

細胞情報伝達の研究 創薬への応用

タンパク質キナーゼのメカニズムとガン

Introduction

タンパク質キナーゼと創薬

カルナバイオサイエンス株式会社 標的分子研究部長

薬学博士 横田 耕一

はじめに

タンパク質キナーゼ（以下、キナーゼ）は、基質となるタンパク質のtyrosine、serineまたはthreonine残基をリン酸化する酵素であり、最も良く研究されている遺伝子ファミリーのひとつです。キナーゼはtyrosine残基をリン酸化するtyrosineキナーゼ（以下、TK）とserine/threonine残基をリン酸化するserine/threonineキナーゼ（以下、STK）に大別されます。2002年、Manningら¹⁾はヒトゲノム、complementary DNA (cDNA) およびexpressed sequence tag (EST) 配列情報を分析し、ヒトには518個のキナーゼ遺伝子が存在することを発表し、これを「Kinome」と名付けました。キナーゼ（atypicalを除く）はTKファミリーとSTKファミリー（STE, CK1、AGC、CMGC、CAMK、RGCおよびTKL）に分類されます。これらのキナーゼの分子系統樹を図1に示します。

tyrosine残基をリン酸化するTKファミリー

TKは受容体型と非受容体型に大別されます。受容体型TKは、そのリガンドが受容体に結合することにより受容体の会合が生じ、細胞質領域のtyrosine残基がリン酸化されることにより触媒活性が上昇し、自己または基質となるタンパク質のさらに多くのtyrosine残基をリン酸化します。そして、src homology domain 2 (SH2 ドメイン) などのリン酸化tyrosine残基と特異的に結合する領域を有するタンパク質が結合し、さらに情報が伝達されます。受容体型TKには、血管内皮増殖因子受容体2 (KDR)、上皮増殖因子受容体 (EGFR)、insulin様増殖因子1受容体 (IGF1R) および幹細胞成長因子受容体 (KIT) などがあり、細胞の増殖に重要な役割を果たしています。非受容体型TKはその活性化機序が多様ですが、受容体型TKによりリン酸化を受けて活性化されるものがあり、受容体型TKが受けた刺激の情報を伝達する役割があります。非受容体型TKにはABL1およびJAK3などがあり、それぞれ減数分裂およびサイトカイン受容体のシグナル伝達に重要な役割を果たします。

serine/threonine残基をリン酸化するSTKファミリー

STKはそのほとんどが非受容体型であり、細胞外からの刺激で変化する細胞内セカンドメッセンジャーにより活性の制御を受けているものが多くあります。PKAおよびPKGIはそれぞれcAMPおよびcGMP、PKCはcalcium-diacylglycerol、CAMKはcalcium-calmodulin、AKTはphosphoinositide、ROCKは活性化Rhoによりそれぞれ活性化されます。これらのキナーゼの活性化は細胞の刺激に応じた形態変化、増殖、分化などに関連します。STEに分類されるmitogen-activated protein kinase (MAPK) カスケードのキナーゼであるMAP4K、MAP3KおよびMAP2KとCMGCに分類されるMAPKは、上流のキナーゼによりリン酸化を受けて活性化し、下流のキナーゼをリン酸化することにより細胞表面近くから核へと情報を伝達します。CK1に分類されるcasein kinaseは活性化の調節を受けずに常に活性化型として存在します。TKLには受容体型であるTGF- β (receptor (TGFBR)、サイトカイン受容体に結合するinterleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK) およびreceptor-interacting protein kinase (RIPK) があり、それぞれサイトカインのシグナル伝達に重要な役割を果たしています。

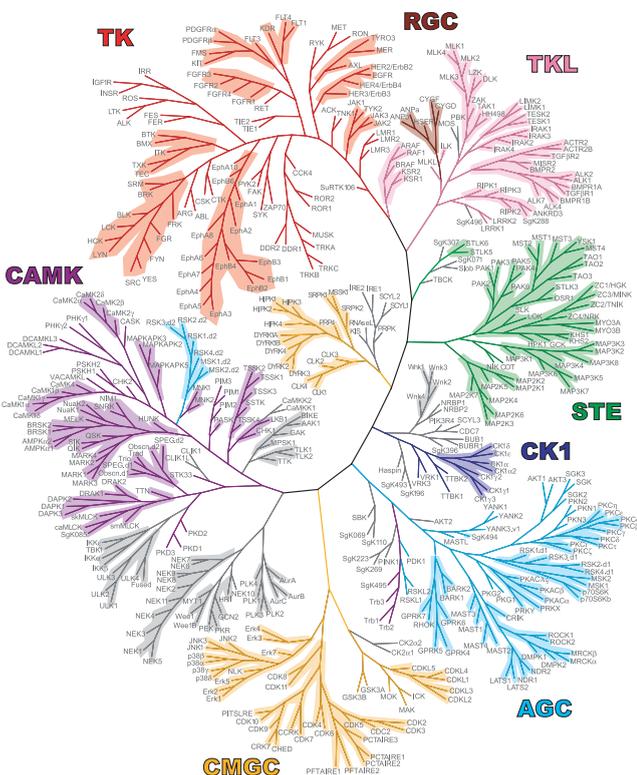


図1. キナーゼの分子系統樹

創薬研究のターゲットとしてのキナーゼ

キナーゼは創薬ターゲットとして注目されています。TKは古くからproto oncogeneとして知られており、多くのガンではTKの遺伝子発現および活性の増加が報告されています。例えば、慢性骨髄性白血病（CML）患者のほとんど（90～95%）に認められる相互転座によって再構成された融合遺伝子のBCR-ABLは高いTK活性を有しています。消化管間質腫瘍（GIST）の患者の多くはKITが変異しその活性が上昇しています。また、乳ガンや肺ガンの患者の一部では、EGFRが高発現していることが知られています。これらのTK活性を阻害する低分子量化合物は、増殖因子のシグナルを遮断することができます。2002年、GLEEVECがCMLの治療薬として承認されてから、IRESSAおよびTARCEVAが非小細胞肺ガン（NSCLC）の治療薬として相次いで承認されました。これらのキナーゼ阻害薬を全てのTKに対

してプロファイリングすると、必ずしも特定のキナーゼ活性だけを阻害する訳ではないことが分かります（図2）。KITに対して阻害作用を有するGLEEVECは承認後GISTに対しても治療効果が認められました。キナーゼ阻害薬がどのようなプロファイルを持つかは、効果副作用を予測する上で極めて重要であると言えます。キナーゼ阻害薬はガン以外にも免疫・アレルギー、炎症および神経変性疾患などの治療薬として期待されています。現在では100を超えるキナーゼ阻害薬が臨床試験されており、キナーゼはGPCRIに次ぐ主要な創薬ターゲットになっています。

参考文献

- 1) Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S., The protein kinase complement of the human genome., *Science*, **298**:1912-34(2002)

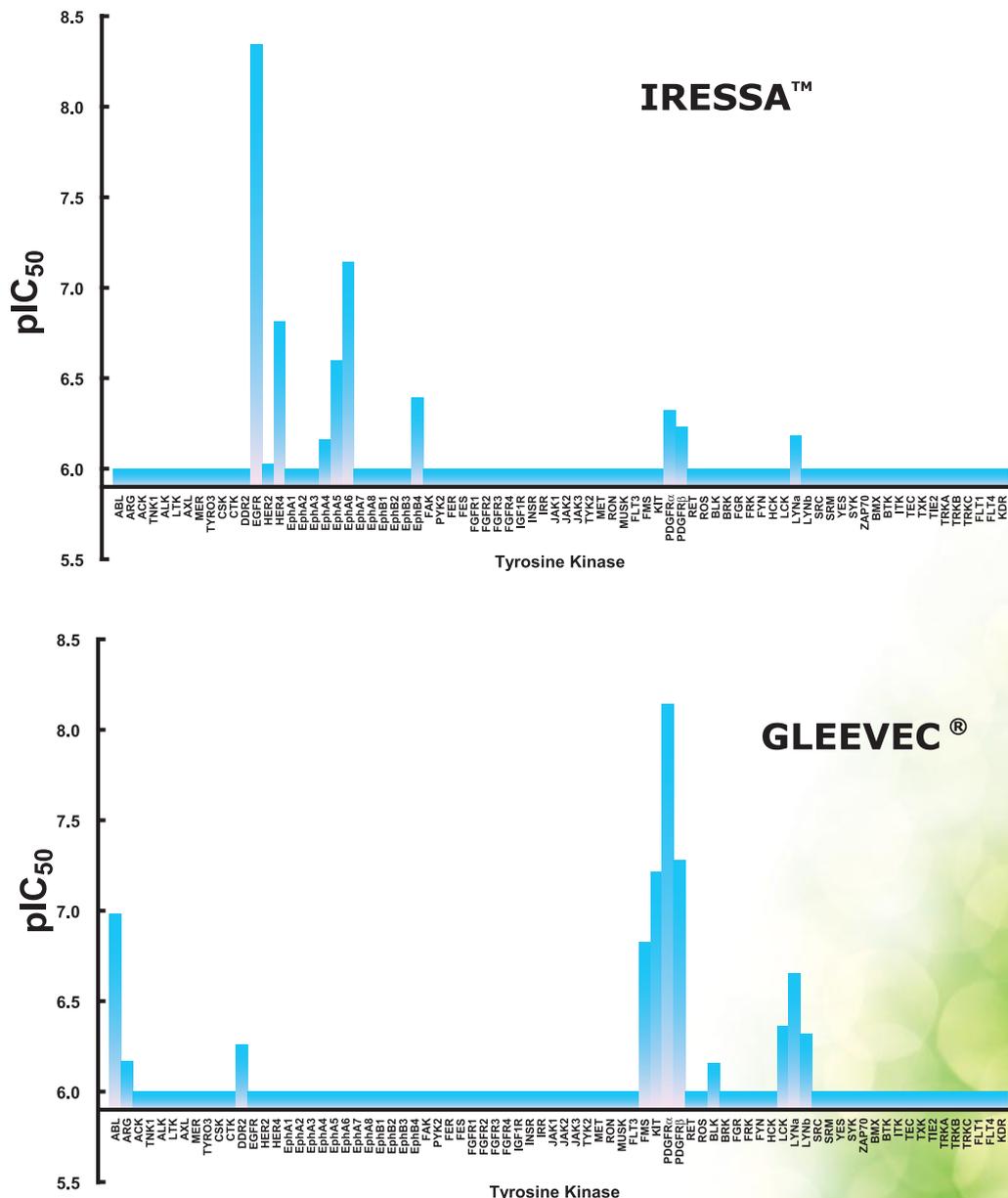


図2. 網羅的TKパネルを用いたIRESSA™およびGLEEVEC®のプロファイル