，二重引用符の利用

文献中の物質を集める

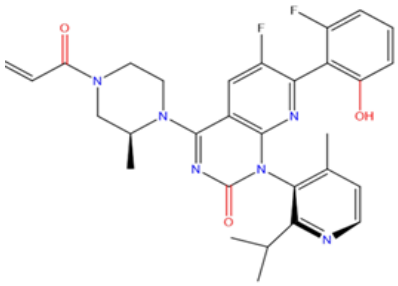
↓ 生理活性，部分構造による限定

G12C RAS タンパク質阻害剤を確認

© 2022 化学情報協会

ソトラシブ類似構造の調査・解析 (CAS SciFinder^n)

ソトラシブに類似した構造を検索



類似性構造検索

構造の類似性と関連特許のマップを作成

物質に関連づけて発行年や出願人を解析

© 2022 化学情報協会

RAS タンパク質阻害剤の開発状況の調査 (CAS STNext)

ソトラシブの薬効分類や薬理作用で検索

EphMRA コード	
L	Antineoplastic and Immunomodulating agents （抗新生物薬と免疫抑制薬）
L1	Cytostatics （細胞増殖抑制剤）
L1X9	All other antineoplastics （その他の抗新生物薬）

会社ごとに物質や開発状況確認

© 2022 化学情報協会

参考資料

- CAS SciFinder^{n}
  - 検索ガイド
    www.jaici.or.jp/scifinder-n/ref/sfn.pdf
  - 技術資料
    www.jaici.or.jp/scifinder-n/doc.html
- CAS STNext
  - 医薬情報調査
    www.jaici.or.jp/stn/pdf/ref-pharm.pdf
    EphMRA コード www.ephmra.org/Classification
  - 技術資料
    www.jaici.or.jp/stn/stn_doc.html

© 2022 化学情報協会

検索方法等のお問い合わせ

CAS SciFinder^{n} や CAS STNext のご質問はヘルプデスクまで

化学情報協会　ヘルプデスク

Tel　：0120-003-462

Mail：support@jaici.or.jp

© 2022 化学情報協会

契約プランのご紹介

CAS SciFinder Discovery Platform

研究ワークフローに必要な情報検索ツールを総合的に提供

- **CAS SciFinder^{n}**
  - 化学物質や文献，反応情報等を含む科学情報検索ツール
- CAS Formulus
  - 製剤・配合情報の検索ツール
- CAS Analytical Methods
  - 分析手法の検索ツール

www.jaici.or.jp/scifinder-discovery-platform/
www.jaici.or.jp/scifinder-n/plan.html

STN IP Protection Suite

調査ニーズに総合的なソリューションを提供

- **CAS STNext**
  - 広範な科学技術分野のデータベース
- Biosequences Search
  - STNext 上で実行可能な配列検索
- CAS Scientific Patent Explorer
  - 特許調査のための検索ツール
- FIZ PatMon
  - 特許のモニタリングツール

www.jaici.or.jp/stn-ip-protection-suite/
www.jaici.or.jp/stn/stn_ff.html

© 2022 化学情報協会

創薬研究ツールのご紹介

GOLD と CSD-CrossMiner

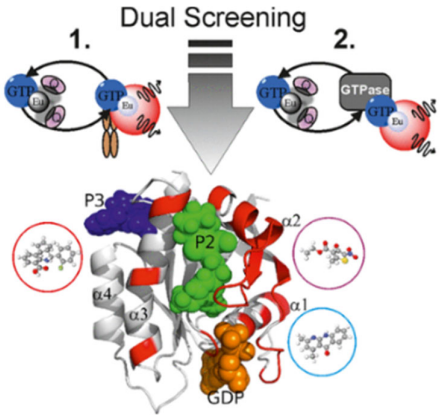
創薬研究ツールのご紹介 - GOLD

■ **GOLD** ：低分子がタンパク質の結合部位にどのようにドッキングするかを計算するプログラム

（例）野生型と変異型 RAS の 構造データはあるが，結合部位がどこかわからない.

本製品を使って RAS タンパク質と RAS 阻害剤のドッキングした例

High-Throughput Dual Screening Method for Ras Activities and Inhibitors



https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b04904

ランダム・ドッキングの実施：
結合部位を指定せず可能性のある複数のキャビティーにドッキング

本製品は，PDB に登録されている構造に対し，結合ポーズを再現することに成功．具体的には，結合部位が既知の RAS タンパク質全体に対し，結合部位を MM-GBSA 法を使って予測した.

さらなる応用：
結合部位のPharmacophoreを理解することで，阻害剤の分子設計に生かせる．→ CSD-CrossMiner

GOLDのお問合せは，科学データ情報室まで crystal@jaici.or.jp

© 2022 化学情報協会

創薬研究ツールのご紹介 – CSD CrossMiner

■ **CSD CrossMiner** ：ファーマコフォアを指定して PDB や CSD の構造データベースを検索するツール

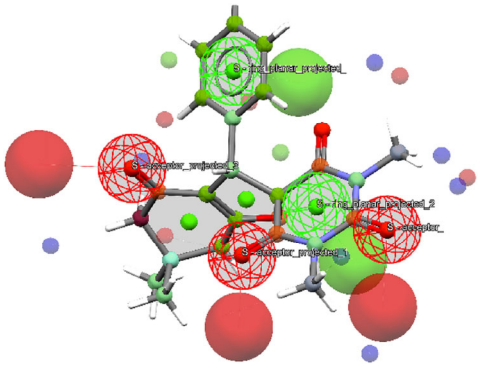
（例）ワンポット反応で合成した新規化合物の検証を行いたい

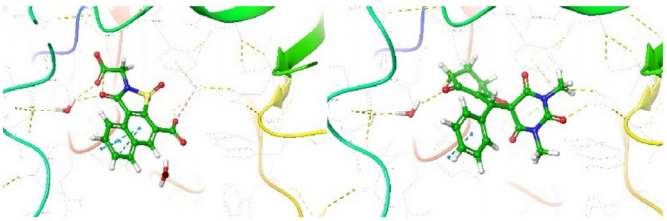
本製品を使った阻害剤の scaffold hopping の例

Electrocatalytic multicomponent one-pot approach to tetrahydro-2'*H*,4*H*-spiro[benzofuran-2,5'-pyrimidine] scaffold

https://doi.org/10.1002/jhet.4274

本製品を使って，結合部位に対し constrained scaffold 検索を実施．ここで見つけた新しい骨格は，既存のアルドース還元酵素阻害剤と類似の結合構造をすることが示された





CSD CrossMiner のお問合せは，科学データ情報室まで crystal@jaici.or.jp

© 2022 化学情報協会