

オフターゲットプロファイリングのすすめ

キナーゼ阻害剤は特定の分子を狙って開発された分子標的治療薬の代表例であり、癌領域を中心に臨床で大きな成果をもたらしてきました。現在までに50以上のキナーゼ阻害剤がFDAから承認されています¹⁾。キナーゼ阻害剤の多くは、キナーゼ間で構造的に相同性の高いATP結合部位に結合するため、標的以外の複数のキナーゼにも作用してしまいます。しかしながら、この非選択性は副作用のリスクを高めるといった不利益をもたらす一方、標的以外のキナーゼ阻害による創薬の推進といった利益をもたらすことがあります。よってキナーゼ阻害剤の開発では、標的だけではなくキナーゼ全体に対する相互作用を確認しておくことが重要です。そして、キナーゼ阻害剤のキナーゼに対する阻害作用を網羅的に調べるには、生化学的な試験が低コストで迅速かつ簡便であり、阻害剤とキナーゼとの相互作用を直接確認できる点で適していると言えます。

例えば、当初c-MET阻害剤として開発されたCrizotinibは、選択性評価を目的とした>120のキナーゼに対してのプロファイリングからALKおよびRONを含む13のキナーゼに対する阻害が確認されました。この生化学評価結果は後の薬理評価結果と一貫して相関を維持し、かつ追加のがん患者集団を対象とする適応の拡張に貢献しました²⁾。EML4-ALK融合転写物が非小細胞肺癌患者の6.7%で確認されていた³⁾ことからCrizotinibはFDAのファーストトラックの指定を受け、c-MET阻害剤でもありながらALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌の治療薬として米国で2011年に承認されました。また分子標的薬のパラダイムシフトとなったImatinibのリード化合物は当初PKC阻害剤の大型スクリーニングから同定されたものでしたが、その後の改変でBcr-Ablも阻害する誘導体が得られ、そのBcr-Ablへの強い阻害作用から慢性骨髄性白血病(CML)の治療薬として開発が成功し2001年にBcr-Ablを標的とした抗がん剤として米国で承認されました⁴⁾。

この様に、生化学的プロファイリングから取得さ

れる情報を利用してオフターゲットを把握しながら創薬を進めることは、開発途中でのターゲット切り替え検討等に役立ち、開発に柔軟性を与えます。

NTRC (Netherlands Translational Research Center)社は弊社が提供する生化学的なキナーゼプロファイリングサービスを用いて、FDAに承認されたキナーゼ阻害剤の280種類のキナーゼに対する選択性を網羅的に調べ、ALK阻害剤であるCeritinibとBrigatinib、並びにCDK4/6阻害剤であるAbemaciclibとPalbociclibがデュシェンヌ型筋ジストロフィーの重要なターゲットであるCLK1を強く阻害することを見つけ論文で報告しました⁵⁾。この研究手法はドラッグ・リポジショニングと呼ばれ、既存薬、上市に至らず開発中止となった薬剤もしくは開発中の薬剤のオフターゲットに対する活性を活かして新たな薬効を見つけ出し、実用化につなげるといった新薬開発に活用できます。

弊社では334種のキナーゼの生化学的プロファイリングサービス及び141種のキナーゼのセルベースアッセイサービス(NanoBRET™ TE Intracellular Kinaseセルベースアッセイサービス)を実施・提供させて頂いております。生化学的プロファイリングで選ばれた有望な化合物をワンストップで続けてセルベースアッセイでも評価頂くことが可能です。ご興味のある方はお気軽にお問い合わせ下さい。

- ・プロファイリングサービス
- ・NanoBRET™ TE Intracellular Kinaseセルベースアッセイサービス

引用)

- 1) Pharmacol Res. 2020; 152:104609. Roskoski R Jr.
- 2) J Med Chem. 2011; 54(18):6342-63. Cui JJ.
- 3) Nature. 2007; 448(7153):561-6. Soda M.
- 4) Nat Rev Drug Discov. 2002; 1(7):493-502. Capdeville R.
- 5) Mol Cancer Ther. 2019; 18(2):470-481. Uitdehaag JCM.

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。