

平成23年11月11日

各 位

会 社 名 カルナバイオサイエンス株式会社
代表者名 代表取締役社長 吉野 公一郎
(コード番号：4572)
問 合 せ 先 取締役経営管理本部長 相川 法男
(TEL：078-302-7075)

不活性型キナーゼを標的とした
新しいスクリーニング手法の特許出願のお知らせ

当社は、別紙の通り、不活性型キナーゼを標的としたキナーゼ阻害剤の開発に有効な新しいスクリーニング手法である「Fluorogenic Probe-based Kinase Screening」法（以下、FPKS法という）を開発し、平成23年11月10日付で特許庁に対し、特許出願を行いましたのでお知らせいたします。本手法開発における成果は、2011年11月12日～16日の日程で開催される米国ガン学会・米国国立ガン研究所・欧州癌研究治療機関合同会議(The 2011 AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics)において発表の予定です。

なお、本特許出願が当社の連結業績に与える影響は軽微であります。

以上

平成23年11月11日

関係者 各位

カルナバイオサイエンス株式会社

不活性型キナーゼを標的とした新しいスクリーニング手法
「FPKS法」の特許出願のお知らせ

当社は、生体内に518種類あるといわれているキナーゼというシグナル伝達酵素を標的とした低分子の分子標的薬（経口キナーゼ阻害剤）の研究開発を行っております。キナーゼは、リン酸化もしくは脱リン酸化という状態により、シグナルのon/off（活性/不活性）制御を行い、生体内の情報伝達を行っていると考えられます。これまでに報告されているキナーゼ阻害剤のうち、そのほとんどが活性型のキナーゼを阻害し異常なシグナル伝達を抑えるものでありますが、不活性型のキナーゼを標的とするという創薬アプローチが一方で存在するにもかかわらず、効率的にスクリーニング（標的に選択的な化合物を選び出すこと）する手法が確立されていないこと等から、研究開発の進展が活性型キナーゼにくらべて遅れている状況といえます。

この「酵素活性がない」あるいは「非常に弱い」不活性型キナーゼを標的としてスクリーニングを行うには、従来の酵素活性を指標とするスクリーニング手法では困難とされてきましたが、今回当社が開発した「FPKS法」では、キナーゼに結合することにより蛍光を発生するプローブ（探針、識別子）化合物を用いることで、活性型キナーゼだけでなく、不活性型キナーゼに結合する全く新しい化合物を検出することができます。さらに化合物検出のために高価な2次試薬等を使用しないため、従来方法よりも所要時間が短縮でき、安価でかつ操作が簡便なスクリーニングが可能となりました。

本「FPKS法」は、平成23年11月10日付で特許庁に対し、特許出願を行うとともに、本開発における成果は、2011年11月12日～16日の日程で開催される米国ガン学会・米国国立ガン研究所・欧州癌研究治療機関合同会議(The 2011 AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics)にて発表の予定です。

記

1. 本FPKS法の開発の背景

生体内に存在すると言われている518種類のキナーゼという酵素は、細胞内の様々なイベント（例えば、細胞増殖、血管新生、細胞死など）を制御しているシグナル伝達の重要な役割を担っています。しかし、何らかの原因でこのキナーゼによるシグナル伝達に混乱が生じると、生体内の制御が正常に行われなくなり、その結果、様々な疾患が発症すると考えられています。ガンや免疫・炎症疾患（リウマチ等）などはその異常シグナルの伝達が原因とされており、これら疾患をターゲットとした多くのキナーゼ阻害薬が製薬企業や研究機関等で研究開発されています。そして、すでに薬として発売され患者様のもとに届けられているものもあります。一般にこのような薬を分子標的薬と呼びますが、当社が研究開発している分子標的薬は低分子の経口薬であり、特定のキナーゼのみを選択的に阻害することで疾患の治

癒、病態進行の遅延を目的とするものであります。しかしながら、阻害すべきではないキナーゼを抑えてしまうと、副作用が発生することがあります。薬の研究開発は常に薬の効果(薬効)、安全性を考慮して行われますが、518種類あるとされるキナーゼは非常に似た立体構造をしているために、特定のキナーゼのみを阻害するという選択性を向上させる研究は非常に難しいとされています。そのうえ、生体内においてキナーゼ活性は精密に調節されており、キナーゼ自身もキナーゼによるリン酸化による立体構造変化によってon/off(活性型と不活性型)の調節を受けていることが知られており、同一のキナーゼでも立体構造の異なる活性型構造か不活性型構造のどちらに結合するかで選択性に違いが出てくることが報告されています。

現在、報告されているほとんどのキナーゼ阻害剤は活性型キナーゼを阻害するものであり、前述のとおりキナーゼは非常に似た立体構造を持つために、これらの化合物で選択性を高めるのは難しいとされていますが、その一方で不活性型キナーゼに結合する化合物は、非常に高いキナーゼ選択性を示すことが報告されています。しかしながら、不活性型のキナーゼに対してHTS(ハイスループットスクリーニング：大規模かつ高速で行う化合物選別方法)を実施するのは技術的に非常に困難なため、これまでに報告されている不活性型キナーゼに結合する化合物はほとんど偶然発見されたものといわれています。

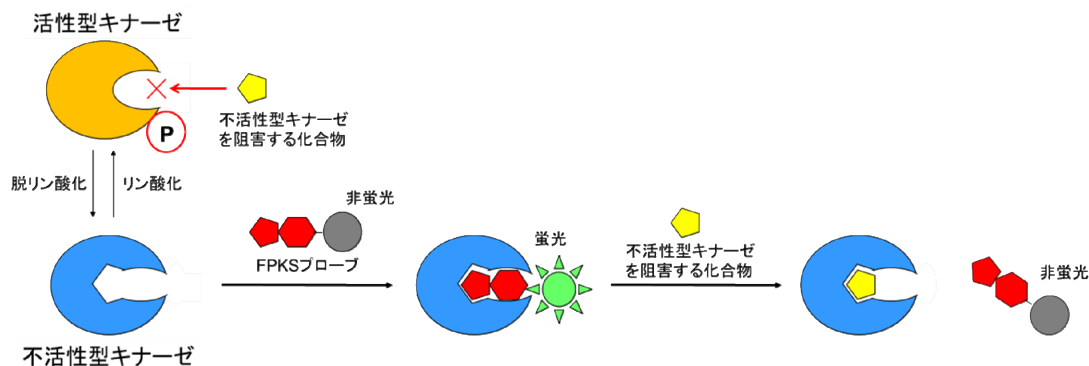
そこで、当社は、不活性型キナーゼに結合する化合物を簡便、安価にスクリーニングする方法「FPKS法」を開発いたしました。この「FPKS法」は、化合物の競合的結合を蛍光変化として検出する新しい手法であり、操作が非常に単純で、今回開発したプローブ化合物を標的となるキナーゼ及び医薬候補化合物と混合することのみにより検出することができるため、安価でかつ操作が簡便なスクリーニングが可能となります。

以上のことから、当社は、本「FPKS法」の新規性、有用性を鑑み、平成23年11月10日付で、特許庁に対し「FPKS法」を特許出願いたしました。

2. FPKS法の技術概略

上述の通り、FPKS法は、従来のキナーゼ活性に基づくスクリーニング法ではなく、化合物の競合的結合を蛍光変化として検出する新しい手法であり、不活性型のキナーゼに対してのスクリーニングとして用いることができる手法です。一般的にキナーゼが不活性型の状態の場合は、その構造が活性型キナーゼと比較してATP(情報伝達物質の一つ。キナーゼのリン酸化(活性化)に重要な役割を果たす)が結合する部位のポケットが大きくなることが知られています。そこで、不活性型キナーゼに存在するその大きなポケットに結合し、かつ周囲の環境変化に応じて蛍光強度が変化することが知られているベンゾオキサジアゾール誘導体でラベル化した「FPKSプローブ」化合物を合成します。キナーゼタンパク質を予めホスファターゼ処理(リン酸エステル化合物を加水分解すること)で脱リン酸化して不活性型キナーゼを作成しておき、本「FPKSプローブ」と混合します。本「FPKSプローブ」は標的キナーゼが存在しない水溶液中ではほぼ無蛍光ですが、標的キナーゼと結合すると強い蛍光を発します。この溶液中に不活性型キナーゼにより強力に結合する化合物が存在すると、その化合物は競合的に本「FPKSプローブ」をキナーゼから追い出し、「FPKSプローブ」は無蛍光となります。この蛍光変化を測定することによって、標的キナーゼに特異的に結合する化合物を検出することが可能となります。

(図1) FPKS法の技術概要図



3. FPKS法の今後の展開について

今後、当社では、「FPKS法」がこれまでにないヒット化合物の発見が期待できる新しいスクリーニング手法であることから、社内創薬の独自ツールとして利用していく予定です。

4. 本特許出願が業績に与える影響について

本特許出願が当社グループの連結業績に与える影響については軽微であります。

以上

【本件に関する問い合わせ先】

カルナバイオサイエンス株式会社

経営企画部 IR担当

TEL : 078-302-7075