

細胞周期調節因子CDK阻害剤によるがん治療

～ CDK4/6 阻害剤耐性 HR+/HER2-乳がん並びに CCNE1 遺伝子増幅がん治療薬へのCDK2 阻害剤の可能性～

2001年にノーベル医学・生理学賞を受賞した Hartwell らによる細胞周期の重要な調節因子の発見以降、細胞周期の分子メカニズムに関する研究は飛躍的に進歩しました。

CDK-cyclin 複合体による細胞周期制御とがんとの関連性

細胞周期とは、1つの細胞が2つの娘細胞に分裂する生命においての本質的な過程のことです。この過程には、DNAを複製する S 期、細胞が2つの娘細胞に分裂する M 期、そしてその間に DNA 合成準備期である G1 期、及び細胞分裂準備期である G2 期が存在し、この4つのフェーズを繰り返して細胞は増殖します。細胞周期には、細胞周期が正常に進行されているかどうかを監視するチェックポイントがいくつか存在し、細胞周期の異常な進行を防いでいます。中でも G1 から S 期へ、G2 から M 期へ、M 期の中期から後期への進行を監視するチェックポイント機構においては、サイクリン依存性キナーゼ (CDKs) と cyclins が中心的な調節因子としての役割を果たし、CDK-cyclin 複合体の活性化がチェックポイントの通過に必要となります¹⁾ (Fig.1)。CDKs の機能が適切に制御されない場合、細胞の異常な増殖や、ゲノム及び染色体の不安定化が引き起こされ、それによりがんを誘発し、進行させることが報告されています¹⁾。この様ながんとの関連性から、CDKs は、がんの創薬標的として注目されており、近年この分野の研究の進展により再び活発な研究の対象となっています。

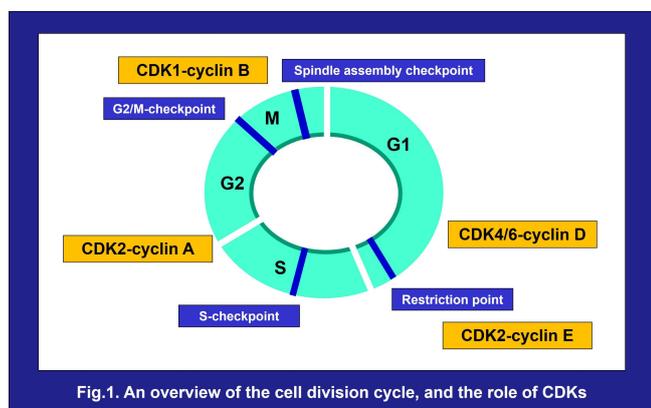


Fig.1. An overview of the cell division cycle, and the role of CDKs

G1からS期への細胞周期の進行

CDK2, CDK4 および CDK6 は G1 から S 期への進行を促進し、細胞周期を制御します。分裂促進因子やエスト

ロゲンのようなシグナル調節因子によって細胞が刺激されると cyclin D の発現が誘導されます。これにより遺伝子発現を変化させる一連の反応が開始され、細胞周期の進行が継続されます。Cyclin D は CDK4 または CDK6 と複合体を形成し、活性化した CDK4/6-cyclin D 複合体は retinoblastoma protein (Rb) をリン酸化し不活性化します。この Rb の不活性化により Rb に結合していた転写因子 E2F が Rb から遊離し、CDK2 の活性化に必要な cyclin E 及び cyclin A の転写を促進します。活性化した CDK2-cyclin E 複合体は Rb をさらにリン酸化することによって高リン酸化状態にし、完全に不活性化させ、cyclin E/A と共に S 期に必要なその他のタンパク質の発現を促します²⁾ (Fig.2)。

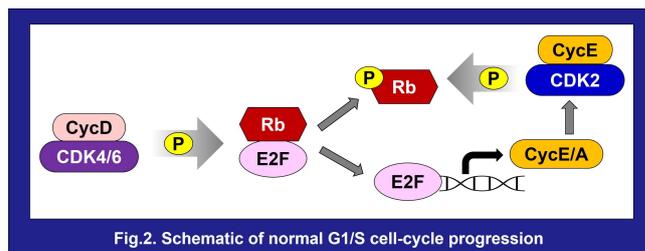


Fig.2. Schematic of normal G1/S cell-cycle progression

HR+/HER2-進行・転移乳がん治療におけるCDK4/6阻害剤の貢献と課題

乳がんの70%以上はエストロゲン受容体陽性 (ER+)/HER2 陰性 (HER2-) タイプです。ER+乳がんに対してはエストロゲンの働きを抑える内分泌療法が主要な治療法ですが、およそ20%の患者は生まれつきこの治療に耐性を持ち、その他の患者は治療後時間の経過とともに耐性を獲得します³⁾。ER+乳がんではERシグナルの標的遺伝子であるcyclin D1の遺伝子増幅が高頻度に生じています⁴⁾。また内分泌療法耐性に、ER活性遮断下でのcyclin D1の発現やRbのリン酸化の維持が関与する⁵⁾ことが報告されており、cyclin D1と相互作用するCDK4/6が内分泌療法耐性に対する治療の標的として大きな関心を集めました。これまでに開発されたCDK4/6阻害剤はRbのリン酸化を阻害し、腫瘍細胞の細胞周期をG1期で停止させ、乳がん腫瘍の成長を抑制します。CDK4/6阻害剤と内分泌療法との併用療法は、従来の内分泌療法単独と比べて、臨床試験において進行・転移HR+/HER2-乳がん患者のPFS(無増悪生存期間)を2倍程度も延長させ、現在ではCDK4/6阻害剤とアロマターゼ阻害剤又はfulvestrant(選択的エストロゲン受容体分解薬、SERD)との併用が

HR+/HER2- 進行・転移乳がんに対する標準治療となっています⁶⁾⁷⁾。しかしながらこの併用治療への耐性は避けられず、現時点ではこの耐性に対する明確な治療が存在しないため、新しい有効な治療法が待ち望まれています。

これまでに報告されている多岐にわたる CDK4/6 阻害剤耐性メカニズムの中でも CDK2-cyclin E の異常な活性が CDK4/6 阻害剤に対する耐性の一因として注目されており、現在 CDK2 阻害剤の臨床試験が HR+/HER2-乳がんを対象に進められています⁷⁾。

CDK2阻害剤の開発

転移 HR+/HER2- 乳がん患者を対象とした fulvestrant の palbociclib (選択的 CDK4/6 阻害剤) との併用または非併用による臨床試験、PALOMA-3 試験の結果解析から、cyclin E1 mRNA の高発現群では palbociclib の有効性が低いことが示されました⁸⁾。また palbociclib 耐性の HR+ 乳がん細胞株で、cyclin E がタンパク質レベルで過剰発現していること、がん原遺伝子である c-MYC のリン酸化が CDK2 依存的に促進されていること、そして CDK2 阻害剤や CDK2 knockdown がこれらの細胞株の増殖を抑制することが報告されています。さらに、CDK2 阻害に CDK4/6 阻害を組み合わせるとより強い細胞増殖抑制効果を示すことが分かってきました⁹⁾¹⁰⁾。

CDK2 が阻害された場合、細胞では基質のリン酸化が急速に消失するものの、数時間後にその基質のリン酸化に回復が見られます。このメカニズムとして、CDK4/6 の活性が CDK2 阻害を「バックストップ (阻止)」し、Rb の高リン酸化、活性化 E2F による転写、および cyclin A2 の発現を維持することで細胞の増殖プログラムを保ち、CDK2 の活性を回復させることが示唆されています²⁾。このように CDK2 阻害剤存在下であっても CDK4/6 が CDK2 を再活性化することが示唆されたため、CDK2 阻害剤と CDK4/6 阻害剤の併用療法や RGT-419B のように CDK2/4/6 をまとめて標的とする化合物が CDK4/6 阻害剤耐性 HR+/HER2-乳がんを克服する治療候補として注目されています。

CDK2 阻害剤の CCNE1-amplified cancer に対する治療薬の可能性

約 20% の卵巣がん患者で cyclin E1 の遺伝子 (CCNE1) の増幅 (amplification) が見られ、この患者群では化学療法に対し、無病生存期間及び全生存期間が、CCNE1 amplification が見られない患者群に比べ短くなることが報告されています¹¹⁾。そのため CDK2 は、cyclin E に対する特異性と、活性化 CDK2-cyclin E1 複合体における重要な役割から、CCNE1-amplified 卵巣

がん治療において魅力的な標的となっています。選択的 CDK2 阻害剤や CDK2 knockdown は CCNE1-amplified 卵巣がん細胞株の細胞増殖を阻害します¹⁰⁾¹²⁾。また CCNE1-amplified 卵巣腫瘍モデルマウスにおいては選択的 CDK2 阻害剤が抗腫瘍効果を示し、さらに標準治療である carboplatin を含む化学療法と組み合わせることでより強い抗腫瘍効果が見られ、腫瘍の退縮を誘導することが報告されています¹³⁾。CCNE1 amplification は卵巣がんを含む多くの腫瘍で広く見られるため¹³⁾、CDK2 を標的とすることは今後多様ながん種に対しての重要な治療オプションとなる可能性があります。

Carna提供CDK阻害剤開発サポート製品/サービス

・キナーゼタンパク質製品

全製品が自社内で製造されており、GST タグ製品の他に 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もご提供しております。活性評価のみならず結合評価を含む幅広い生化学アッセイでご利用いただけます。

・アッセイキット製品 (MSA, FP (IMAP™) or ELISA)

・生化学アッセイ受託サービス

- 細胞周期の調節に関連する 30 種のキナーゼで構成された QuickScout® Cell Cycle パネル ver. 2.0

・NanoBRET™ TE Intracellular キナーゼアッセイサービス (セルベースアッセイ)

- 24 種の CDK/Cyclin で構成された CDK パネルアッセイサービス

info@carnabio.com までお気軽にお問合せ下さい。

引用：

- 1) J Med Chem. 2019; 62(9):4233-4251. Tadesse S.
- 2) Cell. 2023; 186(12):2628-2643.e21. Arora M.
- 3) Oncotarget. 2018; 9(91): 36252-36253. Anurag M.
- 4) Nature. 2012; 490(7418):61-70. Cancer Genome Atlas Network.
- 5) Endocr Relat Cancer. 2011; 18(3):333-45. Thangavel C.
- 6) Int J Mol Med. 2022; 50(4):128. Huang J.
- 7) Front Cell Dev Biol. 2023; 11:1148792. Zhou FH.
- 8) J Clin Oncol. 2019; 37(14):1169-1178. Turner NC.
- 9) Cancers (Basel). 2020; 12(12):3566. Pandey K.
- 10) Incyclix poster, Cancer Res. 2023; 83 (7_Supplement): 5994. Trub AG.
- 11) Cancer. 2010; 116(11):2621-34. Nakayama N.
- 12) Clin Cancer Res. 2013; 19(21):5960-71. Etemadmoghadam D.
- 13) Blueprint Medicines poster, AACR Annual Meeting 2022; 2306. Brown V.

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。