

ゲフィチニブのオフターゲット作用で明らかになった 急性骨髄性白血病（AML）の新たな創薬ターゲット：Syk

川谷 誠

ゲフィチニブ（イレッサ®）は、上皮成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼを選択的に阻害するがん分子標的治療薬である。EGFR の ATP 結合部位に ATP と競合的に結合して自己リン酸化を阻害することによりシグナル伝達を遮断して、腫瘍の増殖抑制、アポトーシスを誘導する。ゲフィチニブの適応症は、手術不能または再発性の非小細胞肺癌（NSCLC）であるが、最近、急性骨髄性白血病（AML）に対しても治療効果があるという臨床結果が複数のグループから報告された。しかし、AML 細胞は EGFR を発現していないことから、その作用機序は不明であった。今回筆者らは、非受容体型チロシンキナーゼである Syk（Spleen tyrosine kinase）が AML におけるゲフィチニブの新たな標的であることを明らかにするとともに、Syk が AML 分化誘導療法の効果的な創薬ターゲットになることを示す。

紹介論文

Proteomic and genetic approaches identify Syk as an AML target.

Hahn, C. K. et al., and Stegmaier, K. (Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, and The Broad Institute of Harvard University and MIT)

Cancer Cell, **16**, 281-294 (2009)

要旨

セルベーススクリーニングは、複雑な細胞表現型を誘導する化合物の迅速な同定を促進する。しかし、治療薬として臨床応用していくためには、詳細な作用機構を明らかにすることが必要である。以前我々は、EGFR 阻害剤が EGFR 非依存的なメカニズムで急性骨髄性白血病（AML）細胞の分化を誘導することを見出した。今回我々は、EGFR 阻害剤の抗 AML 作用におけるオフターゲット機構を明らかにするために、プロテオミクスと RNAi をベースにしたスクリーニング手法を活用した。これらの解析により、AML におけるターゲットとして Syk を同定した。遺伝的あるいは薬理的な Syk の阻害は、AML の分化を誘導し、*in vivo* において白血病の増殖を阻害した。これらの知見は、さまざまなケミカル、プロテオミクス、ゲノミクススクリーニングを統合させた研究手法が、がんの治療標的を同定する上で非常に有用であることを実証するものである。

参考論文

Downing, J. R. Can treating the Syk cell cure leukemia? *Cancer Cell*, **16**, 270-271 (2009)

Kulathu, Y. et al. Autoinhibition and adapter function of Syk. *Immunol. Rev.*, **232**, 286-299 (2009)