CARNA BIOSCIENCES

Carna Newsletter

Vol.19
2025.04.02

染色体外 DNA (ecDNA) の腫瘍内遺伝的不均一性への関与と ecDNA を有する腫瘍をターゲットとした CHK1 阻害剤の次世代がん治療薬としての可能性

ecDNA とは

染色体外 DNA (ecDNA) はがん患者の治療抵抗性と予後不良の主要な要因であることが分かってきており、近年新たながん分子機構の一端を担う存在として注目を集めています。ecDNA は通常500kb以上の環状 DNAであり、高い頻度でがん遺伝子を含みます。そして ecDNA の非染色体遺伝とそれに伴う細胞分裂中のecDNAの不均等な分離は腫瘍内の遺伝的多様性を高めます[1)2)] (Fig. 1)。ecDNA は DNA にアクセスしやすいクロマチン構造を有し、遺伝子調節機構を変化させます。またecDNA ハブと呼ばれるクラスターを形成し、異なるecDNA 間のエンハンサーとプロモーターの相互作用を可能にします。これらの特徴は ecDNA がその増加した DNA コピーにより、がん遺伝子の転写を大幅に促進することを示しており、ecDNA ががんの病因に寄与する新しいメカニズムが注目を集めています[3)4)]。

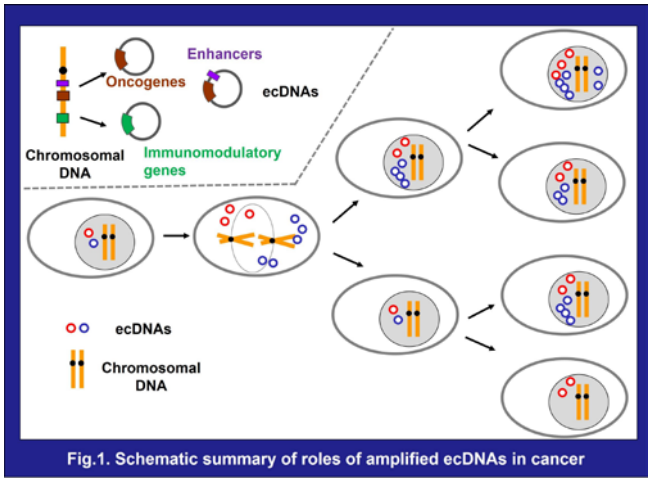

Fig.1. Schematic summary of roles of amplified ecDNAs in cancer

ecDNAのがんへの関与

英国フランシス・クリック研究所、ロンドン大学及び米国スタンフォード大学が主導で実施した、10万ゲノムプロジェクトから収集された 14,778 人の患者、39 種類の腫瘍についてのゲノム分析により腫瘍サンプルの 17.1% に ecDNA が含まれていることが明らかになりました[1)]。対照的に、ヒトの正常組織サンプルからは ecDNA 増幅がほとんど確認されないことが別の研究で報告されております[5)]。

腫瘍の中で脂肪肉腫、神経膠芽腫及び HER2 陽性乳癌にecDNAが高い頻度で見られ、全腫瘍タイプを通して、RTK-RAS(EGFR, ERBB2, FGFR1)、TP53(MDM2)及び細胞周期(CCND1やCDK4)経路のがん遺伝子が ecDNA から多く増幅されていました。さらにecDNAは免疫調節遺伝子も頻繁に増幅し、T 細胞の腫瘍への浸潤の低下に関与していました。臨床的にはステージが進行した腫瘍ほどecDNAを検出する可能性が高く、またecDNAが認められたがん患者は、ecDNA が認められなかった患者と比べて、全生存期間が短くなりました。ecDNA 増幅は腫瘍内の遺伝的不均一性を促進し、腫瘍に治療から回避できる追加経路を与えることで、治療予後を不良にしている可能性が考えられます[1)5)]。この様な背景から、現在、新たなアプローチとして ecDNA によって引き起こされるがんをより効果的に治療できる薬物が探索されています。

Checkpoint kinase1(CHK1)の治療ターゲットとしての可能性

ecDNA増幅を伴うHeLa細胞を使用したCRISPR遺伝子ノックアウトスクリーニングにより CHK1 がecDNA 依存性がん細胞の生存に不可欠なターゲットであることが特定されました[6)]。ecDNAを含む腫瘍細胞では、転写と複製の過剰な競合が起きることにより複製ストレスレベルが上昇しています。DNAが著しく損傷した細胞は、チェックポイント機構が機能しない場合、細胞周期が進行し、DNA損傷が蓄積されることで細胞死に至りますが、S 期チェックポイントの主要な制御因子である CHK1 が活性化していると、細胞周期の進行が停止し DNA の複製が制限されることから、DNA 損傷の過剰な蓄積が妨げられ、また、DNAが修復されることで細胞の生存が維持されます[7)] (Fig.2)。そのためecDNA を有するがん細胞に対して CHK1 の阻害は、この DNA 損傷修復を妨げ、ecDNA の複製や DNA

カルナバイオサイエンス株式会社
〒650-0047 神戸市中央区港島南町1-5-5 BMA3F
078-302-7091(営業部直通)
info@carnabio.com
www.carnabio.com

CARNA BIOSCIENCES

Carna Newsletter

Vol.19
2025.04.02

損傷の過剰な蓄積を通して腫瘍の細胞死を誘導するという効果的な治療となる可能性が有望視されています[8]。

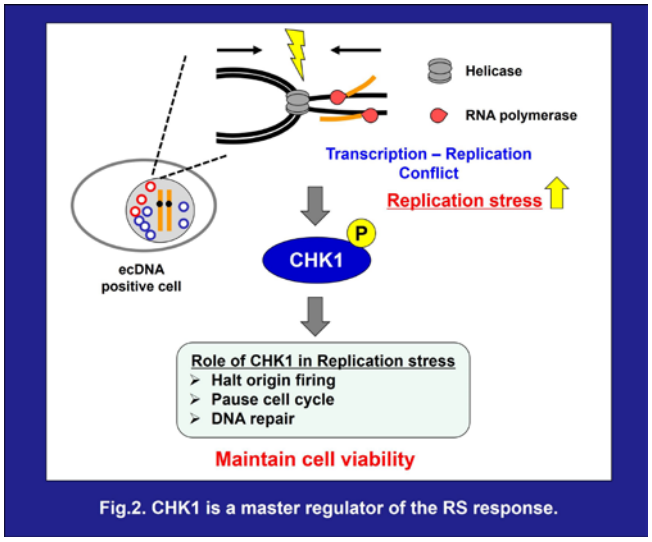

Fig.2. CHK1 is a master regulator of the RS response.

CHK1阻害剤、BBI-355 による抗腫瘍効果

CHK1 に選択的な低分子阻害剤である BBI-355 が、ecDNA- がん細胞株と比べ ecDNA+ がん細胞株の DNA 複製ストレスマーカーを増加させ、またマウス腫瘍モデルにおいて、EGFR 増幅、CDK4 増幅、FGFR2 増幅及び MYCN増幅を伴うがん細胞株それぞれを移植したマウス群全てに対して抗腫瘍効果を示し、さらに各 ecDNA がん遺伝子産物を標的とする薬物と併用すると抗腫瘍効果をより増強させたことが報告されました[7]。BBI-355 は現在がん遺伝子増幅型がん患者を対象に第 1/2 相臨床試験を実施しています。これにより ecDNA を狙った次世代がん治療の成功への道が開かれることが期待されます。

カルナバイオサイエンス提供 CHK1 関連製品・サービス

弊社ではキナーゼタンパク質製品・各種サービス提供にて皆様の CHK1 阻害剤開発をサポート致します。各製品・サービスの詳細については、以下のリンクからご覧いただけます。

- キナーゼタンパク質製品
- アッセイキット製品 (FP(IMAP™))
- 生化学プロファイリ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

弊社の製品・サービスについては、info@carnabio.com までお気軽にお問合せ下さい。

引用：

1) Nature. 2024; 635(8037): 193-200. Bailey C.
2) Signal Transduct Target Ther. 2020; 5(1): 277. Zeng X.
3) Nat Rev Cancer. 2024; 24(4): 261-273. Yan X.
4) Nature. 2019; 575(7784): 699-703. Wu S.
5) Nat Genet. 2020; 52(9): 891-897. Kim H.
6) AACR Annual Meeting 2023, Poster #1626. Chowdhry S.
7) AACR Annual Meeting 2024, Poster #613. Hansen RJ.
8) Nature. 2024; 635(8037): 210-218. Tang J.

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。

カルナバイオサイエンス株式会社
〒650-0047 神戸市中央区港島南町1-5-5 BMA3F
078-302-7091（営業部直通）
info@carnabio.com
www.carnabio.com