

総 説

がんとキナーゼとその阻害薬  
Kinases and kinase inhibitors in cancer research

平 本 正 樹  
Masaki HIRAMOTO

東京医科大学生化学分野  
Department of Biochemistry, Tokyo Medical University

**【要旨】** プロテインキナーゼは、ATP を使ってタンパク質のセリン、トレオニン、あるいはチロシン残基をリン酸化する酵素である。細胞内の様々な生理現象の制御に関わるため、その制御の破綻は様々な疾患に繋がる。特に、「がん」において解析が進んでおり、キナーゼ遺伝子の変異・融合・増幅が、細胞の生存や増殖を異常にすることで、がんの発症、進展に関わることが明らかにされている。がんの治療標的としてキナーゼの注目が高まり、BCR-ABL に対するイマチニブの成功以降、新たなキナーゼ阻害薬が次々と開発されている。キナーゼ阻害薬は、がん治療に革新をもたらし、一定の成功を収めているが、耐性・特異性・副作用など、解決すべき問題点も残されている。現在進められている新たな取り組みを含め、がん研究におけるキナーゼとキナーゼ阻害薬について概説する。

はじめに

生化学領域でキナーゼと言えば、解糖系を制御するキナーゼ(ヘキソキナーゼ、ホスホフルクトキナーゼ、およびピルビン酸キナーゼ)がまず思い浮かぶかもしれない。これらはATPを使ってグルコースなどの低分子基質をリン酸化する酵素であり、生体内における代謝自体を制御することで重要な役割を果たしている。さらに、これら酵素を始めとしたタンパク質も、翻訳後修飾の1つとしてリン酸化制御を受けることは周知の事実であり、それによって細胞内における代謝など様々な制御が精緻に調節されている。タンパク質をリン酸化する酵素を総称して、プロテインキナーゼと呼び、セリンあるいはトレオニン残基をリン酸化するセリン・トレオニンキナー

ゼと、チロシン残基をリン酸化するチロシンキナーゼとに大別される。単にキナーゼと呼ぶ場合には、プロテインキナーゼのことを指すことが多い(本稿においても以後、プロテインキナーゼのことをキナーゼと記す)。

細胞内のタンパク質は、細胞外からの情報や細胞内の環境に応じて、キナーゼによるリン酸化とホスファターゼによる脱リン酸化が可逆的に生じることで、タンパク質の活性・局在・相互作用が変化し、細胞の生存や増殖、代謝や分泌などの活動、変形や移動などの運動につながるため、その制御の破綻は様々な疾患に繋がりうる<sup>1-4)</sup>。特に、がんとキナーゼとの関連は解析が進んでおり、遺伝子変異などでがんの原因となる、いわゆる“がん遺伝子”には、受容体型チロシンキナーゼやサイクリン依存性キ

令和4年6月14日受付、令和4年7月1日受理

キーワード: がん、キナーゼ、キナーゼ阻害薬

(連絡先: 〒160-8402 東京都新宿区新宿6-1-1 東京医科大学 生化学分野)

TEL: 03-3351-6141 (内線381)

ナーゼなど、キナーゼが多く含まれる<sup>1)</sup>。また、これらキナーゼを阻害する分子標的薬も次々と開発され、実臨床で効果を発揮している<sup>5)6)</sup>。本総説では、がんにおけるキナーゼの役割と、それに対する低分子キナーゼ阻害薬の現状について、分子・細胞レベルでの知見を中心に概説したい。

### キナーゼとその基質

キナーゼとは、リン酸転移酵素に属する酵素のうち、高エネルギーリン酸化合物 (ATP) から特定の基質へのリン酸基の転移を触媒する酵素である。基質となるのはタンパク質の他、ホスファチジルイノシトールやスフィンゴシンなどの脂質、グルコースおよびその代謝中間体などの糖質、クレアチンなどである。タンパク質におけるリン酸化は、リン酸基の負電荷が供与されることで、タンパク質分子内の静電的な相互作用や水素結合の状態が変わり、高次構造の変化に繋がる。酵素が基質であれば、そのアロステリックな作用により、酵素活性の ON・OFF を引き起こし、次の反応に繋がっていく。真核生物においては、500 以上のキナーゼが存在し、細胞内タンパク質の 30% 程度はリン酸化の基質となると考えられている<sup>7)8)</sup>。個々のキナーゼには、それぞれ基質特異性があり、基質となるタンパク質のリン酸化部位周辺には、ある程度の規則性 (コンセンサス配列) があるが、基質特異性およびコンセンサス配列が判明しているキナーゼは多くない。ある酵素のノックアウトによるリン酸化プロテオーム解析では、その酵素によってリン酸化状態が変わるタンパク質やリン酸化部位が同定できるが、直接にリン酸化されるのか、別の酵素を介した間接的な影響かは判別できない。また、*in vitro* 実験によって基質が直接にリン酸化されるかどうかは検討できるが、*in vivo* における基質特異性が *in vitro* でも保持されるとは限らないからである。また、キナーゼとその基質との関係は 1 対 1 ではない。キナーゼは通常、複数の基質タンパク質をリン酸化することが可能で、また逆に、1 つのタンパク質には複数のリン酸化部位が存在することが多く、また、ある基質の特定のアミノ酸残基に限ってみても、組織や環境に応じてリン酸化を実行するキナーゼが異なることが想定される。キナーゼは、その調節因子、基質、構造などから分類され、ファミリーとして扱われることが多い (例えば ERBB ファミリーは、ERBB1/EGFR,

ERBB2/HER2, ERBB3/HER3, ERBB4/HER4 からなる)。

### がんキナーゼ

細胞の生存・増殖を担うシグナルでは、成長因子受容体 (EGFR, FGFR, PDGFR など)、細胞内シグナル伝達経路 (RAS-MAPK 経路、PI3K-AKT 経路、JAK-STAT 経路など)、細胞周期調節因子 (CDK4/6, CHK1/2, AURKA/B など) など、多くのキナーゼが重要な役割を果たしている。EGFR, FGFR, PDGFR, JAK はチロシンキナーゼであり、MAPK, AKT, CDK4/6, CHK1/2, AURKA/B はセリン・トレオニンキナーゼである。EGFR など成長因子受容体の細胞外ドメインが、リガンドである増殖因子を受けると、受容体同士のホモあるいはヘテロ二量体が形成され、細胞内のチロシンキナーゼドメインによって自己リン酸化することで活性化される。その後、リン酸化されたチロシン残基を介して、RAS を経由したシグナルが RAF-MEK-ERK といった MAPK カスケードや、PI3K を経由したシグナルが AKT-mTOR-S6K などに繋がり、これらのシグナルが転写、翻訳、細胞周期などを制御する。したがって、これらキナーゼの発現異常や遺伝子変異によって、生存・増殖シグナルが恒常的に活性化すると、がん化に繋がる (図 1)。

例えば、がんによる死因の第一位を占める肺癌において、日本人を含むアジア人では EGFR 遺伝子変異を有する肺癌の割合が高い<sup>9-12)</sup>。肺癌の中で最も発症頻度が高い肺腺がん患者では、日本人の約 50% が EGFR 遺伝子変異を有することが報告されている (米国では肺腺がんにおける EGFR 変異の割合は約 10~20% で、KRAS 変異が多い)<sup>13-15)</sup>。原発性肺癌における EGFR 遺伝子変異は、ATP 結合部位をコードするエクソン 18~21 に生じている場合が多く、その中でも特に、エクソン 19 の欠失変異とエクソン 21 における点突然変異 (L858R) の 2 つで全体の約 80% を占める<sup>11)12)</sup>。これらはいずれも、EGFR の有するチロシンキナーゼ活性が恒常的に活性化された状態にある。

また、慢性骨髄性白血病 (CML) では、その 90% 以上で認められるフィラデルフィア染色体 (9 番染色体と 22 番染色体の相互転座) から、融合タンパク質 BCR-ABL が発現する<sup>16)17)</sup>。ABL の有するチロシンキナーゼ活性は、通常は厳密に制御されて

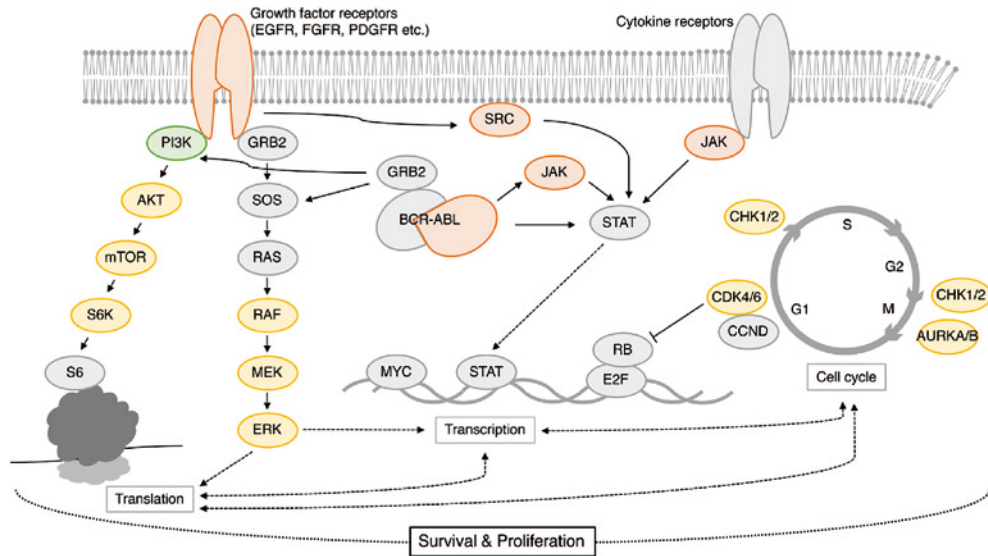


図1 がん細胞の生存増殖シグナル  
赤色はチロシンキナーゼ、黄色はセリン・トレオニンキナーゼ、緑色は脂質キナーゼ。

いるが、BCR と融合することで多量体を形成し、恒常的に活性化された状態となる。がん細胞で認められるキナーゼ活性亢進に繋がる遺伝子変異としては、その他に、悪性黒色腫における BRAF (セリン・トレオニンキナーゼ) の V600E 変異<sup>18)</sup>、乳がんなどにおける HER2 (チロシンキナーゼ) 遺伝子の増幅<sup>19)</sup>、肺がんにおける MET (チロシンキナーゼ) 遺伝子の増幅や ALK, ROS1, RET (いずれもチロシンキナーゼ) の融合遺伝子<sup>20)</sup>、PIK3CA (脂質キナーゼ) 遺伝子内の複数変異などが報告されている<sup>21)</sup>。また、キナーゼそのものではないが、膵がんの 90% 以上に認められる KRAS 遺伝子の変異 (G12D, G12V, G12C など) は、下流の MAPK カスケードの亢進に繋がる<sup>22)</sup>。

キナーゼ阻害薬の有効性と問題点 (耐性、特異性)

キナーゼを分子標的として開発された最初の阻害薬イマチニブが 2001 年に承認され、融合タンパク質 BCR-ABL の発現を特徴とする慢性骨髄性白血病の治療に画期的な成果をもたらしてから、がんの治療標的としてキナーゼの注目が一層高まり、その後も様々なキナーゼ阻害薬が開発されている<sup>5)6)</sup> (表 1)。EGFR を標的とする阻害薬としては、2002 年にゲフィチニブが、次いでエルロチニブが承認された。これらの阻害薬はいずれも、キナーゼの ATP 結合部位に ATP と競合して結合することにより、キナーゼ活性を阻害する。ゲフィチニブやエルロチニブは、野生型 EGFR よりも変異型 EGFR に対す

る親和性が高いため、EGFR 変異を有する肺がん患者に有効であった<sup>9)</sup>。しかしながら、投与後 1 年くらいで、これらキナーゼ阻害薬に対する耐性が生じ始める。耐性となった患者の約 50% において、点突然変異 T790M が認められた<sup>23-25)</sup>。これはキナーゼの ATP 結合ポケットの奥に位置するアミノ酸 (ゲートキーパー部位) に変異が生じ、キナーゼ阻害薬との親和性が低下することによる。

ゲートキーパー変異 T790M では、がん細胞の EGFR 依存的な生存・増殖は維持され、EGFR に対する結合様式が異なる阻害薬であれば、阻害活性は発揮されると考えられる。第一世代のゲフィチニブやエルロチニブが ATP 結合ポケットに可逆的に嵌まるのに対し、第二世代として開発されたアファチニブは EGFR の ATP 結合部位近傍の C797 残基に共有結合することから、耐性克服が期待されたが<sup>26)</sup>、第一世代阻害薬に耐性となった患者に対する有効性は示されなかった<sup>27)</sup>。次に開発された第三世代の阻害薬オシメルチニブは、アファチニブ同様、C797 残基に共有結合し、しかも T790M 変異があっても効果を発揮することが明らかとなった<sup>28)</sup>。さらにオシメルチニブの特徴として、中枢神経系 (CNS) 転移患者に対して効果が高いことが示された<sup>29)</sup>。これは、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブに比較して、オシメルチニブの CNS 移行率が高いためと考えられる<sup>30)</sup>。しかしながら、オシメルチニブも投与後に耐性が認められ、その原因として、オシメルチニブ結合部位の点突然変異 C797S の他<sup>31)32)</sup>、

表1 抗腫瘍薬の標的キナーゼと承認済みの低分子キナーゼ阻害薬

キナーゼ分類	主標的	低分子キナーゼ阻害薬
チロシンキナーゼ	BCR-ABL	イマチニブ、ダサチニブ※、ニロチニブ、ボナチニブ、ボスチニブ、アシミニブ
	BTK	イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ
	EGFR/HER2	ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、オルムチニブ、ネラチニブ、ダコミチニブ、ツカチニブ
	ALK	クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ブリカチニブ、ロルラチニブ
	MET	テボチニブ、カプマチニブ
	FGFR	エルダフィチニブ、ペミガチニブ
	RET	セルベルカチニブ、プラルセチニブ
	VEGFR	バゾパニブ、バンデタニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、カボザンチニブ、レンパチニブ、チボザニブ
	KIT&PDGFR	リプレチニブ、アバプリチニブ、スニチニブ※
	CSF1R	ペキシダルチニブ
	FLT3	ギルテリチニブ、ミドスタウリン※
	TRK	ラロトレクチニブ、エントレクチニブ
	セリン・トレオニンキナーゼ	BRAF
MEK1/2		トラメチニブ、コビメチニブ、ビメチニブ、セルメチニブ
CDK4/6		パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、トリラシクリブ
mTOR		シロリムス、エベロリムス、テムシロリムス
脂質キナーゼ	PI3K	イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、アルベリシブ、アンブラリシブ

青字は日本未承認（2022年6月1日現在）

※マルチキナーゼ阻害薬

MET や HER2 など EGFR 以外の増殖因子受容体の遺伝子増幅<sup>33)34)</sup>、BRAF や PIK3CA など EGFR 下流シグナル分子の遺伝子変異などが報告されている<sup>35)</sup>。このように、薬剤耐性のメカニズムとしては、1) 分子標的に新たに変異が導入されることで、薬剤の阻害効果が弱まる、2) 分子標的とは別経路の増殖シグナルが活性化するか、分子標的の下流因子が活性化することで、最初の分子標的に対するがん細胞の依存度が低下する、などが想定される。また、がん組織の不均一性 (heterogeneity) を考えると、キナーゼ阻害薬の投与前から、そのような遺伝子変異などを有する細胞集団が一定数、既に存在している場合も多いと考えられる。

BCR-ABL の場合も、イマチニブ投与によって耐性が生じた患者に対しては、第二世代の BCR-ABL 阻害薬ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブなどが効果を発揮する。ただし、ゲートキーパー変異 T315I に対する効果は低かった<sup>36-38)</sup>。その後に関与された第三世代の BCR-ABL 阻害薬ボナチニブは、この T315I 変異に対しても効果を示すが<sup>39)</sup>、やはり新たな耐性変異 (E255K, E255V など) が顕れ、効果の低下が認められた<sup>40)41)</sup>。最近、新たなタイプの BCR-ABL 阻害薬アシミニブが承認された。これま

での BCR-ABL 阻害薬が ATP 結合部位あるいはその近傍に結合するのに対し、アシミニブは、ABL ミリストイルポケットと呼ばれるアロステリック部位に特異的に結合する<sup>42)</sup>。通常の ABL は N 末がミリストイル化され、自己のミリストイルポケットに結合することで、キナーゼ活性が自己抑制されている。ところが BCR-ABL では融合タンパク質となっていることで、ミリストイルポケットを介した抑制が効かず、恒常的に活性化されており、アシミニブはこのミリストイルポケットに結合し、アロステリックな阻害作用を発揮する<sup>42)43)</sup>。したがって、ミリストイルポケットにおける変異では耐性となってしまうが、ATP 結合の競合阻害ではない、全く異なる作用機序の阻害薬が開発されたことは特筆すべきである。

耐性の問題とあわせて、分子標的の特異性についても考えておく必要がある。特定の分子を標的とする分子標的薬は、特異性のない化学療法と比較して、望ましくない副作用の低減が期待される。ただ、分子標的薬とはいえ、完全に1つのキナーゼ分子にだけ結合し、作用を発揮することは期待できない。前述のように、キナーゼには構造や機能が類似したファミリー分子が存在し、特にこれまで多くのキ

ナーゼ阻害薬が標的としている ATP 結合部位周辺の構造は近いものが多い。したがって、親和性の違いによって影響の度合いは異なるが、他のキナーゼに対しても一定の阻害作用を示す。これには、良い面と悪い面との両方が考えられる。つまり、他のキナーゼも阻害することから、そのキナーゼが問題となっている疾患（主として他のがん）にも適用拡大の可能性がある。その代表的な例として、イマチニブは BCR-ABL を阻害することで CML に対して効果を発揮するが、副次的な標的として KIT および PDGFR に対しても阻害作用を示すため、これら分子が活性化している消化管間質腫瘍（GIST）に対しても効果を示す<sup>44</sup>。逆に、ダサチニブも BCR-ABL を阻害することで CML に対して効果を発揮し、イマチニブ耐性患者に対しても有効であるが、KIT や PDGFR の他、SRC ファミリーキナーゼに対しても阻害作用を有する。このようなマルチキナーゼ阻害薬となっているダサチニブは、その標的分子の広さから、より深刻な副作用に繋がる懸念も示されている<sup>45</sup>。また、EGFR を標的とするゲフィチニブやエルロチニブに加え、BCR-ABL を標的とするダサチニブが、GAK や RIPK2 といったセリン・トレオニンキナーゼに対しても阻害作用を示すことが報告されている<sup>46-48</sup>。GAK は細胞周期制御、エンドサイトーシス、オートファジーに関わる分子であるが、GAK の阻害によって細胞内のアクチン制御が大きく変化し、細胞の運動性も変化することから、これら阻害薬による副作用との関連も示唆される（著者未発表データ）。さらに、BCR-ABL を標的とするイマチニブやニロチニブが、キナーゼに加え、酸化還元酵素 NQO2 に結合し、阻害作用を示すことが報告されている<sup>47,49</sup>。したがって、このようなキナーゼ以外の標的を介した作用、副作用についても、考えておく必要がある。

#### キナーゼ阻害薬の新展開（併用、PROTACs）

耐性や特異性の問題に対しては、薬剤の改良以外の工夫もなされている。併用療法は化学療法でも用いられる手法であるが、複数の薬剤を組み合わせることで相乗効果を狙うとともに、各薬剤の使用量を減らすことができるため、比較的親和性の低い副次的な分子標的への結合を避け、さらに耐性も生じにくくする効果が期待される。BRAF 遺伝子変異（V600E）のあるメラノーマには、BRAF 阻害薬（ベ

ムラフェニブ、ダブラフェニブ）が有効であるが、耐性が生じやすい<sup>50</sup>。これは、BRAF シグナルの下流にある MEK の阻害薬トラメチニブでも同様であった<sup>51</sup>。ところが、ダブラフェニブとトラメチニブを併用することで、転移性メラノーマの再発を大幅に遅らせることが可能であった<sup>52</sup>。ベムラフェニブと MEK 阻害薬コビメチニブ、BRAF 阻害薬エンコラフェニブと MEK 阻害薬ビニメチニブとの併用でも、同様の効果が見られている<sup>18</sup>。さらに、BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬との組合せに、免疫チェックポイント阻害薬（アテゾリズマブ、ペムブロリズマブ、スパルタリズマブなど）を加えた 3 剤併用の試みがなされているが、今のところ承認には至っていない<sup>53</sup>。RAS-MAPK 経路と上流の受容体型チロシンキナーゼ阻害薬との併用については、エンコラフェニブと抗 EGFR モノクローナル抗体セツキシマブとの併用が、BRAF 遺伝子変異（V600E）を有する大腸がんにおいて有効性が示されている<sup>54,55</sup>。また、MEK 阻害薬ミルダメチニブと EGFR 阻害薬ダコミチニブとの併用についても検討が行われているが、KRAS 変異を有する大腸がんでは、毒性の問題が生じている<sup>56</sup>。

受容体型チロシンキナーゼ下流における PI3K-AKT 経路に関しては、今のところ承認されたキナーゼ阻害薬は少ない。PI3K $\delta$  を分子標的とするイデラリシブや、PI3K $\alpha$  を分子標的とするアルペリシブが開発され、イデラリシブと抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブとの併用が慢性リンパ性白血病（CLL）に対して<sup>57</sup>、アルペリシブとエストロゲン受容体拮抗薬フルベストラントとの併用が乳がんに対して<sup>58</sup>、それぞれ承認されている。AKT 阻害薬はまだ承認されていないが、開発中のカピバセルチブと、フルベストラント<sup>59,60</sup> や微小管阻害薬パクリタキセル<sup>61</sup> との併用について、臨床試験が行われている。さらに、RAS-MAPK 経路に対する阻害薬と PI3K-AKT 経路に対する阻害薬との併用も試みられているが、毒性の問題により、承認に至っていない。

その他、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬オシメルチニブと、血管新生阻害を目的とした抗 VEGFR モノクローナル抗体ベバシズマブとの併用について、EGFR 変異を有する肺癌患者に対する臨床試験が行われている<sup>62,63</sup>。また、糖尿病治療薬メトフォルミンと EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（エルロチ

ニブ、アファチニブ、またはゲフィチニブ)との併用について、同じくEGFR変異を有する肺癌患者に対する臨床試験が行われ、第II相臨床試験において無増悪生存期間の有意な延長が認められている<sup>64)</sup>。このようなリパーパシグ薬との併用の試みは、細胞レベル、動物レベルで広く検討が進んでおり、今後の展開が期待される。

最後に、近年開発が進んでいるタンパク質分解技術について触れておきたい<sup>65)66)</sup>。ユビキチン・プロテアソーム系は、オートファジー・リソソーム系と並び、細胞内における主要なタンパク質分解機構である。多発性骨髄腫の治療に用いられるサリドマイドや、その誘導体(レナリドミドやポマリドミド)は、その分子標的であるE3ユビキチンリガーゼCRBNに結合し、CRBNによる基質認識を変化させることで、がんの生存・増殖に必要なタンパク質の分解を促進する。このサリドマイド誘導体とBCR-ABLを標的とするダサチニブなどをリンカーで繋いだ化合物を用いると、ダサチニブに結合するBCR-ABLがサリドマイド誘導体に結合するCRBN複合体を介して分解されるようになることが報告された<sup>67)</sup>。このような化合物はPROTACs(Proteolysis Targeting Chimeras)やDegradatorなどと呼ばれている(図2)。キナーゼを阻害するのではなく、分解する手法であり、阻害薬よりも効果的な可能性がある。ただし、キナーゼなどタンパク質は通常、複数のドメインから構成され、リン酸化活性以外の機能も有しているため、分解によってリン酸化活性の阻害だけでなく、もっと広範な影響がある可能性について気をつけて

おく必要がある<sup>68)</sup>。BCR-ABL以外にも、チロシンキナーゼALK(用いる薬剤はセリチニブなど)や<sup>69)</sup>、キナーゼではないが転写制御因子BRD4(用いる薬剤はJQ1)を標的としたPROTACsも開発されている<sup>70)</sup>。さらに、サリドマイド誘導体によるCRBNへの結合誘導を介したものの以外に、VHL、IAP、MDM2など別のE3ユビキチンリガーゼを介したPROTACsの開発も進められ、標的もキナーゼに限らず適用範囲が拡大している。これらPROTACsは、まだ承認には至っていないが、臨床試験に進んでいるものもあり、今後の進展が期待される。

### おわりに

遺伝子変異や遺伝子増幅などにより、がん細胞で恒常的に活性化している生存・増殖シグナルにおける、キナーゼとその低分子阻害薬について概説した。この30年くらいの間には、DNAシーケンシング技術の発展とヒトゲノムの解読により、がん発症に繋がるドライバー変異および、薬剤耐性に関わる遺伝子変異の同定が比較的容易に行えるようになった。地道な個々の解析と、それを統合するバイオインフォマティクスの発展などにより、がんのバイオロジーに関する理解が進んだ。また、構造生物学の進展により、キナーゼ立体構造の解明が進み、ケミカルバイオロジーの発展により、キナーゼ阻害薬による標的キナーゼに対する阻害作用あるいは、オフターゲット因子に対する副作用の解析が進んだ。さらに、コンピュータ能力の飛躍的向上によりドラッグデザインの手法が発展し、今後は創薬へのAI技術の活

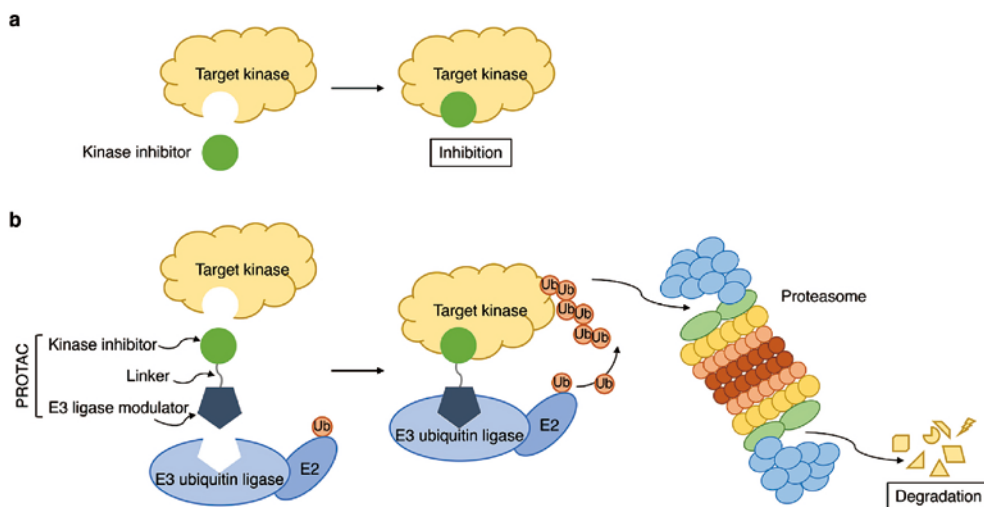


図2 阻害薬とPROTAC  
a. キナーゼ阻害薬、b. キナーゼを標的としたPROTAC

用も期待される。低分子阻害薬の他に、抗体医薬が成功を収め、核酸医薬、さらには細胞医薬が花開きつつある。低分子阻害薬には、経口での投与、血液脳関門の通過といった強みもあり、様々なモダリティの薬剤は相補的な関係にある。標的化に成功したキナーゼはまだほんの一部であり、がんに限らず、キナーゼを分子標的とした様々なモダリティの阻害薬は、今後も開発が進むであろう。がん細胞の耐性獲得と阻害薬の新規開発は、いわゆる「いたちごっこ」のような状況にも見えるが、今後の新たなプレイクスルーに期待したい。

### COI 申告の開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし

### 文 献

- 1) Blume-Jensen P, Hunter T: Oncogenic kinase signalling. *Nature* **411** : 355-365, 2001
- 2) D'Aura Swanson C, Paniagua RT, Lindstrom TM, Robinson WH: Tyrosine kinases as targets for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* **5** : 317-324, 2009
- 3) Sami N, Kumar V, Islam A, Ali S, Ahmad F, Hassan I: Exploring Missense Mutations in Tyrosine Kinases Implicated with Neurodegeneration. *Mol Neurobiol* **54** : 5085-5106, 2017
- 4) Zarrin AA, Bao K, Lupardus P, Vucic D: Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Drug Discov* **20** : 39-63, 2021
- 5) Cohen P, Cross D, Janne PA: Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions. *Nat Rev Drug Discov* **20** : 551-569, 2021
- 6) Attwood MM, Fabbro D, Sokolov AV, Knapp S, Schioth HB: Trends in kinase drug discovery: targets, indications and inhibitor design. *Nat Rev Drug Discov* **20** : 839-861, 2021
- 7) Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S: The protein kinase complement of the human genome. *Science* **298** : 1912-1934, 2002
- 8) Kanev GK, de Graaf C, de Esch IJP, Leurs R, Wurdinger T, Westerman BA, Kooistra AJ: The Landscape of Atypical and Eukaryotic Protein Kinases. *Trends Pharmacol Sci* **40** : 818-832, 2019
- 9) Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* **304** : 1497-1500, 2004
- 10) Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, Fong KM, Lee H, Toyooka S, Shimizu N, Fujisawa T, Feng Z, Roth JA, Herz J, Minna JD, Gazdar AF: Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* **97** : 339-346, 2005
- 11) Mitsudomi T, Yatabe Y: Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* **98** : 1817-1824, 2007
- 12) Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA: Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* **7** : 169-181, 2007
- 13) Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D: Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* **24** : 2371-2376, 2013
- 14) Midha A, Dearden S, McCormack R: EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res* **5** : 2892-2911, 2015
- 15) Skoulidis F, Heymach JV: Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* **19** : 495-509, 2019
- 16) Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, Hansen PF, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G: Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* **306** : 239-242, 1983
- 17) Ren R: Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer* **5** : 172-183, 2005
- 18) Karoulia Z, Gavathiotis E, Poulidakos PI: New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer. *Nat Rev Cancer* **17** : 676-691, 2017
- 19) Oh DY, Bang YJ: HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* **17** : 33-48, 2020
- 20) Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK: Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer* **14** : 535-546, 2014
- 21) Janku F, Yap TA, Meric-Bernstam F: Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? *Nat Rev Clin Oncol* **15** : 273-291, 2018
- 22) Hayashi A, Hong J, Iacobuzio-Donahue CA: The pancreatic cancer genome revisited. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **18** : 469-481, 2021
- 23) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B: EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* **352** : 786-792, 2005

- 24) Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, Kris MG, Varmus H : Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* **2** : e73, 2005
- 25) Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, Bergethon K, Shaw AT, Gettinger S, Cospers AK, Akhavanfard S, Heist RS, Temel J, Christensen JG, Wain JC, Lynch TJ, Verovnsky K, Mark EJ, Lanuti M, Iafrate AJ, Minonkenudson M, Engelman JA : Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* **3** : 75ra26, 2011
- 26) Sos ML, Rode HB, Heyneck S, Peifer M, Fischer F, Kluter S, Pawar VG, Reuter C, Heuckmann JM, Weiss J, Ruddigkeit L, Rabiller M, Koker M, Simard JR, Getlik M, Yuza Y, Chen TH, Greulich H, Thomas RK, Rauh D : Chemogenomic profiling provides insights into the limited activity of irreversible EGFR Inhibitors in tumor cells expressing the T790M EGFR resistance mutation. *Cancer Res* **70** : 868-874, 2010
- 27) Miller VA, Hirsh V, Cadranet J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, Zhou C, Su W-C, Wang M, Sun Y, Heo DS, Crino L, Tan E-H, Chao T-Y, Shahidi M, Cong XJ, Lorence RM, Yang JC-H : Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1) : a phase 2b/3 randomised trial. *The Lancet Oncology* **13** : 528-538, 2012
- 28) Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, Orme JP, Finlay MR, Ward RA, Mellor MJ, Hughes G, Rahi A, Jacobs VN, Red Brewer M, Ichihara E, Sun J, Jin H, Ballard P, Al-Kadhimi K, Rowlinson R, Klinowska T, Richmond GH, Cantarini M, Kim DW, Ranson MR, Pao W : AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* **4** : 1046-1061, 2014
- 29) Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, Kim SW, Kim JH, Planchard D, Felip E, Blackhall F, Haggstrom D, Yoh K, Novello S, Gold K, Hirashima T, Lin CC, Mann H, Cantarini M, Ghiorghiu S, Janne PA : Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer : AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol* **35** : 1288-1296, 2017
- 30) Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, Pickup K, Jordan A, Hickey M, Grist M, Box M, Johnstrom P, Varnas K, Malmquist J, Thress KS, Janne PA, Cross D : Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res* **22** : 5130-5140, 2016
- 31) Thress KS, Paweletz CP, Felip E, Cho BC, Stetson D, Dougherty B, Lai Z, Markovets A, Vivancos A, Kuang Y, Ercan D, Matthews SE, Cantarini M, Barrett JC, Janne PA, Oxnard GR : Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med* **21** : 560-562, 2015
- 32) Ercan D, Choi HG, Yun CH, Capelletti M, Xie T, Eck MJ, Gray NS, Janne PA : EGFR Mutations and Resistance to Irreversible Pyrimidine-Based EGFR Inhibitors. *Clin Cancer Res* **21** : 3913-3923, 2015
- 33) Ou SI, Agarwal N, Ali SM : High MET amplification level as a resistance mechanism to osimertinib (AZD9291) in a patient that symptomatically responded to crizotinib treatment post-osimertinib progression. *Lung Cancer* **98** : 59-61, 2016
- 34) Planchard D, Loriot Y, Andre F, Gobert A, Auger N, Lacroix L, Soria JC : EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients. *Ann Oncol* **26** : 2073-2078, 2015
- 35) Lazzari C, Gregorc V, Karachaliou N, Rosell R, Santaripa M : Mechanisms of resistance to osimertinib. *J Thorac Dis* **12** : 2851-2858, 2020
- 36) Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J : Imatinib and beyond — exploring the full potential of targeted therapy for CML. *Nat Rev Clin Oncol* **6** : 535-543, 2009
- 37) An X, Tiwari AK, Sun Y, Ding PR, Ashby CR, Jr., Chen ZS : BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia : a review. *Leuk Res* **34** : 1255-1268, 2010
- 38) Balabanov S, Braig M, Brummendorf TH : Current aspects in resistance against tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Drug Discov Today Technol* **11** : 89-99, 2014
- 39) Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, O'Hare T, Hu S, Narasimhan NI, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Druker BJ, Deininger MW, Talpaz M : Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* **367** : 2075-2088, 2012
- 40) Tanneer K, Guruprasad L : Ponatinib is a pan-BCR-ABL kinase inhibitor : MD simulations and SIE study. *PLoS One* **8** : e78556, 2013
- 41) Braun TP, Eide CA, Druker BJ : Response and Resistance to BCR-ABL1-Targeted Therapies. *Cancer Cell* **37** : 530-542, 2020
- 42) Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, Cowan-Jacob SW, Loo A, Furet P, Marzinzik AL, Pelle X, Donovan J, Zhu W, Buonamici S, Hassan AQ, Lombardo F, Iyer V, Palmer M, Berellini G, Dodd S, Thohan S, Bitter H, Branford S, Ross DM, Hughes TP, Petruzzelli L,



- Vanasse KG, Warmuth M, Hofmann F, Keen NJ, Sellers WR: The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature* **543**: 733-737, 2017
- 43) Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW: The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res* **98**: 106458, 2020
- 44) Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G: Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *The Lancet Oncology* **3**: 655-664, 2002
- 45) Suh KJ, Lee JY, Shin DY, Koh Y, Bang SM, Yoon SS, Park S, Kim I, Lee JO: Analysis of adverse events associated with dasatinib and nilotinib treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients outside clinical trials. *Int J Hematol* **106**: 229-239, 2017
- 46) Brehmer D, Greff Z, Godl K, Blencke S, Kurtenbach A, Weber M, Muller S, Klebl B, Cotten M, Keri G, Wissing J, Daub H: Cellular targets of gefitinib. *Cancer Res* **65**: 379-382, 2005
- 47) Rix U, Hantschel O, Durnberger G, Rensing Rix LL, Planyavsky M, Fernbach NV, Kaupé I, Bennett KL, Valent P, Colinge J, Kocher T, Superti-Furga G: Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood* **110**: 4055-4063, 2007
- 48) Yamamoto N, Honma M, Suzuki H: Off-target serine/threonine kinase 10 inhibition by erlotinib enhances lymphocytic activity leading to severe skin disorders. *Mol Pharmacol* **80**: 466-475, 2011
- 49) Bantscheff M, Eberhard D, Abraham Y, Bastuck S, Boesche M, Hobson S, Mathieson T, Perrin J, Rida M, Rau C, Reader V, Sweetman G, Bauer A, Bouwmeester T, Hopf C, Kruse U, Neubauer G, Ramsden N, Rick J, Kuster B, Drewes G: Quantitative chemical proteomics reveals mechanisms of action of clinical ABL kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* **25**: 1035-1044, 2007
- 50) Lito P, Rosen N, Solit DB: Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. *Nat Med* **19**: 1401-1409, 2013
- 51) Sullivan RJ, Flaherty KT: Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *Eur J Cancer* **49**: 1297-1304, 2013
- 52) Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalala M, Haanen J, Lebbe C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, Flaherty KT, Burgess P, Tan M, Gasal E, Voi M, Schadendorf D, Long GV: Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* **381**: 626-636, 2019
- 53) Dummer R, Lebbe C, Atkinson V, Mandalala M, Nathan PD, Arance A, Richtig E, Yamazaki N, Robert C, Schadendorf D, Tawbi HA, Ascierto PA, Ribas A, Flaherty KT, Pakhle N, Campbell CD, Gusenleitner D, Masood A, Brase JC, Gasal E, Long GV: Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in advanced BRAF-mutant melanoma: safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i. *Nat Med* **26**: 1557-1563, 2020
- 54) Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* **381**: 1632-1643, 2019
- 55) Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Elez E, Gollerkeri A, Maharry K, Christy-Bittel J, Kopetz S: Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol* **39**: 273-284, 2021
- 56) van Geel R, van Brummelen EMJ, Eskens F, Huijberts S, de Vos F, Lolkema M, Devriese LA, Opdam FL, Marchetti S, Steeghs N, Monkhorst K, Thijssen B, Rosing H, Huitema ADR, Beijnen JH, Bernards R, Schellens JHM: Phase 1 study of the pan-HER inhibitor dacomitinib plus the MEK1/2 inhibitor PD-0325901 in patients with KRAS-mutation-positive colorectal, non-small-cell lung and pancreatic cancer. *Br J Cancer* **122**: 1166-1174, 2020
- 57) Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn IW, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, Pettitt AR, Ma S, Tausch E, Cramer P, Huang J, Mitra S, Hallek M, O'Brien SM, Stilgenbauer S: Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* **37**: 1391-1402, 2019
- 58) Narayan P, Prowell TM, Gao JJ, Fernandes LL, Li E, Jiang X, Qiu J, Fan J, Song P, Yu J, Zhang X, King-Kallimanis BL, Chen W, Ricks TK, Gong Y, Wang X, Windsor K, Rhieu SY, Geiser G, Banerjee A, Chen X, Reyes Turcu F, Chatterjee DK, Pathak A, Seidman J,

- Ghosh S, Philip R, Goldberg KB, Kluetz PG, Tang S, Amiri-Kordestani L, Theoret MR, Pazdur R, Beaver JA : FDA Approval Summary : Alpelisib Plus Fulvestrant for Patients with HR-positive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* **27** : 1842-1849, 2021
- 59) Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, Madden T-A, Bale C, Bezecny P, Joffe J, Moon S, Twelves C, Venkitaraman R, Waters S, Foxley A, Howell SJ : Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION) : a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* **21** : 345-357, 2020
- 60) Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, Meissner M, Bale C, Bezecny P, Moon S, Twelves C, Venkitaraman R, Waters S, de Bruin EC, Schiavon G, Foxley A, Jones RH : Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION) : overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2022 doi : 10.1016/s1470-2045(22)00284-4 (Online ahead of print)
- 61) Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt AM, Nemsadze G, Baird RD, Park YH, Hall PS, Perren T, Stein RC, Mangel L, Ferrero JM, Phillips M, Conibear J, Cortes J, Foxley A, de Bruin EC, McEwen R, Stetson D, Dougherty B, Sarker SJ, Prendergast A, McLaughlin-Callan M, Burgess M, Lawrence C, Cartwright H, Mousa K, Turner NC : Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer : The PAKT Trial. *J Clin Oncol* **38** : 423-433, 2020
- 62) Akamatsu H, Toi Y, Hayashi H, Fujimoto D, Tachihara M, Furuya N, Otani S, Shimizu J, Katakami N, Azuma K, Miura N, Nishino K, Hara S, Teraoka S, Morita S, Nakagawa K, Yamamoto N : Efficacy of Osimertinib Plus Bevacizumab vs Osimertinib in Patients With EGFR T790M-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor : West Japan Oncology Group 8715L Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* **7** : 386-394, 2021
- 63) Soo RA, Han JY, Dafni U, Cho BC, Yeo CM, Nadal E, Carcereny E, de Castro J, Sala MA, Bernabe R, Coate L, Provencio Pulla M, Garcia Campelo R, Cuffe S, Hashemi SMS, Fruh M, Massuti B, Garcia-Sanchez J, Domine M, Majem M, Sanchez-Torres JM, Britschgi C, Pless M, Dimopoulou G, Roschitzki-Voser H, Ruepp B, Rosell R, Stahel RA, Peters S, Collaborators EB : A randomised phase II study of osimertinib and bevacizumab versus osimertinib alone as second-line targeted treatment in advanced NSCLC with confirmed EGFR and acquired T790M mutations : the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 10-16) BOOSTER trial. *Ann Oncol* **33** : 181-192, 2022
- 64) Arrieta O, Barron F, Padilla MS, Aviles-Salas A, Ramirez-Tirado LA, Arguelles Jimenez MJ, Vergara E, Zatarain-Barron ZL, Hernandez-Pedro N, Cardona AF, Cruz-Rico G, Barrios-Bernal P, Yamamoto Ramos M, Rosell R : Effect of Metformin Plus Tyrosine Kinase Inhibitors Compared With Tyrosine Kinase Inhibitors Alone in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Lung Adenocarcinoma : A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* **5** : e192553, 2019
- 65) Lai AC, Crews CM : Induced protein degradation : an emerging drug discovery paradigm. *Nat Rev Drug Discov* **16** : 101-114, 2017
- 66) Nalawansa DA, Crews CM : PROTACs : An Emerging Therapeutic Modality in Precision Medicine. *Cell Chem Biol* **27** : 998-1014, 2020
- 67) Lai AC, Toure M, Hellerschmied D, Salami J, Jaime-Figueroa S, Ko E, Hines J, Crews CM : Modular PROTAC Design for the Degradation of Oncogenic BCR-ABL. *Angew Chem Int Ed Engl* **55** : 807-810, 2016
- 68) Shibata N, Shimokawa K, Nagai K, Ohoka N, Hattori T, Miyamoto N, Ujikawa O, Sameshima T, Nara H, Cho N, Naito M : Pharmacological difference between degrader and inhibitor against oncogenic BCR-ABL kinase. *Sci Rep* **8** : 13549, 2018
- 69) Powell CE, Gao Y, Tan L, Donovan KA, Nowak RP, Loehr A, Bahcall M, Fischer ES, Janne PA, George RE, Gray NS : Chemically Induced Degradation of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). *J Med Chem* **61** : 4249-4255, 2018
- 70) Winter GE, Mayer A, Buckley DL, Erb MA, Roderick JE, Vittori S, Reyes JM, di Iulio J, Souza A, Ott CJ, Roberts JM, Zeid R, Scott TG, Paulk J, Lachance K, Olson CM, Dastjerdi S, Bauer S, Lin CY, Gray NS, Kelliher MA, Churchman LS, Bradner JE : BET Bromodomain Proteins Function as Master Transcription Elongation Factors Independent of CDK9 Recruitment. *Mol Cell* **67** : 5-18 e19, 2017