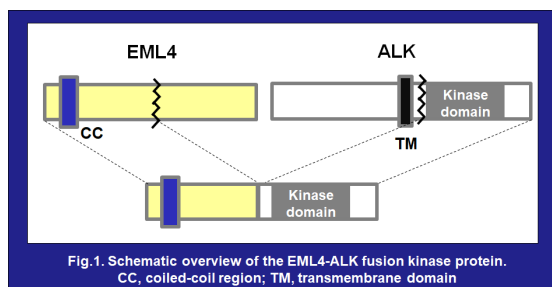


ALK 薬剤耐性変異：肺がん治療への挑戦

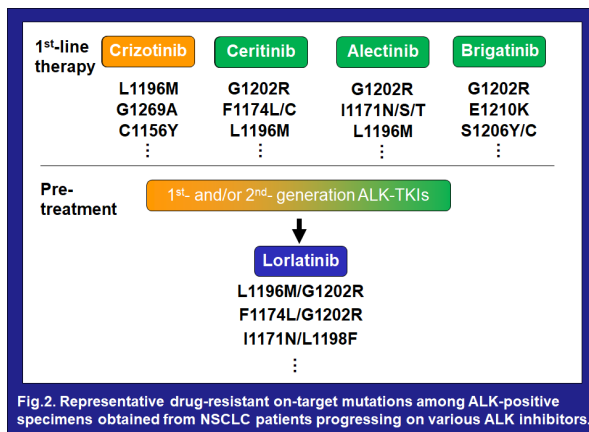
非小細胞肺がん(NSCLC)の原因となるALKの遺伝子異常

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) の異常な融合遺伝子は非小細胞肺がん (NSCLC) 患者の約 5%で見られます¹⁾。正常な ALK はリガンドの結合によって活性化されますが、異常な融合遺伝子から作られたALK融合タンパク質²⁾ (Fig.1) は融合パートナーの多量化ドメインを介した多量体化により恒常的に活性化し、その結果、下流のシグナル経路も活性化され腫瘍形成を引き起こします。NSCLC 患者に最もよく見られる代表的な ALK 遺伝子異常はEML4-ALK融合遺伝子であり、2007年に自治医科大(当時)の間野教授らによって初めて報告されました³⁾。



がん再発を引き起こす ALK 薬剤耐性変異

現在までに5種のALK阻害剤、crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib及びlorlatinibが優れた有効性によりFDA及びEMAから進行性ALK陽性NSCLCの治療薬として承認を受けていますが、いずれを用いた治療に対してもがん細胞が薬剤耐性を獲得しがんの再発を引き起こします。薬剤耐性の主要なメカニズムの一つが標的分子であるALKに変異が入るon-target mutationで、ここで生じた変異がキナーゼドメインの構造変化を引き起こし薬剤のALKへの結合を阻害します⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾ (Fig.2)。第一世代又は第二世代ALK阻害剤による治療後進行した患者の20-56%にALKの二次変異が認められます⁸⁾。



ALK 薬剤耐性変異

2011年に最初に承認された第一世代ALK阻害剤であるcrizotinibは臨床試験において従来の化学療法に比べ大いに優れていることを示し、ALK陽性NSCLCの治療法に大きな変革をもたらしました。しかし投与を継続するとL1196M, G1269A及びC1156Yといった薬剤耐性変異が現れ、腫瘍の再増悪を引き起こし、がんを進行させます⁹⁾。またcrizotinibは血液脳関門(BBB)の透過性が悪く、NSCLCによる中枢神経系(CNS)への転移を十分に抑制できないため、高い頻度で脳などの中枢神経系への転移を発生させます⁴⁾。

第二世代ALK阻害剤、ceritinib, alectinib及びbrigatinibは、CNSへの移行性を改善し、且つcrizotinib耐性を克服するために開発されました。中でもalectinibは第三相臨床試験でALK陽性NSCLCの初回治療において無増悪生存期間(PFS)をcrizotinibと比べて約3倍も延長することが示された⁴⁾ため、ALK陽性NSCLCの初回治療薬として広く使われています。しかしながら、良好な初期反応に関わらず、全ての第二世代ALK阻害剤に対してもがん細胞は耐性を獲得し、特にG1202R及びI1171N/S/T変異はalectinib投与後の腫瘍再増悪において高い頻度で現れます⁵⁾。

第三世代ALK阻害剤であるlorlatinibは単一変異による第一世代及び第二世代ALK阻害剤耐性を克服するために開発され、第二世代ALK阻害剤投与後の患者に共通して高い頻度で見られる薬剤耐性変異G1202Rを阻害できる唯一の承認薬です⁴⁾⁵⁾。しかしながら、第一世代及び第二世代ALK阻害剤耐性を獲得した患者に対してのlorlatinibによる逐次治療の後、lorlatinib耐性の二重変異が現れます⁶⁾⁷⁾。中でもL1196M/G1202R及びF1174L/G1202Rはこれまで承認されている5種全てのALK阻害剤に耐性を示す⁹⁾ため、これらの薬剤耐性変異を克服する新規薬剤の開発が早急に必要とされています。

耐性克服に向けた新たなALK阻害剤アプローチ

現在、承認薬の薬剤耐性を克服するための新たなALK阻害剤開発が進行中です。例えばTPX-0131はATP結合領域内に収まるように設計されたコンパクトな大員環化合物であり、L1196Mのgatekeeper変異、G1202Rのsolvent front変異、ヒンジ領域の変異を含む多くの重要なALK薬剤耐性変異を阻害し、また効果的な承認薬が存在しないL1196M/G1202Rなどの二重変異に対しても細胞試験及び細胞株移植モデルにおいて細胞増殖や腫瘍成長に強い抑制作用を示しました¹⁰⁾。また、NVL-655も同様にL1196M, G1202R, I1171Nの単一変異及びL1196M/G1202Rなどの二重変異に対して、細胞増殖や腫瘍成長に強い抑制作用を示しました¹¹⁾。TPX-0131とNVL-655は、現在、第1/2層臨床試験に進められています。

別のアプローチとして進められている研究が既存薬のリボ

ジショニングです。I1171N/Sを含む二重変異は、臨床で広く使われているalectinib及びlorlatinibに耐性を示しますが、FLT-3陽性急性骨髄性白血病 (AML) の治療薬として承認されているgilteritinibがこれら二重変異を発現させたBa/F3細胞の増殖を抑制することが報告されました¹²⁾。この研究結果は、本来の標的とは異なるがALKに対して阻害活性を有する他の承認キナーゼ阻害剤が、ALKを原因とする腫瘍の攻撃に有用である可能性を示唆しています。

その他進められている新たなアプローチが承認済ALK阻害剤を基にしたタンパク質分解誘導剤、degraderの開発研究です。中でも brigatinib をベースとした degrader である SIAIS117 は G1202R を発現させた 293T 細胞に対して brigatinib より優れた増殖抑制効果を示したと報告されました¹³⁾。

Carna 提供 ALK 製品 & サービス

弊社ではALKの野生型及び14種の変異体キナーゼタンパク質を取り揃えております(Table 1)。全て社内にて製造されている GST タグ製品および N 末端にビオチン分子を 1 つだけラベリングしたビオチン化タンパク質製品は、PROTAC degraders 評価用結合アッセイを含む様々な生化学アッセイでのご利用など、幅広く皆様の研究をサポートいたします。自社製造の活性化キナーゼのみを用いて提供しているアッセイキットおよび生化学アッセイ受託サービスも併せてご活用ください。

ご希望の変異体が以下の表に含まれていない場合は、info@carnabio.com までお気軽にお問い合わせ下さい。

Table1. ALK product list (GST-tagged/Biotinylated)

Wild Type	C1156Y
F1174L	F1174L / G1202R
G1202R	G1269A
I1171N	I1171N / L1198F
I1171S	L1196M
L1196M / G1202R	R1275Q
T1151_L1152insT	L1198F
V1180L	EML4-ALK
NPM1-ALK	

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

Table 2. ALK variant's sensitivity to 5 ALK approved inhibitors (S, sensitive; R, Resistance)⁵⁾⁹⁾¹²⁾

ALK variant	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Wild Type	S	S	S	S	S
C1156Y	R	S	S	S	S
F1174L	R	R	S	S	S
F1174L/G1202R	R	R	R	R	R
G1202R	R	R	R	R	R, S
G1269A	R	S	S	S	S
I1171N	R	S	R	S	R, S
I1171N/L1198F	S	R	R	R	R
I1171S	R	S	R	S	S
L1196M	R	S	R	S	R, S
L1196M/G1202R	R	R	R	R	R
R1275Q	S	S	S	S	S
T1151_L1152insT	R	R	S	S	S
L1198F	S	R, S	S	S	S
V1180L	S	S	R	S	S
EML4-ALK	S	S	S	S	S
NPM1-ALK	S	S	S	S	S

引用：

- 1) Lung. 2020; 198(6): 897-907. Alexander M.
- 2) J Clin Oncol. 2018; 36(12): 1199-1206. Lin JJ.
- 3) Nature. 2007; 448(7153): 561-6. Soda M. & Mano H.
- 4) Front Oncol. 2021; 11: 713530. Pan Y.
- 5) Cancer Discov. 2016; 6(10): 1118-1133. Gainor JF.
- 6) Cancer Discov. 2018; 8(6): 714-729. Yoda S.
- 7) Clin Cancer Res. 2020; 26(1): 242-255. Recondo G.
- 8) Cancer Discov. 2017; 7(2): 137-155. Lin JJ.
- 9) EBioMedicine. 2019; 41: 105-119. Okada K.
- 10) Mol Cancer Ther. 2021; 20(9): 1499-1507. Murray BW.
- 11) Nuvalent website, Corporate Overview September 7, 2022.
- 12) Nat Commun. 2021; 12(1): 1261. Mizuta H. & Katayama R.
- 13) Eur J Med Chem. 2020; 193: 112190. Sun 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。