

腫瘍選択的pan-RAS分解タンパク質医薬の開発

S1-226103

岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科
准教授：本田 諒



ビジョン

- 腫瘍抗原依存的送達・タンパク質分解を兼ね備えた新規モダリティRIDER (Receptor-guided Intracellular Degradator) を考案。
- その第一弾として、RAS変異を有する膵癌・大腸癌・肺癌等の難治性固形がんに対し、腫瘍細胞内RASを選択的・持続的に分解する新規タンパク質医薬の開発を行う。
- これにより、既存のRAS阻害薬における「対象変異が限定されていること」「耐性化」「正常組織RASへの作用による毒性」のすべてを克服したPan-RAS分解医薬を開発する。

市場性

- RAS変異は全がんの約20~30%に關与し、RAS変異がんは年間約300-600万人規模の患者集団を形成する。
- 競合として、KRAS G12C阻害薬、Daraxonrasib/RMC-6236 (pan-RAS阻害薬) やSetidegrasib/ASP3082 (KRAS G12D 分解薬) があるものの、腫瘍細胞選択性を有さない。
- 本シーズは、腫瘍選択的pan-RAS分解という次世代モダリティに位置付けられるものであり、既存薬の非奏効例・再発例・用量制限例を含む広い市場機会を狙うことができる。

新規性・優位性

- RIDER (Receptor-guided Intracellular Degradator) という、腫瘍抗原依存的送達・タンパク質分解を兼ね備えた新規モダリティコンセプトを立案。
- KRAS/NRAS/HRASを包括的に制御し、binder型の低分子RAS阻害薬とは異なり、RASそのものの分解による薬効持続性が期待される。
- IC50 < 1 pMの強力な活性
- 陽性/陰性細胞間で1,000倍を超える選択性を立証

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・バイオテック/創薬支援・CMO/CDMO/CRO/SMO・医療/診断/分析(機器)・ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

PK/PD解析・治験薬製造・安全性/免疫原性評価、適応がん種探索、資金調達、事業化支援

研究概要

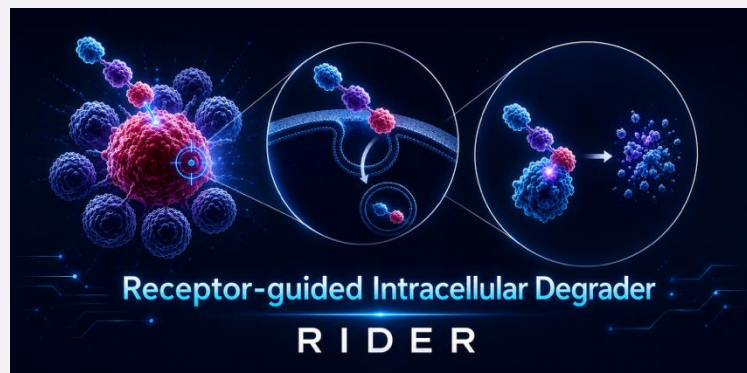
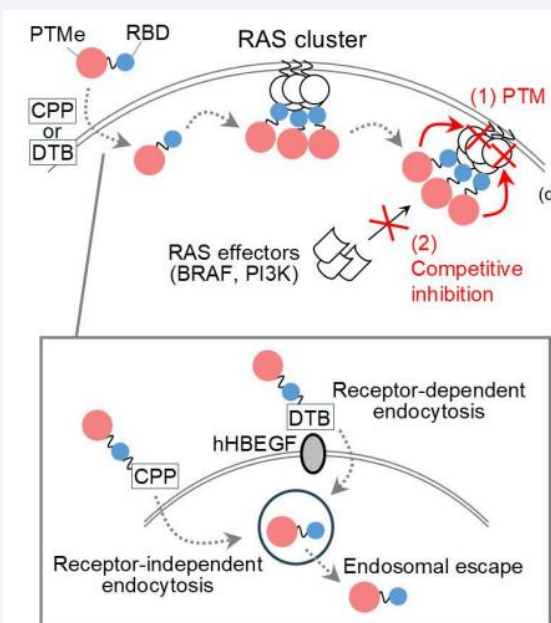
Key Words: #タンパク質医薬, #標的タンパク質分解, #pan-RAS分解, #腫瘍選択的送達, #遺伝子変異, #バイオマーカー, #免疫応答

【研究概要】

- RAS変異固形がんを対象に、腫瘍細胞選択的に細胞内RASを分解する組換えタンパク質医薬を開発する。
- 本分子は、腫瘍抗原結合ドメイン、細胞内送達ドメイン、RAS結合ドメイン、RAS分解酵素ドメインを統合した多機能融合タンパク質である。
- 腫瘍抗原Xおよび腫瘍抗原YでfM~pMオーダーのin vitro活性、1,000倍以上の腫瘍抗原依存的選択性、xenograftモデルでの抗腫瘍効果を確認済み。
- 今後はリンカー最適化、リード分子選定、血中安定性・PK/PD・安全性・免疫原性評価、CMC/GMP製造基盤の構築を進める。

【関連文献】

Nomura, T.K. et al. (2026) Nature Communications
Nomura, T.K. et al. (2021) Cell Chemical Biology 28(11):1581-1589.e6.



Protein-based pan-RAS inhibitor for RAS-driven cancers

KRAS signaling → Tumor growth | RRSP-RBD treatment → RAS cleavage → Signal OFF

Existing RAS inhibitors

- KRAS G12C focused
- Limited mutation coverage
- Resistance concerns

This seed

- Protein-based modality
- pan-RAS activity
- Immune related mechanism

Need

High unmet need in pancreatic, colorectal

Advantage

Broad RAS suppression and novel mechanism

Future

PK/safety, partnering

Seeking partners: Pharma / Biotech / CDMO / DDS / VC