

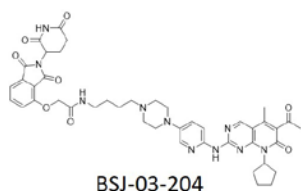
CDK4/6 標的タンパク質分解剤 (degrader) の特性評価

- 結合親和性、阻害活性および選択性 -

CDK6 の過剰発現が CDK4/6 阻害剤に対する獲得耐性に関与

サイクリン依存性キナーゼ 4 及び 6 (cyclin-dependent kinase 4 and 6 : CDK4/6) は細胞周期の重要な調節因子です。ホルモン受容体陽性/HER2 陰性 (HR+/HER2-) の進行性または転移性乳がんにおいて、いくつかの選択的 CDK4/6 低分子阻害剤が治療薬として承認されていますが、耐性の問題が依然として残っており、20% 以上の患者で CDK4/6 阻害剤に対する一次耐性が認められ、さらに最大70%の患者で治療開始後3年以内に獲得耐性が生じることが報告されています¹⁾。複数の知見からCDK6の過剰発現がこの獲得耐性メカニズムの1つとして同定されています。例えば CDK6 を過剰発現する細胞株ではCDK4/6阻害剤に対する感受性が低下することが報告されており²⁾³⁾、またCDK4/6阻害剤で治療されたエストロゲン受容体陽性(ER+)/HER2-乳がんのゲノム解析から *FAT1* 腫瘍抑制遺伝子の機能損失変異がCDK6発現の上昇を促進し、その結果としてCDK4/6阻害剤耐性を引き起こす過程に関与する可能性が示唆されています⁴⁾⁵⁾。

CDK4/6 阻害剤に対する耐性を克服する戦略として、CDK6を分解可能な標的タンパク質分解剤(degrader)が大きな注目を集めており、現在、BTX-9341の臨床試験が進行しています⁶⁾。Degradarは選択性の向上、低用量での有効性、ならびに作用持続時間の延長といった点で、占有依存的に作用する従来の阻害剤と比較して有意な利点を示す可能性があり⁷⁾、これら degrader の開発は薬剤耐性の克服に加え、CDK4/6 標的治療薬の安全性の改善に寄与することが期待されています。



カルナバイオサイエンスでは弊社製品及びサービスを用いて、CDK4/6 degraderである **BSJ-03-204** の結合親和性、阻害活性及び選択性を評価致しました。

本データに関するご質問、**タンパク質製品やサービス**についてのお問い合わせなどは、info@sb.carnabio.com までお気軽にご連絡ください。

Binding affinity & inhibitory activity

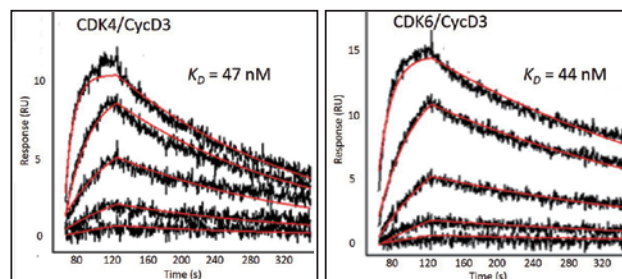


Fig.1. BTN-CDK4/CycD3 and BTN-CDK6/CycD3 can be used to measure direct affinity. The above SPR sensorgrams of BSJ-03-204 show binding to BTN-CDK4/CycD3 (Cat.No. 04-405-20N) and BTN-CDK6/CycD3 (Cat.No. 04-407-20N). The binding experiments were performed using single-cycle kinetics on the Carterra Ultra.

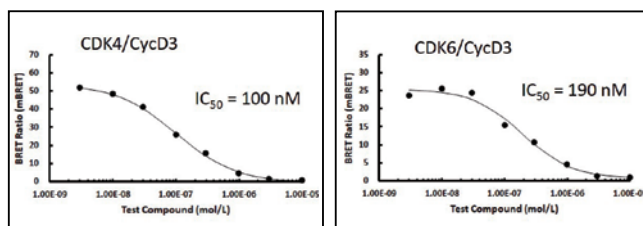


Fig.2. Degradar cellular engagement can be measured by NanoBRET technology. The cellular target engagement profile of BSJ-03-204 against CDK4/CycD3 and CDK6/CycD3 is shown. Promega's NanoBRET™ TE Intracellular Kinase Assay was used to obtain the cellular IC₅₀s of interaction.

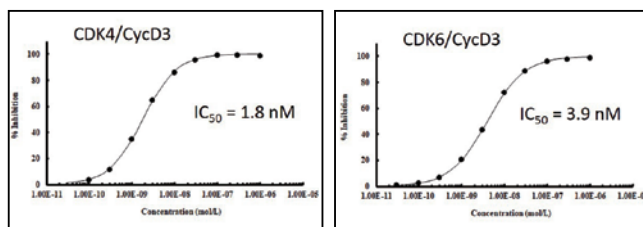


Fig.3. In vitro degrader binding can be assessed by enzymatic inhibition. The inhibitory activity of BSJ-03-204 against the kinase activity of CDK4/CycD3 and CDK6/CycD3 is shown. Mobility shift assay (MSA) was used to obtain the IC₅₀s in the presence of Km ATP in an

enzymatic biochemical assay.

Selectivity

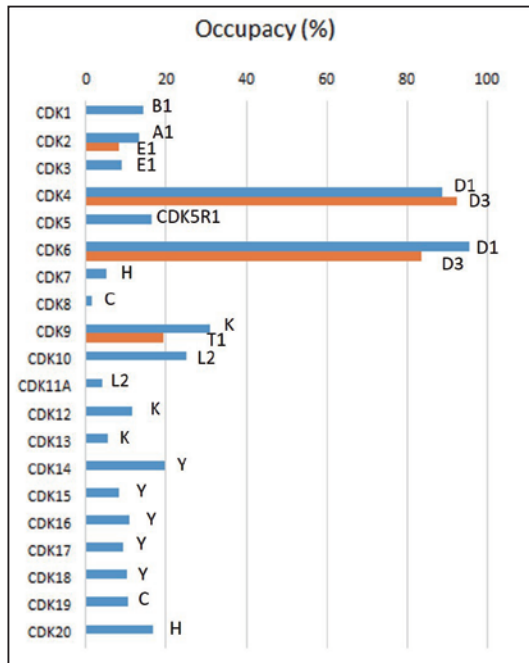


Fig.4. CDK family cellular selectivity of the degrader can be measured using Carna's NanoBRET Panel. Selectivity of BSJ-03-204 against CDKs is shown. NanoBRET™ TE Intracellular Kinase Assay was used to obtain the occupancy of 1μM BSJ-03-204. The respective cyclin types are indicated to the right of each bar graph.

enzymatic inhibition assays. Selectivity of BSJ-03-204 against 259 wild type kinases is shown. MSA and IMAP™ assays were used to measure %inhibition of 1μM BSJ-03-204 in the presence of Km ATP. Kinases with more than 50% inhibition are shown.

引用：

- 1) Int J Mol Sci. 2021; 22(22):12292. Scheidemann ER.
- 2) Oncogene. 2017; 36(16):2255-2264. Yang C.
- 3) Nat Cancer. 2021; 2(4): 429-443. Wu X.
- 4) Cancer Cell. 2018; 34(6): 893-905.e8. Li Z.
- 5) Nat Cancer. 2025; 6(1): 24-40. Ascioilla JJ.
- 6) Biotheryx announces, Nov. 2025, “Biotheryx Announces Completion of Enrollment in Phase 1a Clinical Trial of BTX-9341 for the Treatment of HR+/HER2- Breast Cancer”
- 7) Poster. AACR 2024. Abstract ID: 6068. Biotheryx. Majeski H.

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。

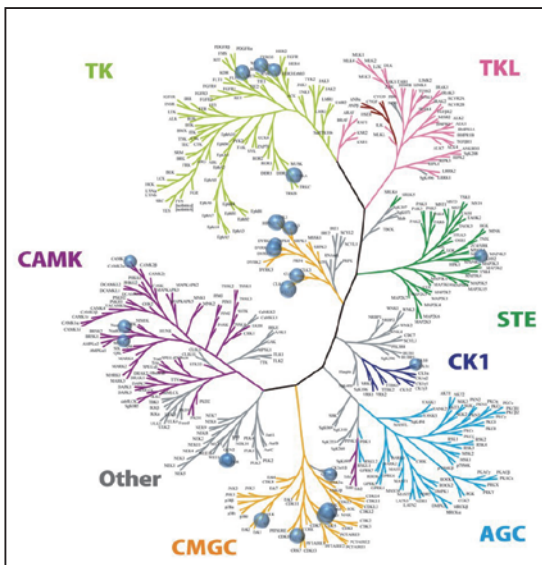


Fig.5. Degrader kinase selectivity can be measured by