

## Non-catalytic function を持つキナーゼを標的とする創薬の可能性

### ～ 新たな創薬の選択肢、標的タンパク質分解誘導 ～

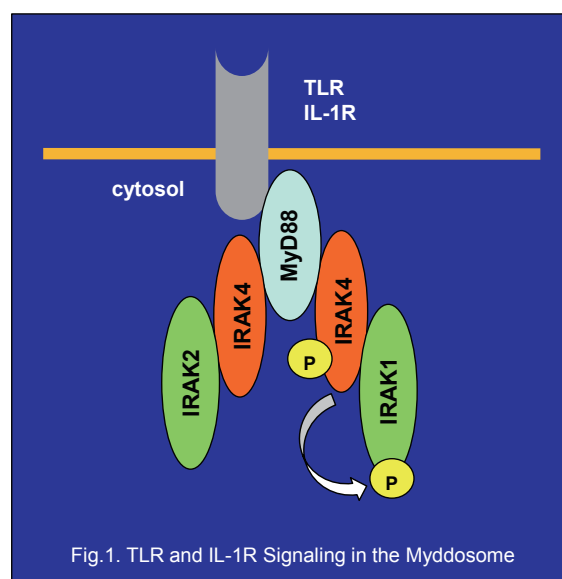
標的タンパク質分解誘導研究のパイオニアである Kymera Therapeutics 社は、IRAK4 を標的とする first-in-class のタンパク質分解誘導薬治療の炎症 - 免疫疾患患者を対象とする開発及び商業化に向けて、Sanofi 社と戦略的提携を結びました。この発表は、低分子を介したキナーゼ分解の臨床応用への関心の高まりを浮き彫りにしています。Kymera 社は前払いとしての 1 億 5000 万ドルを受け取り、今後販売マイルストーンやロイヤリティーを含むこの重要な戦略的パートナーシップで少なくとも 20 億ドルを受け取る可能性があります。

現在開発中のタンパク質分解誘導薬の多くは、標的タンパク質に結合する部分と E3 ユビキチンリガーゼに結合する部分をリンカーで繋いだ二機能性分子です。タンパク質分解誘導薬によって誘発される接近は標的タンパク質のユビキチン化とそれに続くプロテアソームによる分解を誘導するものです。この革新的な新しい手法は、これまで臨床阻害薬の開発が困難であったキナーゼを標的とした創薬に新たな展開をもたらすものと期待されます。その一例が IRAK4 であり、キナーゼとしての触媒機能に加えて、キナーゼ活性に依存しない非触媒機能を持っています。

#### 【足場機能】

IRAK4 は Toll 様受容体 (TLR) 及び IL-1 受容体 (IL-1R) 経路の下流調節に関与しており、トランス自己リン酸化して IRAK1 をリン酸化するだけでなく、キナーゼ活性非依存的に足場タンパク質として IRAK1, IRAK2 及び MyD88 と相互作用します (Fig.1)<sup>1)</sup>。IRAK4 は炎症誘発性サイトカインの産生を促進する上で重要な役割を果たしています。またいくつかの報告において IRAK4 のキナーゼ活性の阻害だけでは TLR/IL-1R シグナル経路を十分

抑制できない細胞種が複数示されており、IRAK4 の足場機能が重要な場合があるという事例が挙げられています<sup>2)3)</sup>。



#### 【アロステリック制御機能】

足場機能とは別の非触媒機能として、コンフォメーション変化を誘発することによって結合パートナーを活性化するアロステリック制御機能が挙げられます。例えば RAF ファミリーのキナーゼ、A-RAF、B-RAF 及び C-RAF はホモ二量体又はヘテロ二量体を形成し、キナーゼ活性非依存的に結合パートナーをアロステリックに活性化させます。RAF の場合、活性型のキナーゼ構造が RAF 二量体でのアロステリックなトランス活性化に適合します<sup>4)</sup>。RAF の ATP 競合型阻害剤のいくつかは、 $\alpha$ C ヘリックスが活性部位に向かって回転する活性型構造 ( $\alpha$ C-helix IN) を安定させます。そのため、阻害剤が結合した RAF 分子が RAS 依存的に、アポ RAF 分子と二量体を形成し、アポ RAF 分子をアロステリックに活性化してしまい、阻害剤効果が弱まるという事例が挙げられています<sup>5)6)</sup>。

このようにキナーゼの中には、キナーゼ活性に依存しない機能を持つため、従来の ATP 競合型阻害剤では標的キナーゼの機能を十分に抑制できない場合があります。

近年、キナーゼ活性に依存しない非触媒機能を持ち、かつ従来の低分子阻害剤が臨床試験で成功に至っていないキナーゼをターゲットとするタンパク質分解誘導薬の研究が進められています。例えば、FAK にはキナーゼ活性非依存的な足場機能が存在します。FAK を標的とするタンパク質分解誘導薬が従来型の低分子キナーゼ阻害剤である defactinib と比べてその下流のシグナル伝達を優位に阻害するだけでなく、細胞の遊走及び浸潤を大幅に抑制したとの報告があります<sup>7)</sup>。また AURORA-A においては、キナーゼ活性非依存的に N-MYC に結合し N-MYC をプロテアソームによる分解から保護する機能を持ち、AURORA-A を標的とするタンパク質分解誘導薬が、キナーゼ阻害では見られなかった S 期停止を起こすことが報告されています<sup>8)</sup>。このようにタンパク質分解によって非キナーゼ触媒機能を持つキナーゼを標的とすることは、新しい治療機会を発見する可能性を創り出します。

このニュースレターに記載したキナーゼに加えて、50 を超えるキナーゼが非触媒機能を持つことが報告されています (Fig.2)<sup>4)</sup>。非触媒機能を対象とした創薬への取り組みは、最終的に、この治療法が臨床で成功する全体的な機会を広げる可能性があります。

弊社が販売するキナーゼタンパク質及び関連製品は、全て社内にて製造され、目的タンパク質の確認並びに活性評価を含む厳格な品質チェックの後、お客様にお届けしております。GST タグ付きキナーゼに加え、N 末端に 1 分子のビオチンが標識されたビオチン化タンパク質のラインナップも充実しており、生化学的なアクティビティアッセイのみならず、SPR データ取得、TR-FRET、AlphaScreen/

AlphaLISA 等を使った結合アッセイ、並びにその他のアプリケーションにも幅広くご活用頂けます。

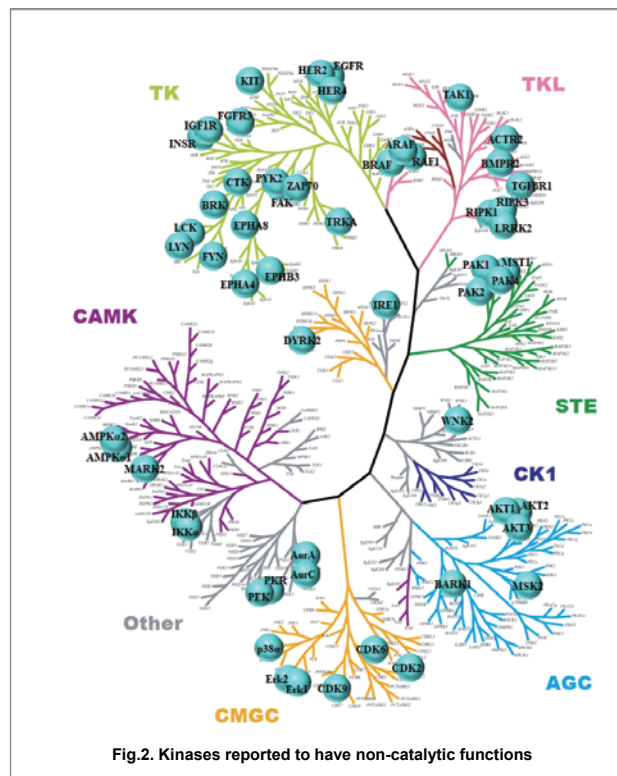


Fig.2. Kinases reported to have non-catalytic functions

ご希望のキナーゼが弊社ホームページのリストに含まれていない場合は、お気軽にお問い合わせ下さい。

- キナーゼ蛋白質
- ビオチン化キナーゼ蛋白質

引用：

- 1) Nat Rev Drug Discov. 2021; 20(1): 39-63. Zarrin AA.
- 2) J Biol Chem. 2004; 279(25): 26748-53. Qin J.
- 3) J Immunol. 2011; 186(2): 1279-88. Chiang EY.
- 4) Structure. 2016; 24(1): 7-24. Kung JE.
- 5) Nature. 2010; 464(7287): 431-5. Hatzivassiliou G.
- 6) Nature. 2010; 464(7287): 427-30. Poulikakos PI.
- 7) J Am Chem Soc. 2018; 140(49): 17019-17026. Cromm PM.
- 8) Nat Chem Biol. 2020; 16(11): 1179-1188. Adhikari B.

このニュースレターの中で論文から引用した情報の日本語翻訳文はカルナバイオサイエンス社が作成しました。