

tyrosine kinases 及び PI (3)Kinases を同時に阻害するデュアルインヒビターの開発

高木 聡

これまでの薬剤探索研究の多くは、単一の標的を特異的に阻害する分子を良しとし、追い求めてきた。しかしながら、標的分子の選択性が高いと考えられていた薬剤の一部は、実際には別の標的をも阻害することで機能していることが、近年報告されつつある。今回、細胞増殖に関与する2種類の酵素 tyrosine kinases と lipid kinases を同時に阻害する化合物が、優れた抗腫瘍活性を示し、抗がん剤としての多重標的薬剤の有用性を支持する報告がなされたので、紹介する。

紹介論文

Targeted polypharmacology: discovery of dual inhibitors of tyrosine and phosphoinositide kinases.

Apsel, B. *et al.* & Knight, Z. A.*

(Howard Hughes Medical Institute and Department of Cellular and molecular pharmacology, University of California)

Nat. Chem. Biol., **4**, 691-699 (2008)

要旨

マルチターゲット kinase 阻害剤の臨床における成功例は、非選択的薬剤が、実際は最適な標的選択性を有していたことを意味している。しかし、どの程度の合理性を持たせて薬剤を設計すべきか、特に、構造的に異なる標的分子をどのような組み合わせで選択するかは、未だ明らかではない。今回我々は、抗がん剤の分子標的として有用な二つの酵素 tyrosine kinases と PI(3)kinases の両方を強力に阻害する化合物を見出したので報告する。幾度もの化学合成、X線結晶構造解析、kinome レベルでの生化学的な実験により、新しい組み合わせ、すなわち tyrosine kinases と PI(3)Kinases を阻害する分子 PP121 を同定した。この分子の dual な選択性は、両方の酵素に保存されている疎水性ポケットと、薬剤骨格が有する回転可能な結合により規定されていた。さらに PP121 は、tyrosine kinases と PI3 kinases を直接阻害することで、がん細胞の増殖を抑制した。この分子は、異なるファミリーに属するがん遺伝子産物を同時阻害する薬剤の設計が、実現可能であることを示すものである。

参考論文

Karaman, M. W. *et al.* A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat. Biotechnol.* **26**, 127-32 (2008)

Sebolt-Leopold, J. S. & English, J. M. Mechanisms of drug inhibition of signaling molecules. *Nature* **441**, 457-62 (2006)