

Theme ● 新しいチロシンキナーゼ阻害薬

非受容体型チロシンキナーゼ阻害薬の早期新薬開発動向

Early drug development of novel non-receptor tyrosine kinase inhibitors

清水 俊雄

Toshio Shimizu

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院先端医療科医長 / 先端医療科治験病棟医長

KEY WORDS

◆非受容体型チロシンキナーゼ阻害薬

non-receptor tyrosine kinase inhibitor

◆FAK 阻害薬

FAK inhibitor

◆BTK 阻害薬

BTK inhibitor

◆JAK-STAT 経路阻害薬

JAK-STAT pathway inhibitor

◆Src 阻害薬

Src inhibitor

SUMMARY

非受容体型チロシンキナーゼは、分子構造として細胞外領域をもたず細胞内領域にチロシンキナーゼドメインを有する。作用機序としても非受容体型チロシンキナーゼは受容体型チロシンキナーゼと異なり、直接的に結合するリガンドを有さず、上位の制御因子は細胞膜上に存在する種々の受容体蛋白質である

ことから、さまざまな膜受容体と会合して膜受容体から細胞内へのシグナル伝達を担う。受容体型チロシンキナーゼ阻害薬と同様に、進行固形がんおよび血液腫瘍の双方に対して国内外における既承認薬剤を含めて数々の種類の“druggable”な非受容体型チロシンキナーゼ阻害薬が現在探索的に開発段階にある。

Non-receptor tyrosine kinase inhibitors (NRTKIs) are bioactive, usually aromatic, small molecules that are desirable drug target therapies for cancer, inflammatory, metabolic, proliferative and neurodegenerative diseases. NRTKIs bind to the active site of a non-receptor tyrosine kinase, thus preventing phosphorylation and subsequently inhibiting, regulating or modulating signaling, often with cytostatic activity. Some potent kinase inhibitors exhibit selectivity for certain protein tyrosine kinases, while others are less selective. Several novel NRTKIs are currently under investigation in early-late stage clinical studies as potential therapeutic agents against both advanced solid tumors and hematologic malignancies.

はじめに

非受容体型チロシンキナーゼは、受容体型チロシンキナーゼと同様にキナーゼドメイン中には自己リン酸化部位およびATP結合部位が存在し、自己リン酸化によりキナーゼ活性を調節している。代表的な非受容体型チロシンキナーゼとして、①Srcファミリーチロシンキナーゼ(現在までにSrc, Yes, Fyn, Fgr, Lyn, Lck, Hck, Blk, Frkの9種が同定されており、発現部位ごとにスプライシング多様性がみられるものもある)、②細胞接着に関わる焦点接着キナーゼ(focal adhesion kinase; FAK)およびPyk2(FAKファミリーチロシンキナーゼ)、③サイトカイン受容体に結合しているJanus kinase(JAK)ファミリー(JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2)などがある。多くの非受容体

型チロシンキナーゼには, Src homology 2(SH2)ドメインおよびSH3ドメインと呼ばれるドメイン構造が存在する。SH2ドメインはリン酸化チロシン残基(pTyr)を, SH3ドメインはプロリンリッチ領域(X-Pro-X-X-Pro)をそれぞれ認識して結合することで, 細胞内情報伝達系における

蛋白質-蛋白質結合を制御する。

本稿では, 進行固形がんおよび血液腫瘍に対して現在開発中である“druggable”な非受容体型チロシンキナーゼ阻害薬(表1)に関する最新の知見を含めた概説を行う。

表1 開発中の非受容体型チロシンキナーゼ阻害薬

Src	KX2-391, XL228, AZD0424, JNJ-26483327, saracatinib (AZD0530)
Lyn	bafetinib (INNO-406, NS-187), rebastinib (DCC-2036), cenisertib (R763, AS703569)
Bcr-Abl	bafetinib (INNO-406, NS-187), rebastinib (DCC-2036), XL228, radotinib (IY-5511), KW-2449, AT9283, ABL001
BTK	AVL-292, ONO-4059, acalabrutinib (ACP-196)
Syk	fostamatinib disodium (R935788, R788), PRT062607, GS-9973, TAK-659, cerdulatinib (PRT062070)
FAK	GSK2256098, defactinib (VS-6063, PF-04554878), PF-00562271, BI 853520, VS-4718
JAK	fedratinib (SAR302503, TG101348), pacritinib (SB1518), AT9283, LY2784544, momelotinib (CYT387), AZD1480, XL019, BMS-911543, NS-018, INCB039110, INCB47986, lestaurtinib (CEP-701), WP1066, cerdulatinib (PRT062070)