

2019年1月25日

各 位

会 社 名 カルナバイオサイエンス株式会社  
代表者名 代表取締役社長 吉野 公一郎  
(コード番号：4572)  
問合せ先 取締役経営管理本部長 山本 詠美  
(TEL：078-302-7075)

新しいスクリーニングシステムに関する研究成果の  
学術雑誌「Scientific Reports」への掲載のお知らせ

新しい創薬技術の開発を目指して米国に設立しました「カルナバイオ C-Lab」(以下、C-Lab)で得られた研究成果が、世界的総合学術雑誌「Nature」を発行する英国Nature Publishing Groupの国際科学雑誌「Scientific Reports」に1月24日付にて掲載されましたのでお知らせいたします。

当社は、キナーゼを標的とした低分子の分子標的薬の創製を目指して、がんや免疫炎症疾患等のアンメット・メディカルニーズが高い疾患を中心とした新規性の高い薬剤の研究開発を行っております。C-Labでは、新しい創薬技術の開発を目指して基礎研究を実施してきましたが、今回、当社が保有するスプリットルシフェラーゼ技術を応用し、より副作用の少ないBRAF阻害薬のスクリーニングシステムの開発に成功し、その研究成果が、国際的な学術雑誌「Scientific Reports」に掲載されました([www.nature.com/articles/s41598-018-37213-2](http://www.nature.com/articles/s41598-018-37213-2))。

**論文タイトル**

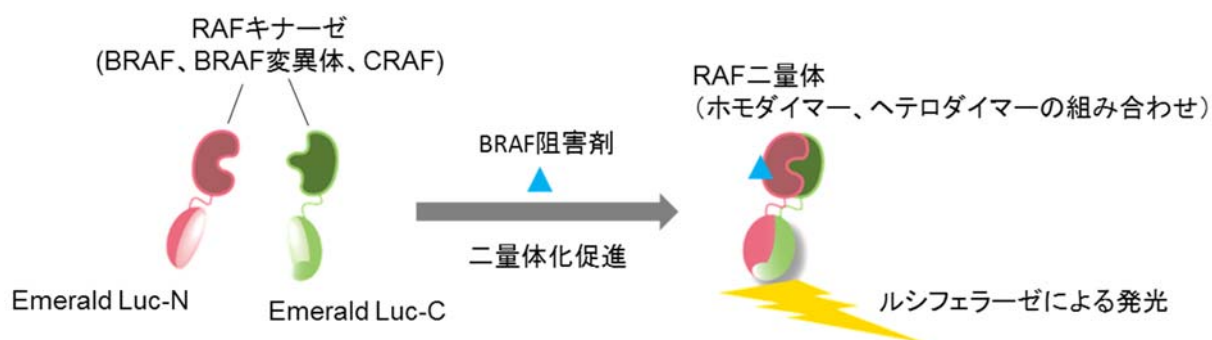
Development of Highly Sensitive Biosensors of RAF Dimerization in Cells

**論文の概要**

近年、新しいがんの治療薬として研究開発が進められている分子標的薬は、従来の化学療法に比べて副作用が少なく、治療効果が高いことが知られています。なかでも、細胞内の異常なシグナル伝達に関わるキナーゼを阻害する「キナーゼ阻害薬」は、がんの分子標的薬として注目されており、非常に活発な創薬研究がおこなわれています。RAS-RAF-MEK-ERK細胞内シグナルカスケード反応を担うRAFキナーゼ(ARAF, BRAF, CRAFの3種が存在)は、細胞の生存、増殖の促進に関わっており、その遺伝子の異常が、細胞の異常な増殖によってがんを発生させることが報告されています。特に、BRAF遺伝子の異常はメラノーマ(悪性黒色腫。皮膚に発生する悪性度の非常に高いがん)の60%に見られ、BRAFキナーゼは、がん治療の標的として非常に注目されています。すでに米国食品医薬品局(Food and Drug Administration, FDA)で承認されているBRAF阻害剤であるvemurafenibやdabrafenibは、臨床において高い治療効果が報告されていますが、パラドックス的に起こるシグナル活性化によって皮膚扁平上皮癌などの副作用が起こることも

知られています。このことから、より副作用の少ない安全なBRAF阻害剤の開発が求められています。このパラドックス的シグナル活性化の原因は、BRAF阻害剤によるRAFの二量体化促進であることが報告されていることから、当社では、RAFの二量体化を促進しないBRAF阻害剤を見出すことができるスクリーニング系の開発が重要と考え、当該スクリーニング系の開発に着手いたしました。その結果、当社が保有するスプリットルシフェラーゼ技術を応用することで、細胞内でのRAFの二量体化を簡便に測定することができるバイオセンサーの開発に成功いたしました（図）。作製したバイオセンサーをもちいて、これまでに報告されているRAF阻害剤10化合物について、RAF二量体化の促進の程度を網羅的に調べました。その結果、各阻害剤において、RAF二量体化促進活性の程度が様々であること、またRAF阻害活性とRAF二量体化促進活性の程度は必ずしも相関しないことを明らかにいたしました。本結果から、本論文で作製したバイオセンサーは、より副作用が少なく安全な次世代BRAF阻害薬の開発に役立つことが期待されます。

図. RAFキナーゼの二量体化をモニターできるバイオセンサー



#### 発表論文

雑誌名： Scientific Reports  
 タイトル： Development of Highly Sensitive Biosensors of RAF Dimerization in Cells  
 著者： Kyoko Miyamoto, Masaaki Sawa  
 DOI： 10.1038/s41598-018-37213-2  
 論文リンク [www.nature.com/articles/s41598-018-37213-2](http://www.nature.com/articles/s41598-018-37213-2)

以上