KRas 超可変領域を模倣した中分子による KRas 脂質修飾の制御

（信州大農 [1]）○堀内 直己 [1]・大神田 淳子 [1]

Mid-sized proteomimetics of KRas hypervariable region shows dual inhibition activity against KRas lipid modification

([1] *Academic Assembly, Institution of Agriculture, Shinshu University*)
○Naomi Horiuchi,[1] Junko Ohkanda[1]

KRas is the most frequently mutated Ras isoform in human cancers and drives aggressive tumorigenesis, thus being a most actively studied drug target over the last decade. However, unusual lipid modification of C-terminal hypervariable region of KRas by farnesyltransferase (FTase) and Type-I geranylgeranyl transferase (GGTase I) makes it difficult to suppress activated KRas. In this presentation, we report rational design of mid-sized proteomimetics of KRas hypervariable region by linking a phenylpiperidine-based scaffold and *N*-substituted imidazole moiety. These compounds were designed to simultaneously bind to the active site and the common acidic PPI interface of FTase and GGTase I and were shown to be highly potent against farnesylation and geranylgeranylation of the C-terminus of KRas in low nanomolar range *in vitro*. Furthermore, these compounds were found to be antiproliferative against KRas-oncogenic pancreatic cancer cell-line MiAPaCa-2, of which IC_{50} values were significantly improved that of previously developed thiol-containing bivalent inhibitor[1]. These results may shed light on potential clinical application of cell permeable mid-sized proteomimetics for targeting KRas lipid modification.

Keywords : KRas; Posttranslational lipid modification; Protein-protein interactions; Dual inhibitors; Mid-sized molecules

がんの 90%以上に見出される変異 KRas は、MAPK 増殖シグナルを亢進するがん因子として常に重要な創薬対象である。しかし、KRas の C 末端脂質修飾を標的とすることは、KRas C 末端超可変領域がファルネシル転移酵素(FTase)や I 型ゲラニルゲラニル転移酵素(GGTase I)により特異的に脂質修飾されており困難とされてきた。本発表では、KRas 超可変領域を模倣した合成中分子による KRas 脂質修飾阻害活性について報告する。化合物はフェニルピペリジン骨格に *N*-置換イミダゾールを連結し、FTase と GGTase I の活性部位と共通の酸性 PPI 作用面を同時認識するように合理設計した。その際、PPI 作用面認識部位に種々の塩基性官能基を導入し構造活性相関を検討した。*In vitro* 阻害試験の結果、これらの化合物は KRas C 末端のファルネシル化およびゲラニルゲラニル化に対して低 nM 領域で阻害活性を示し、dual 阻害剤として機能することが示された。また化合物は KRas 発癌性ヒトすい臓癌細胞株 MiAPaCa-2 に対して増殖抑制活性を示し、その活性は以前報告したチオール含有化合物 [1] の活性を上回ることが明らかとなった。これらの結果は、細胞膜透過性中分子を基盤とするたんぱく質模倣剤が、KRas 特異的脂質修飾を制御する可能性を示し、新規抗がん剤の創製に繋がる道筋を示している。

1) M. Tsubamoto, *et al. Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 13531–13536.

© The Chemical Society of Japan