

令和4年5月21日	発表者 塩原 彩音
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2022 , 65, 6940-6952.	
【Title】 Discovery of AZD4625, a covalent allosteric inhibitor of the mutant GTPase KRAS ^{G12C}	
【Affiliation & Authors】 Oncology R&D, AstraZeneca, Cambridge CB4 0WG, U.K. Jason G. Kettle, Sharan K. Bagal, Sue Bickerton, <i>et al.</i>	
【Abstract】 RAS 遺伝子の変異は様々ながんに認められており、すべての固形腫瘍の約 30%で確認されている。KRAS の発見から 30 年以上経過しても、低分子薬で標的にするのが難しく、undruggable とも呼ばれていた。しかし 2013 年、KRAS の G12C 変異においてアロステリック部位に溝が存在し、変異システイン残基と共有結合を形成することで不可逆的に KRAS ^{G12C} を阻害できることが報告された。そのため、KRAS ^{G12C} を標的とした研究が活発に行われている。 筆者らは、比較的活性のある化合物 22 から piperazine、quinoline 間にテザーを導入することで、コンホメーションを固定化し、強い活性を示すことを期待した。その結果、8 員環を導入した化合物 28 (KRAS ^{G12C} IC ₅₀ = 0.009 μM) を見出した。しかし、rat の PK 試験においてバイオアベイラビリティが 0%を示した。このことは、acrylamide がグルタチオンと結合し、グルタチオン抱合を受けたことが原因であると考えられた。そこで、piperazine を Me 化し、立体障害によるグルタチオン付加の阻害を期待した。その結果、バイオアベイラビリティが向上した化合物 21 (AZD-4625) (KRAS ^{G12C} IC ₅₀ = 0.003 μM, bioavailability = 75%) を見出した。 KRAS ^{G12C} 変異を持つ MIA PaCa-2 xenograft マウスモデルに AZD-4625 を 1 日 1 回経口投与したところ、4 mg/kg の用量で腫瘍の成長を阻害した。さらに高用量 (100 mg/kg) では腫瘍の退縮が認められた。また、RAS/MAPK シグナル伝達経路では、リン酸化によりシグナルが伝達されることから、様々な細胞株で p90RSK のリン酸化阻害を検証した。その結果、非 KRAS ^{G12C} 変異腫瘍細胞株ではリン酸化の阻害が認められず、KRAS ^{G12C} を選択的に阻害することが示唆された。今後 AZD-4625 は KRAS ^{G12C} 変異のあるがんの治療薬として期待される。	