

オフターゲット効果を活用したリポジショニングの可能性

オフターゲット効果を活かしたドラッグリポジショニングの例

オフターゲット効果を活かすことによるドラッグリポジショニングとしては、当初MET阻害剤として開発されていた crizotinib がその ALK 阻害能により ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌 (NSCLC) の治療薬として承認された例が有名です¹⁾。また ABL 阻害剤として開発され最初に BCR-ABL 融合遺伝子を原因とする慢性骨髄性白血病の治療薬として承認された imatinib は、その KIT 阻害能により切除不能な KIT 陽性消化管間質腫瘍 (GIST) の治療薬としても承認されました²⁾。最近では ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC の分子標的薬として承認された ceritinib が、in vitro 及び in vivo 研究により、ALK 発現又は変異状態に関係なく胆管癌細胞を効果的に殺傷することや、多発性骨髄腫において IGF1R/InsR シグナル伝達を標的にすることでプロテアソーム阻害剤耐性を克服することが報告されています³⁾⁴⁾。

ドラッグリポジショニングの利点

ドラッグリポジショニングとは既承認薬や治験中の薬剤を、当初意図していた適応症以外の新たな治療に活用させることです。リポジショニングの候補薬物が第 1 相安全性試験を既に経ている場合、毒性関連の失敗リスクは低く、また薬物動態/薬力学プロファイル、製剤及び投与スケジュールが十分に確立されているため、通常の創薬工程をいくつかスキップでき、さらなる開発コストや開発期間を大幅に削減できます。

計算科学が広げるドラッグリポジショニングの可能性

次世代のハイスループット DNA 及び RNA シークエンシング技術の進歩により、近年、新たな疾患標的を特定するためのバイオインフォマティクス技術を用いた様々な計算科学的手法が検討されています。

例えば、炎症性腸疾患 (IBD) の病因に関与する遺伝子を特定し、化合物処理したヒト培養細胞の全

ゲノム転写発現データベース及び解析ツールである Connectivity Map (CMap) を利用して、IBD 治療に効果的な可能性がある化合物候補を見つけ出したメガ解析アプローチに関する報告があります。

潰瘍性大腸炎、クローン病及び非 IBD 対照群の腸生検の RNA シークエンシングデータを Gene Expression Omnibus (GEO) 及び ArrayExpress (AE) から入手し、これらのデータを用いて統計学的に有意な発現変動遺伝子の同定、及び機械学習分析を行い、協調的な遺伝子発現により IBD 検体と非 IBD 対照検体を区別できる 34 個の遺伝子を同定しました。これらの遺伝子の多くは IBD で発現上昇していました。また CMap を利用し、IBD で発現上昇した上位 150 遺伝子と発現減少した上位 150 遺伝子の計 300 遺伝子、または機械学習分析を通して同定された上記 34 遺伝子のうちの CMap ツールに認識された 30 遺伝子に対して、腸細胞への処理により反対の遺伝子発現パターン (逆相関) を誘導する化合物を探索し、RAF 阻害剤 (Vemurafenib, AZ-628, PLX-4720)、mTOR 阻害剤 (WYE-354)、SYK 阻害剤 (Fostamatinib)、MEK 阻害剤 (PD-0325901) などキナーゼ阻害剤を含む複数の化合物が治療薬候補として同定されました。この結果はこれら候補化合物の標的が IBD に関連する可能性を示唆しています⁵⁾。計算科学的手法を用いた治療標的候補の予測は、その標的候補を off-target とする化合物のリポジショニングを含めて新しい治療戦略を生み出します。

Off-target 効果を理解することの重要性

創薬における計算科学の著しい進歩が薬物のリポジショニングの可能性を広げている今、on-target についてと同様 off-target の理解を深めることも非常に重要です。CMap のような遺伝子発現データを基にした解析ツールは治療標的の特定に非常に有用ですが、ポリファーマコロジー (ある化合物が複数の分子標的または複数の生化学的経路に対し同時に作用する) メカニズム特有の off-target 効果を分析する上での有用性は限られています。そのため組み換えタンパク質を用いた結合または酵素触

媒活性スクリーニングアッセイの実施が新たな薬物 - 標的タンパク質相互作用を検出すると同時に機能的な検証を可能とし、off-target 効果を理解する上で非常に有用となる情報をもたらします²⁾。

カルナバイオサイエンスが提供するプロファイリングアッセイサービス

カルナバイオサイエンスでは、自社内で製造された活性化キナーゼタンパク質のみを用いたプロファイリングアッセイ受託サービスを、変異体を含む約350種類ターゲットにて、ワイルドタイプターゲットでは約300種類にて提供中です。

・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

Sciex 社の BioPhase™ 8800 キャピラリー電気泳動システムを使用した MSA プロファイリングサービスの開始を記念して、カルナで実施した FDA 承認キナーゼ阻害剤60種のキナーゼプロファイリングデータ及びその結果がビジュアライズされたキノームプロットを当社ウェブサイト内で一挙公開いたしました (Fig. 1)。詳細については[こちら](#)をご覧ください。

引用：

- 1) J Med Chem. 2011; 54(18): 6342-63. Cui JJ.
- 2) Semin Cancer Biol. 2021; 68: 209-229. Palve V.
- 3) Pharmaceuticals (Basel). 2024; 17(2): 197. Myint KZ.
- 4) Blood. 2023; 142: 4663-4664. Poster Abstract 651. Max Alberto Mendez-Lopez.
- 5) Front Immunol. 2024; 15: 1352402. Stemmer E.

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。



Fig. 1. Plotted % Inhibition at compound conc. of 1 μ mol/L