



プロテインキナーゼ 説明資料

2003年10月

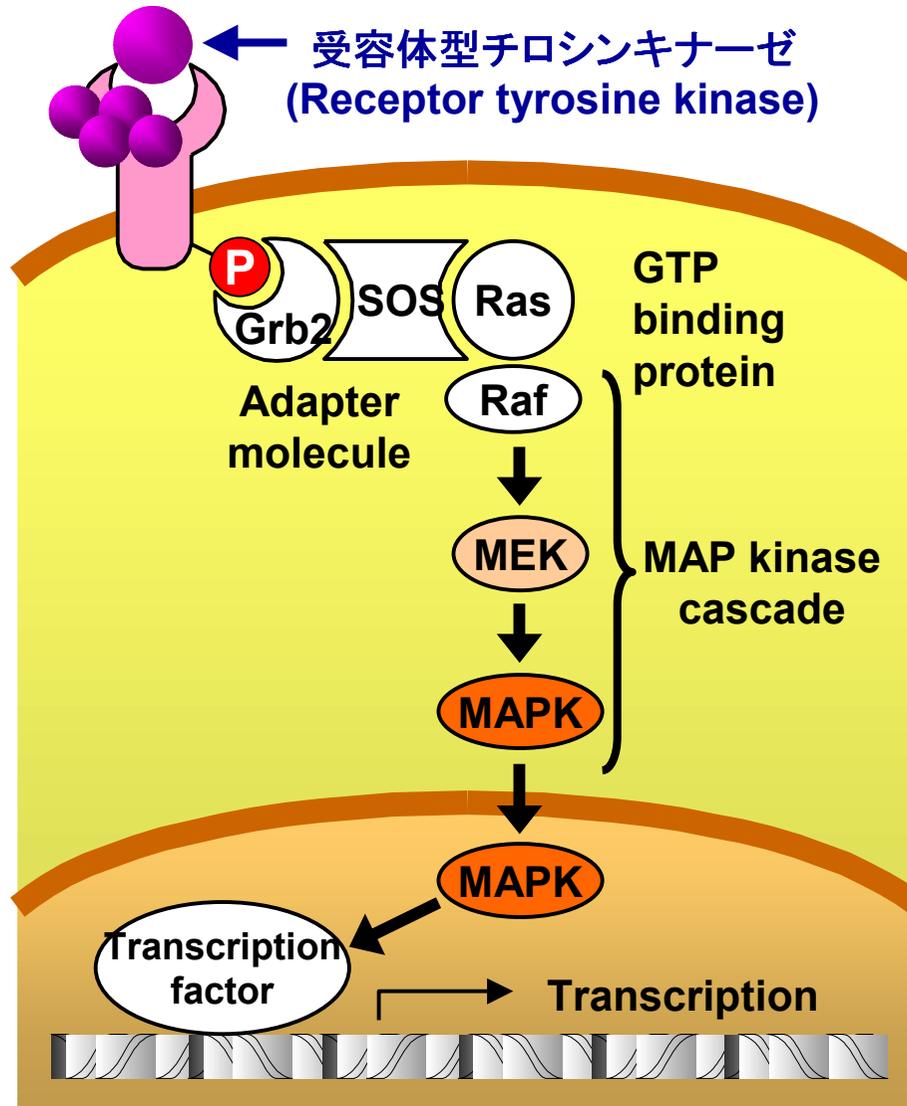
カルナバイオサイエンス株式会社
www.carnabio.com



プロテインキナーゼとは

- プロテインキナーゼ(蛋白質リン酸化酵素)は、種々の蛋白質をリン酸化し、リン酸化された蛋白質は、その荷電状態や立体構造が大きく変化するため、特定の蛋白質と結合したり移動したりします。
- そして、リン酸化された蛋白質が細胞の核に移動し、細胞増殖や遺伝子の転写活性を変化させます。その結果として、細胞は増殖したり移動したりします。しかし、これらの情報伝達が異常になり制御ができなくなると、細胞の悪性転換が引き起こされると考えられています。
- プロテインキナーゼとは、このように蛋白質をリン酸化する酵素で、518個が知られています。これらは、蛋白質のアミノ酸残基のセリン、スレオニンをリン酸化する388個のセリン-スレオニンキナーゼと、おなじくアミノ酸残基のチロシンをリン酸化するチロシンキナーゼ90個に大別されます。
- プロテインキナーゼは、いろいろな病気に関与していると考えられていますので、治療薬の標的になっています。しかしながら、その種類が多いために特定のプロテインキナーゼだけに作用させる必要があります。最近開発されたプロテインキナーゼを標的にした治療薬は、特定のプロテインキナーゼだけに作用するため分子標的治療薬と呼ばれています。

チロシンキナーゼの段階的伝達の仕組み



- 受容体型チロシンキナーゼとリガンドが結合します。
- リン酸化レセプターと細胞内で複合体を形成します。
- 下流に向かって蛋白質のリン酸化を行いスイッチONにしていきます。
- リン酸化した蛋白質が核内へ移行します。
- 遺伝子転写因子をリン酸化して転写活性を上昇させます。



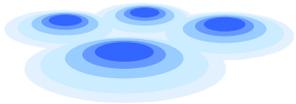
分子標的治療薬とプロテインキナーゼ

- ヒトゲノムが解読され、ヒトの中にどのような遺伝子が存在するかがほぼ明らかになり、疾患と遺伝子との関連性が急速に解明されつつあります。
- 遺伝子がコードしている蛋白質を網羅的に作ることにより、標的分子と類似の分子を全て作ることが可能になりました。
- 化合物が標的分子と類似の分子に対して作用するかどうかを網羅的に検討することにより、化合物が標的分子に選択的かどうかを明らかにすることができるようになりました。
- プロテインキナーゼ(蛋白質リン酸化酵素)は、ヒトゲノムの少なくとも約2%を構成し、最も基本的な細胞と細胞間の情報伝達を司っています。
- プロテインキナーゼの細胞間の情報伝達の重要性に着目されたのは、20年ほど前で、キナーゼ活性と触媒メカニズムを理解して、キナーゼの活性を抑止する安全で有効な薬の研究が進んでいます。

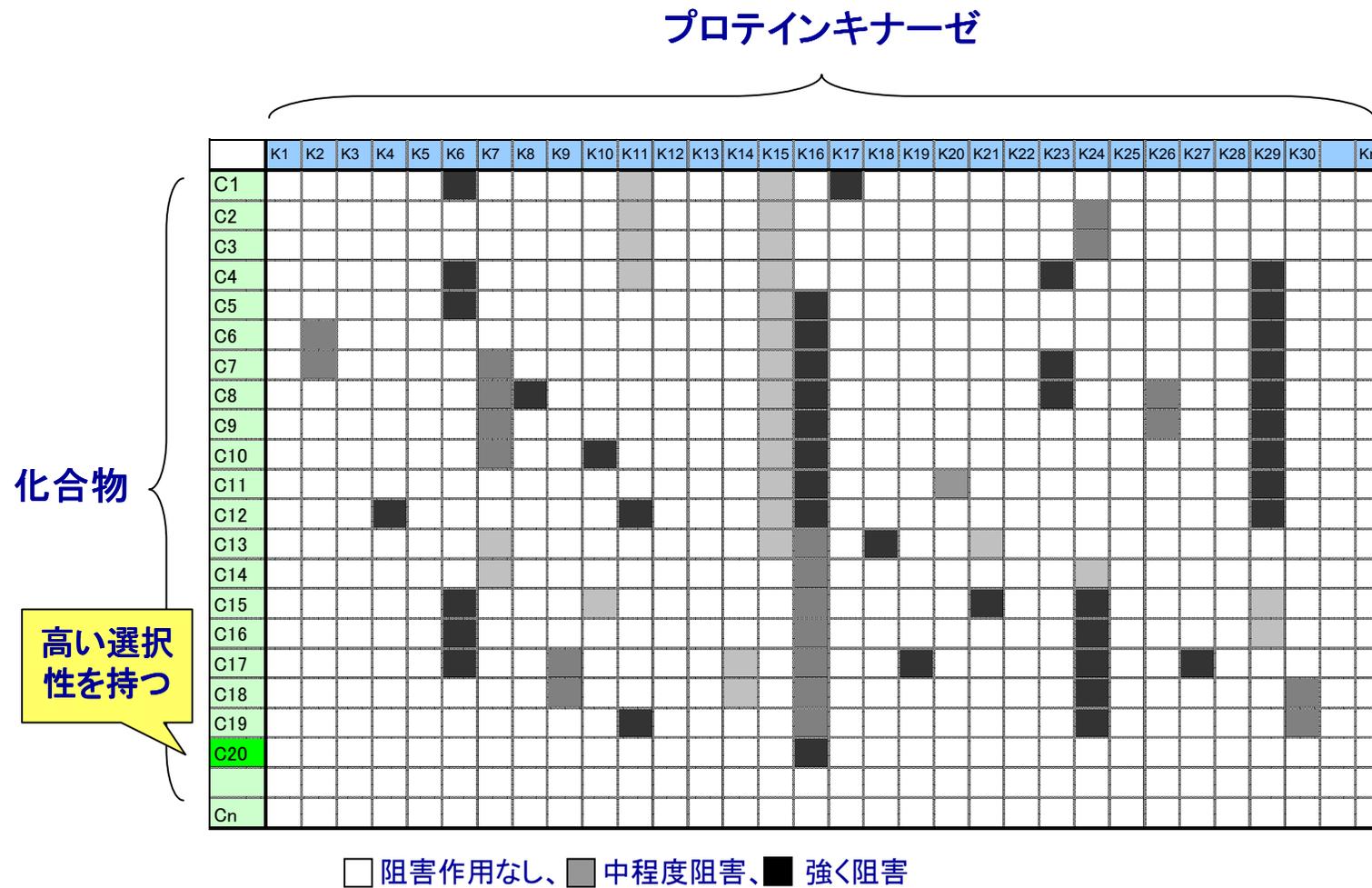


プロテインキナーゼ プロファイリングの必要性

- 特定のプロテインキナーゼだけに作用する化合物(分子標的治療薬)を見つけるためには、その他の全てのキナーゼに対する作用を調べ、特定のキナーゼだけを阻害することを確認しなければなりません。
- そのためには、全てのプロテインキナーゼ蛋白質を作り、その活性を測定できるようにし、全てのプロテインキナーゼに対する化合物の阻害作用を測定する必要があります(これをプロファイリングと言います)。
- この測定には、高品質の蛋白質の作製、精度の高い評価システムの構築など、高度のノウハウが必要となっています。カルナバイオサイエンス社は、このプロファイリングの高度な技術を、“プロファイリングサービス”として、製薬企業へ提供いたします。
- プロファイリングサービスを利用すれば、全てのプロテインキナーゼ蛋白質を有していない製薬企業も、時間や費用を有効に利用でき、プロテインキナーゼを標的にした創薬に参入できます。



プロテインキナーゼのプロファイリングの例





プロテインキナーゼを標的にした 治療薬の市場動向

- グリベック (Gleevec) は慢性骨髄性白血病治療薬としてノバルティス社 (Novartis) が開発、2002年約6億\$の売上がありました。
- ハーセプチン (Herceptin) は乳癌治療薬としてジェネンテック社 (Genentech) が開発、2002年約10億\$の売上がありました。
- 現在臨床治験中のプロテインキナーゼ阻害薬も大型新薬となることが予測されています。
- 2007年のプロテインキナーゼ阻害薬の総売上は、46億ドルと予測されています。
(Drug & Market Development Publications社)

臨床開発中のチロシンキナーゼ阻害薬

Kinase Target	Small Molecule Inhibitor	Company	Indication	Status
Abl	imatinib	Novartis	Cancer	Launched
EGFR	gefitinib	AstraZeneca	Cancer	Launched
	erlotinib	Pfizer	Cancer	PIII
	canertinib	University of Auckland	Cancer	PII
	EKB-569	Wyeth	Cancer	PII
EGFR, KDR, Flt4	ZD-6474	AstraZeneca	Cancer	PII
EGFR, KDR, PDGFR	SU-6668	SUGEN	Cancer	PII
ErbB2	lapatinib	GlaxoSmithKline	Cancer	PII
	IDM-5	Immuno-Designed Molecules	Cancer	PII
	TAK-165	Takeda	Cancer	PI
ErbB2, VEGF	AEE-788	Novartis	Cancer	PI
KDR	BAY-57-9352	Bayer	Cancer	PI
Flt-1, KDR	PTK/ZK	Novartis	Brain malformation ; Cancer ; Angiogenesis	PIII
Flt3	CEP-701	Cephalon	Cancer	PII
	MLN-518	COR Therapeutics	Myelodysplastic syndrome ; Cancer	PI
VEGF	AZD-2171	AstraZeneca	Cancer	PI
	786034	GlaxoSmithKline	Solid tumor	PI
	CP-547632	Pfizer	Cancer	PI
	OSI	Pfizer	Psoriasis ; Cancer	PI
VEGF, PDGF	AG-013736	Pfizer	Cancer	Clinical
PDGF	SU-11248	SUGEN	Cancer	PII
JAK3	CP-690550	Pfizer	Psoriasis ; Transplant rejection	PI
Trk	KT-8391	Kyowa Hakko	Cancer	PI

臨床開発中のセリン-スレオニンキナーゼ阻害薬

Kinase Target	Small Molecule Inhibitor	Company	Indication	Status
Cdk	flavopiridol	National Cancer Institute	Cancer	PII
	indisulam	Eisai	Cancer	PII
	CYC-202	Cyclacel	Glomerulonephritis ; Inflammation ; Cancer	PII
	BMS-387032	Bristol-Myers Squibb Co	Cancer	PI
Cdk, PKC	UCN-01	Kyowa Hakko	Cancer	PII
PKC	ruboxistaurin	Eli Lilly	Diabetic neuropathy and retinopathy; Edema	PIII
	LY-900003	Isis Pharmaceuticals	Cancer	PIII
	bryostatin-1	Arizona State University	Bacterial infection ; Cancer	PII
	perifosine	ASTA Medica	Cancer	PII
	midostaurin	Novartis	Cancer	PII
	LY-317615	Eli Lilly	Cancer	PI
MEK1	PD-184352	Pfizer	Transplant rejection ; Cancer	PII
JNK	CEP-1347	Cephalon	Alzheimers; Parkinsons; Peripheral neuropathy	PIII
	CC-401	Celgene Corp	Immune disorder ; Transplant rejection	PI
p38 MAPK	BIRB-796	Boehringer Ingelheim	Inflammation ; Psoriasis ; Endotoxic shock	PIII
	CNI-1493	Picower Institute	Heart failure ; HIV ; Inflammation ; Pain ; Ischemia	PII
	RDP-58	SangStat Medical.	Gastrointestinal disease ; Transplant rejection	PII
	SCIO-469	Scios	Rheumatoid arthritis ; Crohns disease	PII
	VX-702	Vertex	Inflammation ; Cardiovascular disease	PII
	681323	GlaxoSmithKline	Pulmonary disease ; Rheumatoid arthritis	PI
	Ro-320-1195	Roche	Inflammation ; Rheumatoid arthritis	PI
	SCIO-323	Scios	Rheumatoid arthritis ; Ischemia ; Diabetes	PI
	AMG-548	Amgen	Inflammation	Clinical
PKA	GEM-231	Hybridon	Cancer	PII
Raf	BAY-43-9006	Bayer	Cancer	PII
Rho	fasudil	Asahi/Schering	Thrombosis ; Angina ; Brain hemorrhage ; Ischemia	Launched
	ZK-258594	Asahi Kasei	Angina	PII
	ES-285	PharmaMar	Cancer	PI



HB-EGF 解説

- HB-EGF (Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-like Growth Factor) は、1991年に当時ハーバード大学に留学中の東山繁樹(現愛媛大学教授)によって見出された、EGFファミリーに属する新しい増殖因子です。
- HB-EGFは、細胞表面上にあるEGFレセプターを活性化する細胞増殖因子です。
- HB-EGFは、我々の身体の形成や再生の過程に必要な働きをしていると同時に、血管狭窄、動脈硬化などの発病にかかわっていると考えられています。
- 詳しくは愛媛大学医学部のホームページを訪問ください。最新の研究成果が報告されています。

<http://www.m.ehime-u.ac.jp/school/biochem2/index.html>



プロテインキナーゼ 解説 (1)

ヒトをはじめとする生物は、外的環境の変化に対応し、生体内では生理活性物質の刺激がそれぞれの細胞の応答をもたらし、運動、形態の維持、物質の代謝や輸送といった生体機能が制御されています。細胞の運動、増殖、分化及び死といった機能は、細胞外のシグナルが細胞内に伝わり、制御を受けていますが、その細胞内情報伝達の過程で蛋白質のリン酸化及び脱リン酸化反応が重要な役割を果たしています。蛋白質のリン酸化反応とは、アデノシン三リン酸(ATP)から蛋白質のセリン、スレオニン及びチロシンの3種類のアミノ酸の水酸基へのリン酸基が転移される反応のことです。この蛋白質のリン酸化反応を触媒するのが蛋白質リン酸化酵素(プロテインキナーゼ)です。

ヒト遺伝子にコードされているプロテインキナーゼは518個であることが知られています。プロテインキナーゼはリン酸化するアミノ酸残基の種類により、セリン/スレオニンキナーゼとチロシンキナーゼに大別され、ともに触媒ドメインと呼ばれる蛋白質のリン酸化に携わる領域を持っています。

セリン/スレオニンキナーゼは触媒ドメインに加えて調節ドメインを持つものがあります。サイクリックAMPやGMP、カルシウムイオン、ジアシルグリセロールなどの細胞内セカンドメッセンジャーと呼ばれる物質の濃度が上昇したり、生理活性物質が受容体に結合するとセリン/スレオニンキナーゼが活性化され、その情報を伝達します。その他、リン酸化を受けて活性化されるものや常に活性型のものがあり、セリン/スレオニンキナーゼの活性化の調節は必ずしも単独の機構によるものではありません。

チロシンキナーゼは細胞増殖因子の受容体である受容体型と非受容体型に分類されます。受容体型チロシンキナーゼは細胞増殖因子により活性化され、自身のチロシン残基が自己リン酸化を受けます。このリン酸化チロシン残基にSH2ドメインを有する蛋白質が結合することにより、細胞増殖因子の情報が細胞内に伝達されます。非受容体型のチロシンキナーゼは受容体型に比べてその活性制御や生理機能についてまだ不明な点が多く残されています。

細胞の癌化に関連するプロトオンコジーンがコードする蛋白質には、プロテインキナーゼの活性を有するものがいくつか知られています。すなわち、細胞増殖に関わるプロテインキナーゼの制御の破綻が細胞の癌化に至る可能性を示しています。最近、細胞増殖に関わるプロテインキナーゼの活性を抑える薬物がある種の癌の治療に有効であることが明らかとなりました。今後、プロテインキナーゼの活性化と癌をはじめとする種々の疾患の病態との関連性が明らかにされることにより、プロテインキナーゼの創薬の標的としての重要性は益々高まるものと考えられます。



プロテインキナーゼ 解説 (2)

プロテインキナーゼを標的にした創薬の背景

プロテインキナーゼ(以下、キナーゼと略する)は細胞間及び細胞内のシグナル伝達の制御に重要な役割を果たしています。キナーゼ活性の異常は多くの疾患、特に炎症や増殖性の疾患(慢性関節リウマチ、癌など)と関連性があります。現在、400以上の疾患がキナーゼの異常と関連があることが予測されています。ヒトゲノム中には518個のキナーゼ遺伝子のあることが知られており、これはヒトの全遺伝子の1.7%に相当し、その構造、機能、細胞内の分布は非常に多彩であります。キナーゼはチロシンキナーゼとセリン・スレオニンキナーゼの2種類に大別され、90個のチロシンキナーゼと388個のセリン・スレオニンキナーゼが知られています。

キナーゼを標的にした創薬は、現在非常に活発に行われています。受容体チロシンキナーゼは58個知られていますが、それらを標的にしたキナーゼ阻害薬のいくつかは、癌やその他の増殖疾患の治療薬として臨床試験の後期に進んでいます(表参照)。非受容体チロシンキナーゼ32個については、受容体チロシンキナーゼほど創薬の標的として取り上げられていませんでしたが、いくつかの製薬企業がそれらのキナーゼを標的にした創薬を開始しています(表参照)。セリン・スレオニンキナーゼは388個知られていますが、それらは腫瘍性蛋白質と腫瘍抑制蛋白として同定されてきたために、製薬企業は早くから癌やその他の増殖疾患の創薬ターゲットとして取り上げてきました。これらの薬物はまだ市場にはでていませんが、いくつかの薬物は臨床試験の最終段階にあります(表参照)。キナーゼを標的にした治療薬の開発は増加の一途にあり、今後さらに多くのキナーゼが創薬の標的として取り上げられるものと考えられます。

キナーゼを標的とする治療薬であるグリベックとハーセプチンは、非常に大きな売上を記録しました。2002年、ノバルティスは慢性骨髄性白血病の治療薬であるグリベックの売上が6.15億ドルであったことを報告しています。また、ジェネンテックとロッシュは、乳癌治療薬であるハーセプチンの売上が両社で10.3億ドルであったことを報告しています。現在、慢性関節リウマチに対して第II相臨床試験が行われているサイオス(Scios)社のp38 MAPキナーゼの低分子阻害薬であるSCIO-469は、将来の売上が最大20億ドル/年に達することが予測されています(Drug & Market Development Publications調べ)。このようなキナーゼ阻害薬の将来の市場拡大が見込まれる中、製薬企業は積極的にキナーゼを標的にした創薬の研究開発に取り組んでおり、現在新薬開発に費やされる研究費全体の約30%がキナーゼに集中しています(Drug & Market Development Publications調べ)。このようにキナーゼを標的にした治療薬の市場の拡大にともない、キナーゼの研究開発そのものに関連する市場も今後さらに拡大していくと思われます。

分子標的治療薬 解説

病気に関係がある細胞や分子だけに働きかける作用を持った新しいタイプの治療薬のことをいいます。従来の治療薬に比べて副作用が少ないとされ、癌の治療などで最近注目されています。例えば癌細胞の表面のある蛋白質が癌細胞を増殖させていたとします。従来の抗癌剤は癌細胞を直接攻撃する一方、増殖している正常な細胞まで攻撃してしまう恐れがありましたが、分子標的治療薬はその蛋白質を狙い撃ちし、癌細胞の増殖だけを阻止します。

分子標的治療薬の開発では欧米の製薬企業が先行しています。スイスの製薬会社、ノバルティスファーマの慢性骨髄性白血病治療薬グリベックがその代表例です。癌細胞を増殖させる信号を出すBCR-ABLキナーゼという蛋白質の働きを阻害する治療薬で、日本でも使われています。スイスのロシュも乳癌細胞の表面にある蛋白質を狙い撃ちする乳癌治療薬ハーセプチンの開発に成功しました。日本ではロシュ子会社の中外製薬が販売中です。

人間の全遺伝情報(ヒトゲノム)が解読されたことを受け、病気と関係する細胞がどのように増殖するのかが明らかになってきました。医薬品の標的となる分子が解明されるにつれ、分子標的治療薬は癌以外の疾患でも将来広く使われそうです。ただし、分子標的治療薬も万能薬ではありません。英製薬会社アストラゼネカが開発した分子標的治療薬の非小細胞肺癌治療薬イレッサは間質性肺炎などの副作用で死亡者が相次ぎました。分子標的治療薬の標的が本当に限定された分子だけなのかは、詳しく研究される必要があります。

日本で販売されているプロテインキナーゼを標的とした分子標的治療薬

製品名（一般名）	標的分子	対象疾患	製品分類
グリベック（イマニチブ）	BCR-Ablキナーゼ	慢性骨髄性白血病	低分子化合物
ハーセプチン（トラスツズマブ）	Her2	乳癌	抗体
イレッサ（ゲフィチニブ）	EGFRキナーゼ	非小細胞肺癌	低分子化合物