

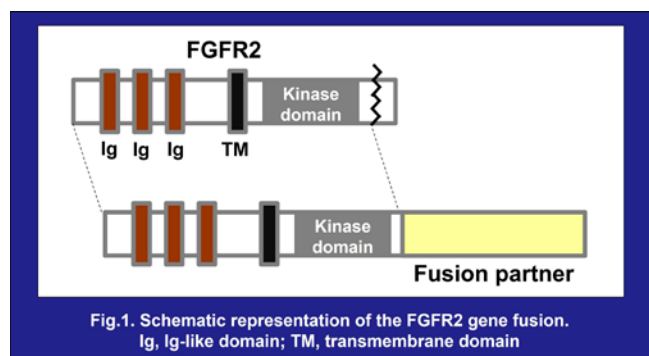
FGFR2を標的とした胆管がん治療薬の開発

～副作用と薬剤耐性獲得の克服～

胆管がん (Cholangiocarcinoma; CCA) は、肝細胞がん に次いで2番目に多い原発性肝がんであり、がん関連死亡の ~2% を占めています¹⁾。外科的切除が有効な根治的治療とされていますが、切除後に再発を認める症例が多く、また症状が現れない患者が多い (~70%) 為、診断が進行後期となり切除に至らない症例も少なくありません¹⁾。このような背景から胆管がんの治療では薬物療法が大きな役割を果たすと期待されています。

FGFR2 融合遺伝子陽性胆管がん

ここ数年、胆道がんに対してゲノミクスに基づいた治療法が急速に進歩しており、中でも FGFR2 融合タンパク質を標的とした肝内胆管がん (intrahepatic cholangiocarcinoma; iCCA) の治療に関心が寄せられています。FGFR2 融合遺伝子は iCCA 患者の 10-15% という高い頻度で見られます²⁾³⁾ (Fig.1)。Pan-FGFR 阻害剤 (pemigatinib, infigratinib 及び futibatinib) が第II相試験における科学的根拠を基に FGFR2 融合遺伝子陽性胆管がんの治療薬として FDA から承認を受けていますが、FGFR1 及び FGFR4 阻害による副作用、並びに FGFR2 on-target 耐性変異の獲得といったネガティブな側面により薬剤から得られる恩恵が制限されています⁴⁾⁵⁾。



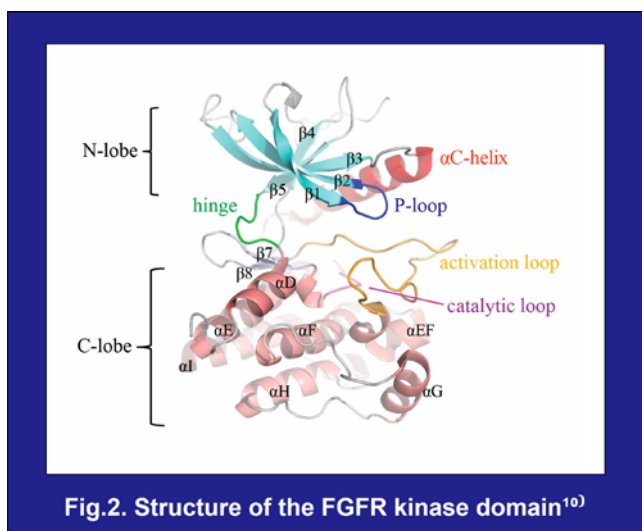
副作用およびFGFR2薬剤耐性変異

Pan-FGFR 阻害剤に最もよく見られる副作用は FGFR1 阻害による高リン血症と FGFR4 阻害による下痢です。FGFR1 を阻害すると腎臓でリンが再吸収されます。Pan-FGFR 阻害剤の第II相試験において CCA 患者の 55% から 85% で血中リン濃度の上昇が報告されています⁶⁾⁷⁾⁸⁾。高リン血症に対しては食事制限やリン吸着薬によって管理する必要があり、場合によっては pan-FGFR 阻害剤の投与量を減らす、もしくは治療を中止することもあり

ります⁴⁾⁵⁾。

FGFR2 の薬剤耐性変異の獲得は、FGFR 阻害剤による治療後に病状が進行した FGFR2 遺伝子異常陽性 iCCA 患者に高い頻度 (約 60%) で確認され、V564 gatekeeper 変異及び N549, E565, K641 molecular brake 変異がその多くを占めます⁹⁾。ヒンジ領域に隣接する gatekeeper 部位でのアミノ酸置換は薬物と FGFR2 の相互作用に影響を与えます。また N549 (αC helix と β4 strand の間の loop), E565 (ヒンジ領域) 及び K641 (β8 strand) の 3 つのアミノ酸残基は非リン酸化 FGFR2 において水素結合のネットワークを形成し、FGFR2 を自己阻害状態に保ちます (Fig.2)¹⁰⁾ が、これらのアミノ酸が変異するとこのネットワークが壊れ、FGFR2 は恒常的に活性化されます¹¹⁾¹²⁾。

これらの問題を解決すべく、現在、副作用及び FGFR2 薬剤耐性変異を克服することが期待される阻害剤の開発が進められています。



FGFR阻害剤の開発

RLY-4008 (Lirafugratinib) は FGFR2 選択的に P-loop の先端に位置する C491 と共有結合する阻害剤であり、長時間分子動力学シミュレーションを通して観察された FGFR2 とその他の FGFRs の構造動力学の違いを利用してデザインされました。P-loop は FGFR1 においては可動範囲が広く素早い動きを示しますが、FGFR2 では動きがそれほどダイナミックではありません。RLY-4008 の可逆的な結合はこれらの違いを利用し、FGFR1 に対

してP-loopを硬く伸長した状態にして共有結合を形成しにくくしますが、FGFR2に対してはP-loopの構造にほとんど影響を与えないため、共有結合形成を可能にします。このFGFR2との効率的な共有結合形成によりRLY-4008はFGFR2への高い選択性を得ます⁴⁾⁵⁾。

KIN-3248はV564F gatekeeper変異体を含む多くの獲得耐性変異体を阻害するようデザインされました。Gatekeeperは、キナーゼドメインのN-lobeとC-lobeを結ぶヒンジ領域に隣接するβ strand上に位置し、この部位が大きなフェニルアラニン残基に変異するとキナーゼタンパク質のバックポケット領域が狭くなるため、このスペースを結合部位とする化合物は結合できなくなります。この問題を克服するため、KIN-3248は、gatekeeper残基付近の立体的なかさを減らし、activation loop上にあるDFGのアスパラギン酸残基の主鎖NHと強力に相互作用するよう設計されました。またKIN-3248はアクリルアミドを含み、P-loop上のC491と共有結合し、FGFR2を不可逆的に阻害します¹³⁾¹⁴⁾。

RLY-4008とKIN-3248は共に、in vitroにおいてFGFR2のgatekeeper変異体やmolecular brake変異体の活性を阻害すること、並びにこれらのFGFR2耐性変異体を持つXenograft modelにおいて腫瘍形成を抑制することが示され、RLY-4008に至っては臨床試験において有意な血中リン濃度の上昇を起こすことなく、iCCA患者の腫瘍を退縮させたことが報告されています⁴⁾¹³⁾¹⁴⁾。RLY-4008とKIN-3248を含むFGFR阻害剤開発の近年の進展により、FGFRを狙った治療はがん標的治療の最前線に位置付けられるようになりました。

Carna提供FGFR2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

弊社ではFGFR2変異体タンパク質製品及びその他のFGFRタンパク質製品を多数取り揃えております。

(FGFR2変異体タンパク質製品) (Table.1)

- ・ Gatekeeper変異体: **V564F, V564I, V564L**
- ・ Molecular brake変異体: **N549D, N549H, N549K, E565A**
- ・ 共有結合部位変異体: **C491A**
- ・ 2重変異体(共有結合部位及びgatekeeper): **C491A/V564I, C491A/V564L**
- ・ FGFR阻害剤投与後耐性を獲得し病状が進行したiCCA患者に高頻度で同定された変異体: **M537I, M538L, L617V, K659M, M537I/M538L** (これらは現在開発中)

(FGFRタンパク質製品)

- ・ **FGFR1, FGFR3, FGFR4**

全製品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、並びに活性化未処理(non-activated)の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活用いただけます。

Table 1. FGFR2 variant's sensitivity to FGFR inhibitors (S, Sensitive; R, Resistance)⁴⁾⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾

FGFR2 Variant	Pemigatinib	Infigratinib	Futibatinib	Lirafugratinib / RLY-4008	KIN-3248
V564F	R	R	R	S	S
V564I	S, R	R	S	S	S
V564L	R	R	S, R	S	S
N549D	R	R	S	S	N.D.
N549H	S	S	S	S	S
N549K	R	R	S	S	S
E565A	S, R	S, R	S	S	S
C491A	N.D.	S	N.D.	N.D.	N.D.
M537I	S	S	S	S	S
L617V	S	R	S	S	S
K659M	S, R	S, R	S	S	S
M537I/M538L	S	S	S	N.D.	S

(N.D.; No data)

・アッセイキット製品 (MSA)

・生化学 (セルフリー) プロファイリング/スクリーニングアッセイ受託サービス

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

info@carnabio.com までお気軽にお問合せ下さい。

引用:

- 1) Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020; 17(9): 557-588. Banales JM.
- 2) Annu Rev Med. 2023; 74: 293-306. Vogel A.
- 3) Cancer Discov. 2013; 3(6): 636-647. Wu YM.
- 4) Cancer Discov. 2023; 13(9): 2012-2031. Subbiah V.
- 5) Proc Natl Acad Sci USA. 2024; 121(6): e2317756121. Schönherr H.
- 6) J Clin Oncol. 2018; 36(3): 276-282. Javle M.
- 7) Lancet Oncol. 2020; 21(5): 671-684. Abou-Alfa GK.
- 8) J Clin Oncol. 2022; 40: 4009. Goyal L.
- 9) Clin Cancer Res. 2024; 30(1): 198-208. Wu Q.
- 10) Cells. 2019; 8(6): 614. Dai S.
- 11) Mol Cell. 2007; 27(5): 717-730. Chen H.
- 12) Nat Commun. 2024; 15(1): 1287. Spahn S.
- 13) J Med Chem. 2024; 67(3): 1734-1746. Tyhonas JS.
- 14) Clin Cancer Res. 2024; 30(10): 2181-2192. Balasooriya ER.
- 15) N Engl J Med. 2023; 388(3): 228-239. Goyal L.
- 16) Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 111(45): E4869-77. Tan L.

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。