

DGK α 及び DGK ζ はがん免疫療法の重要なターゲット

DGK α 及び DGK ζ は TCR を介した T 細胞活性化の負の調節因子である

患者自身の免疫システムを活用して腫瘍負荷を軽減させることは、がん治療における最も新しい革新的な治療法の一つです。この画期的な方法には、高価な CAR-T 細胞療法に加え、低分子化合物や生物製剤を用いて免疫経路を直接標的とし免疫細胞の活性を増強させる方法が含まれます。

Diacylglycerol kinase (DGK) ファミリーの DGK α 及び DGK ζ は、T 細胞応答を負に調節する役割を担っているとして、最近注目を集めています。

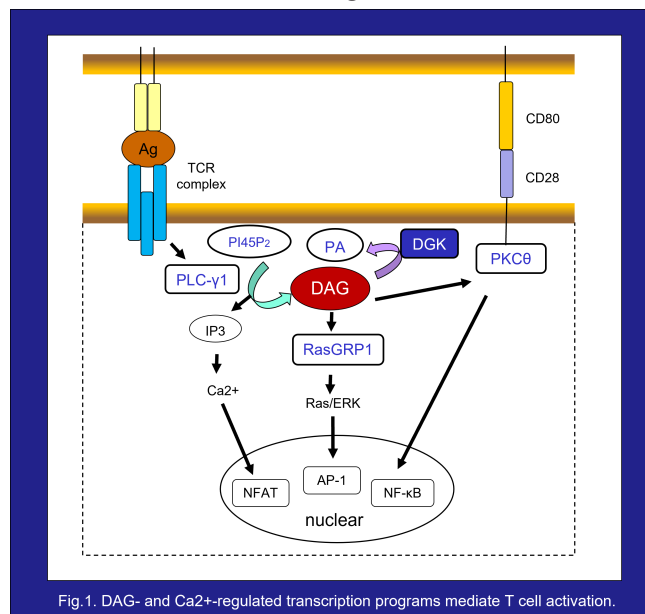
DGKs は Diacylglycerol (DAG) をリン酸化して phosphatidic acid (PA) にすることで DAG を介したシグナルを減衰させる働きをします。DAG とは重要な細胞内のセカンドメッセンジャーであり、細胞表面受容体からのシグナルにตอบสนองし細胞膜に移行した phospholipase C gamma 1 (PLC- γ 1) が phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PI45P2) を加水分解することにより、inositol trisphosphate (IP3) と共に生成されます。

ヒトでは10種の DGK アイソザイムが発現しています。各アイソザイムは重要な生理機能を担っており、その機能異常は様々な病態と関連しています¹⁾⁻⁷⁾ (Table.1)。その中で DGK α 及び DGK ζ は T 細胞受容体 (TCR) シグナル伝達の重要な制御因子として同定されています。

Table.1. DGK の各アイソザイムと病態との関係

DGKα: 癌 (肝臓、食道、胃、膵臓)、メラノーマ、膠芽腫、免疫疾患 (X 連鎖リンパ増殖症候群 1 型、限局性侵襲性歯周炎)	DGKζ: 骨肉腫、神経膠腫、免疫疾患 (喘息)
DGKβ: 双極性障害	DGKη: 双極性障害
DGKγ: 結腸直腸癌、肝細胞癌	DGKι: 胃癌
DGKδ: 2 型糖尿病	DGKθ: パーキンソン病
DGKϵ: てんかん	DGKκ: 脆弱 X 症候群

TCRがMHCに結合したペプチド抗原を認識して活性化すると、多くのタンパク質が関与する細胞内シグナル伝達カスケードが素早く開始され、幅広い細胞効果をもたらします。この活性化されたタンパク質の一つが PLC- γ 1 であり、前述のように DAG を生成します。DAG は Protein Kinase C theta (PKC θ) や Ras guanyl nucleotide-releasing protein 1 (RasGRP1) などの下流シグナルを活性化し、TCR シグナルの効率的な伝達に必要なとされる Ras-ERK 経路及び PKC-NF κ B 経路の活性化を引き起こします⁸⁾⁹⁾ (Fig.1)。



DGK α 及び DGK ζ を標的とすることで TCR を介したシグナル伝達が促進される

DGK α 又は DGK ζ のいずれかのアイソザイムを欠損させると ERK1/2 の活性化が促進され、これにより細胞増殖やサイトカインの産生など、CD8+ T 細胞の機能的な反応が増加することが確認されています¹⁰⁾¹¹⁾。またがんマウスモデルでは、DGK α -/- マウスが WT マウスと比べ高い生存率を示し、また抗 PD-1 抗体処方により生存率をより高めることが報告されています。さらに興味深いことに DGK ζ -/- マウスでは、生存率の上昇及び抗 PD-1 抗体処方による生存率の更なる向上が、抗 PD-1 抗体単剤治療に感受性のある MC38 結腸大腸がん細胞だけでなく抗 PD-1 抗体治療に対する感受性が

非常に低いB16F1メラノーマ細胞を移植されたマウスでも確認されました¹²⁾。この結果からDGKζは、抗PD-1抗体療法に抵抗性のあるがんにおいて、T細胞の抗腫瘍活性を高めるための良いターゲットである可能性があります。

坂根教授らのグループはDGKα選択的阻害剤としてCU-3を見つけ出し、この化合物がT細胞の活性化を誘導することを報告しました¹³⁾。その後彼らはDGKαに対してCU-3より強い阻害活性を持つtype I DGKアイソザイム(DGKα, DGKβ及びDGKγ)阻害剤、DGKAIを同定し、肝細胞がん(HCC)マウスモデルにおいてDGKAIがT細胞免疫活性依存的に腫瘍の成長を抑制すること、そして抗PD-L1抗体との併用により抗腫瘍活性が相乗的に高まることを示しました¹⁴⁾。

このようにDGKα又はDGKζを阻害すると、DAGを介したTCRシグナル伝達の活性が促進されることによりT細胞の抗腫瘍活性が向上し、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体の効果が相乗的に高まる可能性が示唆されています。したがって、これらキナーゼを標的とした強力な特異的な阻害剤の開発はこれからのがん治療研究において魅力的な戦略と考えられます。

弊社のDGK製品・サービス

2016年からの発売後、戦略的理由により販売を休止していましたが、2022年9月1日から、全10種のDGKアイソザイムの組み換えタンパク質製品及びスクリーニング/プロファイリングサービスのご提供を再開し、お客様の研究にお使いいただけるようになりました。

約10年にわたるバイオテクノロジー企業や製薬企業への提供・サポートを経て弊社が培ってきたDGK製品・サービスに関する豊富な経験と知識で、カルナバイオサイエンスは皆様のDGK研究・開発のベストパートナーであり続けます(Fig.2)。

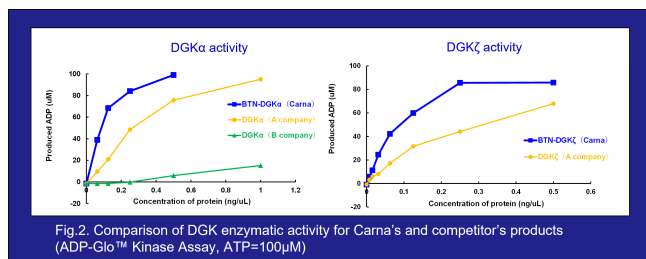


Fig.2. Comparison of DGK enzymatic activity for Carna's and competitor's products (ADP-Glo™ Kinase Assay, ATP=100µM)

弊社のキナーゼタンパク質は全て自社内で製造され、

厳格な品質チェックの後、お客様にお届けしております。加えて自社内製造の活性型キナーゼタンパク質を用いたアッセイキット及び生化学的な活性測定サービスもご提供しております。

Table 2. DGK product list

Product Name	Catalog No. GST-tagged	Catalog No. Biotinylated (BTN-)
DGKα(DGKA)	12-101	12-401-20N
DGKβ(DGKB)	12-102	12-402-20N
DGKγ(DGKG)	12-103	12-403-20N
DGKδ(DGKD)	12-104	12-404-20N
DGKε(DGKE)	12-115	12-415-20N
DGKζ(DGKZ)	12-110	12-410-20N
DGKη(DGKH)	12-106	12-406-20N
DGKθ(DGKQ)	12-109	12-409-20N
DGKι(DGKI)	12-107	12-407-20N
DGKκ(DGKK)	12-108	12-408-20N

弊社の製品・サービスに関する質問・お問い合わせは info@carnabio.com までお気軽にご連絡下さい。

- ・脂質キナーゼタンパク質製品
- ・QuickScout Screening Assist® ADP-Glo™ Assay キット (脂質キナーゼ)
- ・生化学プロファイリングアッセイ受託サービス (脂質キナーゼ)

引用：

- 1) Sci Signal. 2022; 15(729): eabo0264. Cooke M.
- 2) Clin Sci (Lond). 2020; 134(13): 1637-1658. Baldanzi G.
- 3) PLoS One. 2010; 5(10): e13447. Kakefuda K.
- 4) Cell. 2008; 132(3): 375-86. Chibalin AV.
- 5) Biochem Biophys Res Commun. 2005; 338(1): 77-81. Lukiw WJ.
- 6) Front Cell Dev Biol. 2016; 4: 82. Sakane F.
- 7) EMBO Mol Med. 2022; 14(5): e14649. Habbas K.
- 8) Sci Signal. 2015; 8(374): re6. Mérida I.
- 9) Mol Biol Cell. 2004; 15(6): 2932-42. Carrasco S.
- 10) J Biol Chem. 2011; 286(7): 5254-65. Riese MJ.
- 11) Nat Immunol. 2006; 7(11): 1174-81. Olenchock BA.
- 12) Oncoimmunology. 2021; 10(1): 1941566. Gu J.
- 13) J Lipid Res. 2016; 57(3): 368-79. Liu K.
- 14) Cancer Immunol Immunother. 2022; 71(4): 889-903. Okada N.

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。