［最近のトピックス］

選択的CAMKK2阻害剤の開発に向けたスクリーニング解析

島谷　真梨[1)]，志茂　剛[1)]，谷村　明彦[2)]

１）北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系組織再建口腔外科学分野
２）北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

Ca^{2+}は様々な細胞機能の調節に関与する重要なセカンドメッセンジャーであり，細胞内Ca^{2+}による機能調節の多くにカルモデュリン（CaM）が関与している．さらにCaMは，カルシウム／カルモジュリン依存性プロテインキナーゼキナーゼ2（CAMKK2），およびその下流にあるCAMK1，CAMK4，AMPK，AKTの活性化を介して様々な生体機能の調節をする．CAMKK2は癌，代謝性疾患，炎症性疾患などに関与することが示唆されており，阻害剤やsmall interfering RNA（siRNA）によるCAMKK2の活性低下によって，癌細胞の増殖，遊走，浸潤が減少することから，抗がん剤治療のターゲットとしての可能性が注目されている（Gocherら，2017）．

STO-609は，CAMKK2に対する強力な阻害剤であり，CAMKK1の５倍の選択性を持つCAMKK2選択的阻害剤として知られており，癌におけるCAMKK2の機能解析において最も広く使われている化合物である（Gocherら，2017）．その一方で，CAMKK2以外の分子に対するSTO-609の非特異的作用に関する報告も少なくない．Bainらは，KINOMEscan™と言うデータベースを使って400以上のヒトのプロテインキナーゼに対するSTO-609の作用を調べた結果，MNK1，CK2，AMPK，PIM2，PIM3，DYRK2，DYRK3等に阻害作用を有することを報告している（Bainら，2007）．この結果はCAMKK２の機能解析やCAMKK2をターゲットにした治療薬開発には，STO-609より選択性が高く強力な化合物が必要であることを示している．そこでO'Byrneらは文献や公開データベースを使ったスクリーニングから，52種類の市販されているCAMKK2阻害剤を選出し，これらの化合物のCAMKK2結合性とCAMKK2阻害活性を直接的に比較した．その結果から，CAMKK2阻害剤の開発の有望な候補となる10種類の化合物を明らかにした（O'Byrneら，2020）．表１にそれらの化合物のCAMKK2に対する阻害効力（IC_{50}が低いほど効力強い）と選択性（選択性指標が低いほど選択性が高い）を示す．この中で，CAMKK2阻害活性が最も高いGSK650394は，STO-609の約20倍の効力を持つが，CAMKK2に対する選択性はあまり高くない．一方，BI2536はMAMKK2に対する選択性が最も高い化合物であるが，他のキナーゼ（PLK1，2，3）も阻害するためMAPKK2の選択的阻害剤としては十分とは言えない．それ以外もSTO-609よりも強力なCAMKK2阻害活性を示すものがあり，今後，これらの化合物をもとにした強力で選択的なCAMKK2阻害剤の開発と，癌を含む様々な疾患におけるCAMKK2の役割の解明や治療への応用が期待される．

表１　CAMKK2に対する阻害効力と選択性

化合物	IC_{50}（nM）	選択性指標＊
GSK650394	3	0.083
AP26113	16	0.125
CDK1/2 Inhibitor Ⅲ	19	0.278
Lestaurtinib	25	0.356
JAK3 Inhibitor VI	26	0.163
ALK-IN-1	28	
STO 609	58	0.015
CP 673451	73	
OTSSP167	86	0.660
BI2536	96	0.007

＊効果のあった酵素数／調べた酵素数

参考文献

Bain Jenny, Plater Lorna, Elliott Matt, Shpiro Natalia, Hastie C. James, McLauchlan Hilary, Klevernic Iva, Arthur J. Simon C, Alessi Dario R, Cohen Philip. The selectivity of protein kinase inhibitors : a further update. Biochemical Journal, 408(3), 297−315, 2007.

Gocher Angela M., Azabdaftari Gissou, Euscher Lindsey M., Dai Shuhang, Karacosta Loukia G., Franke Thomas F., Edelman Arthur M. Akt activation by Ca(2+)/calmodulin−dependent protein kinase kinase2 (CaMKK2) in ovarian cancer cells. Journal of Biological Chemistry, 292(34), 14188−14204, 2017.

O'Byrne Sean N., Scott John W., Pilotte Joseph R., Santiago André da S., Langendorf Christopher G., Oakhill Jonathan S., Eduful Benjamin J.,Couñago Rafael M., Wells Carrow I., Zuercher William J., Willson Timothy M., Drewry David H. In Depth Analysis of Kinase Cross Screening Data to Identify CAMKK2 Inhibitory Scaffolds. Molecules, 25(2), 325, 2020.