新規 CDK12/13 阻害剤の創製とがん細胞の新たな弱点の発見
―アポトーシスを強力に誘導する併用療法の開発へ―

概要

コーディアセラピューティクス株式会社の山川弘子らの研究グループは、京都大学との共同研究により、がんの新たな分子標的治療薬として CDK12/CDK13 阻害剤 CTX-439 を創製し、その作用機序に着眼した、より高い抗がん作用が期待できる併用療法を提案しました。

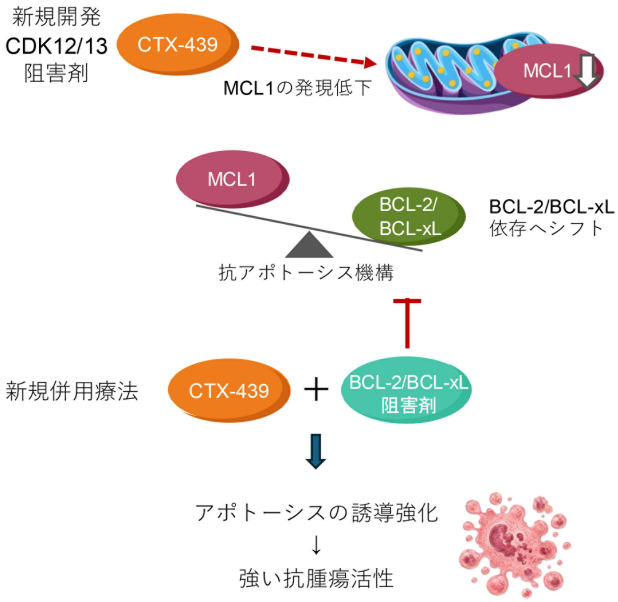
CDK12/CDK13 は、ゲノムから遺伝情報を読み出す「転写」の制御を担うタンパク質リン酸化酵素です。これらの酵素の働きを阻害すると、特に長い遺伝子の転写が妨げられて DNA 損傷修復に機能異常が生じ、がん細胞の増殖が抑えられると考えられています。このため、新たながん治療の標的として注目されてきましたが、経口投与が可能な低分子阻害剤の開発は十分に進んでいませんでした。

研究グループは、今回、CDK12/CDK13 に対して高い特異性を有する阻害剤 CTX-439 の創製に成功し、幅広いがん培養細胞における増殖抑制効果と、乳がんモデルマウスにおける抗腫瘍効果を確認しました。さらに、CRISPR-Cas9 システムを使った遺伝学的スクリーニングにより、抗アポトーシス因子 BCL-2/BCL-xL が CTX-439 に対する薬剤感受性を左右する重要な因子であることを見出しました。その作用機序を解析したところ、CTX-439 は転写と RNA プロセシングの異常を引き起こし、別の抗アポトーシス因子 MCL1 の発現を急速に低下させることを見出しました。そこで、BCL-2/BCL-xL の阻害剤と CTX-439 の併用を試験したところ、CTX-439 単剤では得られない強いアポトーシス誘導効果が認められ、乳がんモデルにおいても、単剤を上回る抗腫瘍効果が確認されました。

研究グループは今後、今回見出した CTX-439 の作用機序や併用療法の前臨床研究を継続し、より効果的ながん治療法の開発につなげることを目指しています。

本研究は、京都大学医生物学研究所 幹細胞遺伝学分野 教授 遊佐宏介、京都大学大学院医学研究科 乳腺外科 教授 戸井雅和（研究当時、現駒込病院病院長）、助教 河口浩介（研究当時、現三重大学教授）、コーディアセラピューティクス株式会社 研究本部 ユニット長 山川弘子、同 CSO 森下大輔（研究当時）らによる、国内の研究機関との共同研究です。

本研究成果は、2026 年 11 月 24 日午前 10 時（イギリス時間）に欧州科学誌「*EMBO Molecular Medicine*」に掲載されました。



新規 CDK12/13 阻害剤 CTX-439 による新たな脆弱性を標的とした、より高い効果が期待できる併用療法の開発。Yamakawa et al. Synopsis より改変。

１．背景

がんの分子標的治療では、がん細胞の増殖や生存に必須な分子機構を選択的に阻害する薬剤が使用されていて、標的の同定と阻害剤の創製が新しい分子標的治療開発の鍵となります。例えば、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）ファミリー[注1]に属し、細胞周期の進行に必要な CDK4/6 に対する阻害剤は、既に一部の乳がんに対する標準的な治療選択肢となっています。一方、同じ CDK ファミリーの CDK12 と CDK13 は、細胞周期ではなく遺伝子の「転写」を制御するタンパク質リン酸化酵素であり、新たながん治療標的として注目されています。

遺伝子の転写[注2]では、RNA ポリメラーゼ II が DNA を鋳型にして mRNA を合成します。CDK12/13 は、RNA ポリメラーゼ II の C 末端領域（CTD）に存在するセリン 2 のリン酸化などを通じ、転写の伸長や mRNA の成熟過程を制御しています。特に、DNA 損傷応答・修復に関わる BRCA1、BRCA2 などの長い遺伝子は CDK12/13 の機能低下の影響を受けやすく、その発現低下がゲノムの安定性とがん細胞の生存に影響すると考えられてきました。従来の研究では、長い遺伝子の転写途中で mRNA 前駆体が切断・ポリアデニル化[注3]される現象が、CDK12/13 阻害による遺伝子発現異常の一因とされています。

これまでに CDK12/13 を阻害する研究用化合物が報告され、各種がんモデルにおける抗腫瘍効果が示されてきました。しかし、治療薬としての開発を見据えた選択性や薬物特性を備える化合物の確立に加え、CDK12/13 阻害が誘導する細胞死機構の解明、薬効を増強する合理的な併用療法の探索、さらに高い治療効果が見込まれる患者を絞り込むためのバイオマーカー[注4]の探索が課題として残されていました。DNA 修復関連遺伝子の発現低下だけで、阻害剤の抗腫瘍作用の全体を説明できるかについても検討の余地がありました。

そこで本研究では、コーディアセラピューティクス株式会社と京都大学などの共同研究チームが、新たに開発した経口投与可能な CDK12/13 阻害剤 CTX-439 を用いて、薬理作用、がんモデルに対する効果、薬剤感受性を左右する遺伝子、ならびに抗腫瘍効果の分子機序を多面的に解析しました。とりわけ、がん細胞のアポトーシスを抑制する BCL-2 ファミリーと CDK12/13 阻害との関係に着目し、作用機序に基づく併用治療の可能性を検証しました。

２．研究手法・成果

まず CTX-439 の標的選択性と細胞内作用を調べました。精製酵素を用いた試験では CDK12 と CDK13 に対する阻害活性（IC50[注5]）がそれぞれ 3.1 nM、9.2 nM であり、最も近縁の CDK9 と比較して約 20 倍の高い選択性を示しました。乳がん細胞 SUM149PT では、RNA ポリメラーゼ II の CTD セリン 2 のリン酸化が用量依存的に低下する一方、CDK7 によるセリン 5 およびセリン 7 のリン酸化はほぼ維持されました。また、BRCA1、BRCA2、RAD51 などの DNA 修復関連因子の発現が低下し、DNA 二本鎖切断の指標である γH2AX やアポトーシス関連因子の増加が認められました。網羅的 RNA-seq 解析でも、DNA 損傷応答に関わる遺伝子群の発現低下が確認されました。

次に CTX-439 の細胞増殖抑制効果を検証したところ、複数の乳がん・卵巣がん由来培養細胞の増殖を抑制し、SUM149PT の IC50 は 101 nM でした。さらに、SUM149PT 細胞を移植したマウスに経口投与すると、腫瘍増殖の抑制が認められ、試験した最高用量では腫瘍の縮小も観察されました。乳がん患者由来の腫瘍組織を移植する PDX（patient-derived xenograft[注6]）モデルを用いた検討でも、特にトリプルネガティブ乳がんモデルで抗腫瘍効果が確認されました（図 1）。これらは CTX-439 の前臨床段階における薬効を支持する結果です。

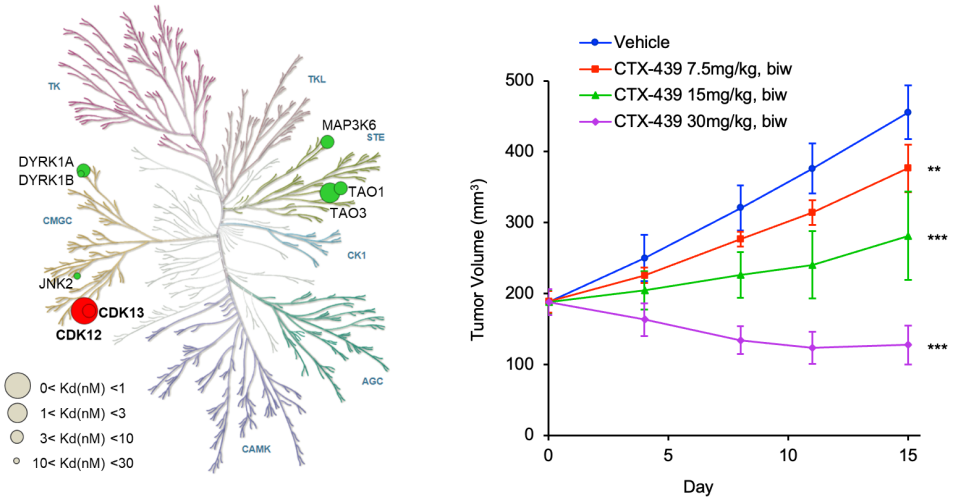


図 1.（左）新規開発 CDK12/13 阻害剤 CTX-439 の特異性。468 種のキナーゼを含むパネルを用いた結合活性試験で、標的の CDK12/13 に対する高い特異性が確認された。（右）トリプルネガティブ乳がん細胞株 SUM149PT を用いたがんモデルマウスに対し、CTX-439 の週 2 回の経口投与により高い抗腫瘍効果が確認された。Yamakawa et al. より改変。

次に、CTX-439 の細胞増殖抑制効果に影響を及ぼす因子を探索するため、CRISPR activation（CRISPRa）法を用いたゲノムワイド遺伝子スクリーニング[注7]を行いました。これはヒトが持つ全遺伝子を個別に発現上昇させ、薬剤存在下でも増殖を示す細胞を調べる手法です。解析の結果、アポトーシス[注8]を抑制する BCL-2 および BCL-xL（BCL2L1）を有力な抵抗性因子として同定しました。一方、同じ抗アポトーシス性 BCL-2 ファミリーに属する MCL1 は抵抗性因子としては検出されませんでした。

この結果から、CDK12/13 阻害下では、がん細胞の生存が BCL-2 や BCL-xL による抗アポトーシス活性によって強く支えられる可能性が示唆されました。そこで CTX-439 と BCL-2/BCL-xL 阻害剤 AZD4320 を併用すると、乳がんおよび卵巣がん細胞株で相乗的な細胞傷害作用が認められ、併用処理後早ければ 4 時間で明らかな細胞死が観察されました。Annexin V 染色や cleaved PARP の検出から、この急速な細胞死はアポトーシスによることが確認されました。さらには、アポトーシスの実行に関わる BAK と BAX の両遺伝子を欠損させると細胞死が大きく抑制されたことからも、両剤の併用によって急速なアポトーシス誘導が起こることが示されました（図 2）。

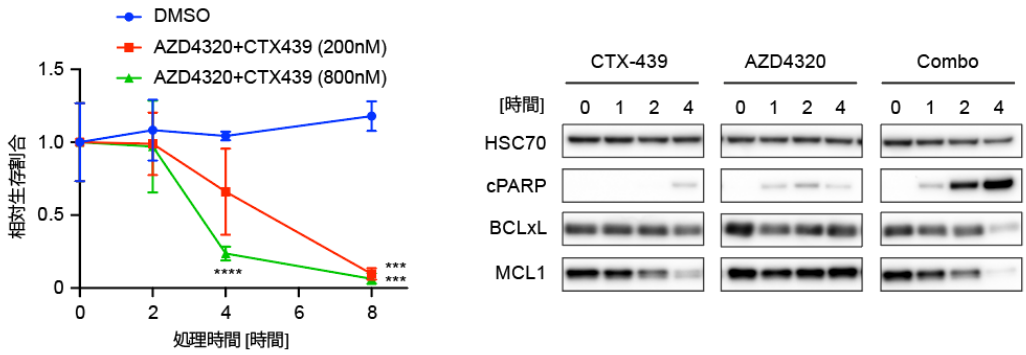


図 2.（左）乳がん細胞株 SUM149PT に対し CTX-439 と AZD4320 を併用することで、CTX-439 単剤では見られない急速な細胞死が誘導された。（右）CTX-439 処理により抗アポトーシス因子 MCL1 のタンパク質レベルが急速に低下し、細胞の生存がもう一つの抗アポトーシス因子 BCL-xL 依存性となる。ここで BCL-xL の活性を、阻害剤を用いて抑制することで、がん細胞を細胞死（cPARP の発現が示すアポトーシス）へ誘導することができた。Yamakawa et al. より改変。

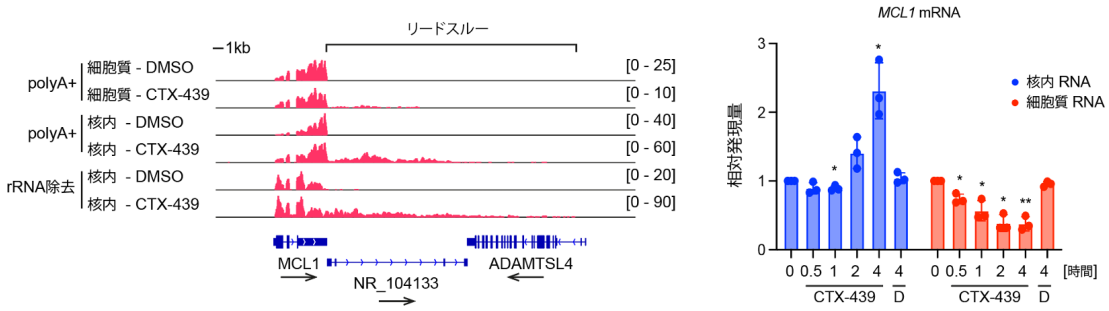


図 3. (左) RNA-seq 解析による MCL1 転写産物の異常検出。通常（DMSO 処理時）は最終エキソン下流の転写物は細胞質また核内でもほぼ検出されることはないが、CTX-439 を処理すると特に核内での転写物の蓄積が見られ、リードスルーが起きていることがわかった。(右) リードスルーが起こるに伴い、核内では転写産物の上昇が見られるが、細胞質では MCL1 mRNA の低下が起こった。MCL1 の mRNA やタンパク質はどちらも半減期が短いため、急速なタンパク質レベルの低下につながる。Yamakawa et al. より改変。

MCL1 の発現低下が生じる仕組みを明らかにするため、細胞核と細胞質を分離して RNA-seq 解析を行いました。その結果、CTX-439 処理によって MCL1 遺伝子の転写が通常の終結位置を越えて続く「転写リードスルー」と、イントロン除去（スプライシング）の異常が生じていました。興味深いことに、MCL1 転写産物は核内では増加した一方、細胞質では減少していました。これは、MCL1 タンパク質の発現量低下が、転写量の単純な低下ではなく、転写終結・RNA 成熟の障害によって細胞質へ供給される成熟 mRNA が不足することを示唆しています（図 3)。

また、RNA-seq データを遺伝子の長さ別に解析すると、CTX-439 は長い遺伝子では転写伸長の障害を生じさせる一方、短い遺伝子では転写リードスルー[注9]が増えるという、遺伝子長に依存した特徴的な転写異常を誘導していました。MCL1 は短い遺伝子に属し、核内で転写産物が増加しても、RNA プロセシングと 3' UTR に依存した制御のために細胞質での発現が低下する例と位置付けられます。

さらに、CTX-439 の作用が CDK12/13 阻害に由来することを検証するため、CRISPR-Cas9 を利用して CTX-439 耐性を示す CDK12 変異を探索しました。取得した変異の組み合わせを導入した細胞では、CTX-439 処理下でも RNA ポリメラーゼ II のセリン 2 リン酸化が維持され、MCL1 低下、転写リードスルー、細胞増殖抑制および併用時のアポトーシスが大幅に軽減されました。この結果は、観察された主要な作用が CDK12/13 を標的とする薬理作用に基づくことを強く支持します。

最後に、SUM149PT 細胞を移植したマウスで併用療法を検証しました。腫瘍組織でも CTX-439 投与後に MCL1 の転写リードスルーとタンパク質低下が確認され、AZD4320 との併用は各単剤より強いアポトーシス誘導と腫瘍増殖抑制を示しました。以上より、CTX-439 の抗腫瘍作用に加え、MCL1 発現制御の破綻を介して生じる新たな治療上の脆弱性を明らかにしました。

これらの結果に加え、我々は、別の研究として、CTX-439 の細胞増殖抑制効果に影響を及ぼす因子を、CRISPR-knockout 法を用いたゲノムワイド遺伝子スクリーニングを実施しました。その結果、CDK10 の欠損が CTX-439 に対する感受性を高めることを見出しました。CDK10 欠損細胞では CTX-439 単剤によるアポトーシス誘導が増強され、マウス移植モデルにおいてもより強い腫瘍増殖抑制効果が認められました（Islam ら、Cell Death & Disease、2026 年)。この成果は、前述の BCL-2/BCL-xL を標的とする併用療法の探索とは異なる観点から、CDK10 の発現・機能状態が CTX-439 の効果を予測するバイオマーカーとなる可能性を示すものです。

３．波及効果、今後の予定

本研究の意義は、経口投与可能で高い CDK12/13 阻害活性及び選択性を持つ CTX-439 の前臨床での有効性を示した点、さらに、転写と RNA プロセシングの障害がアポトーシス制御に直結する分子機序を示した点にあります。従来、CDK12/13 阻害は主に DNA 修復関連遺伝子の発現低下との関連で理解されてきました。本研究はこれに加え、MCL1 の転写終結・RNA 成熟異常による急速な発現低下が、BCL-2/BCL-xL への生存依存性を高めるという仕組みを提示しました。さらに、別の研究で同定した CDK10 欠損による感受性亢進は、併用療法の開発と感受性予測の双方に新たな手がかりを与えます。

一方、今回の薬効・併用効果は培養細胞とマウスのがんモデルで得られたものであり、CTX-439 単剤あるいは併用療法の患者における有効性と安全性が確立されたわけではありません。また、各がん種や患者間で MCL1 への依存度や BCL-2/BCL-xL の発現・機能は異なると考えられ、どの腫瘍が本治療法に感受性を示すかについては更なる検証が必要です。

今後は CTX-439 の臨床開発に向けて薬効と安全性をさらに評価するとともに、BCL-2/BCL-xL 阻害剤との併用について、最適な投与量・投与スケジュール、治療抵抗性、正常組織への影響を検討する必要があります。さらに、MCL1 の発現動態やアポトーシス関連因子、転写異常の指標などを解析し、治療反応性を予測するバイオマーカーと患者選択の基準を探索することが重要です。前臨床で得られた機序に基づく知見を段階的に検証することで、新たながん治療法の確立につなげることが期待されます。

４．研究プロジェクトについて

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）
研究事業名：革新的がん治療薬の実用化に向けた非臨床試験
研究科題名：難治性乳がん、及び卵巣がんに対する新規 CDK12 阻害剤の非臨床試験
研究代表者名：遊佐　宏介（京都大学）
共同研究者：戸井　雅和（京都大学）、河口　浩介（京都大学）、森下　大輔（Chordia Therapeutics）

Chordia Therapeutics 株式会社
研究科題名：難治性乳がん、及び卵巣がんに対する新規 CDK12 阻害剤の非臨床試験
研究代表者名：遊佐　宏介（京都大学）
共同研究者：河口　浩介（三重大学）

＜用語解説＞

注１　サイクリン依存性キナーゼ（CDK）ファミリー
サイクリンと呼ばれるタンパク質と結合して活性化されるタンパク質リン酸化酵素の一群。ヒトには 20 種以上の CDK が存在し、細胞周期の進行や遺伝子の転写制御など、細胞の基本的な機能を調節する。細胞周期制御に関わる CDK4/6 阻害剤は乳がんの治療薬として実用化されており、転写制御に関わる CDK7、CDK9、CDK12/13 なども新たながん治療の標的として注目されている。

注２　遺伝子の転写
DNA に書かれた遺伝情報を読み取り、messenger RNA（mRNA）として書き写す仕組みで、RNA ポリメラーゼ II が担う。この mRNA をもとにタンパク質が作られるため、生命活動の出発点となる重要なプロセス。CDK7、CDK9、CDK12/13 は RNA ポリメラーゼ II をリン酸化することで転写の開始と伸張、停止を制御する。

注３　ポリアデニル化
遺伝子が転写され mRNA が合成された後、mRNA の末端にはアデニン(A)が約 200 塩基つながったポリ A テールが付加される。mRNA の先頭にはキャップ構造が付加され、またイントロン除去（スプライシング）が行われることで、成熟型 mRNA となり、細胞核から細胞質へ輸送され、タンパク質の翻訳に使われる。

注４　バイオマーカー
薬剤の治療効果の出やすさ（どの患者が良い治療反応を示すか）を予測する、遺伝子やタンパク質の指標。例えば、がん細胞が持つ特定の遺伝子変異や、特定のタンパク質の発現量が使われる。

注５　IC50（Half-maximal inhibitory concentration、50%阻害濃度）
薬剤が標的酵素の活性や、細胞の増殖などを 50%阻害する濃度を示す指標。IC50 の値が小さいほど、低い薬剤濃度で強い阻害活性を示す。

注６　PDX（patient-derived xenograft）
がん患者から採取した腫瘍組織を免疫不全マウスに移植して作製する実験モデル。従来のがん培養細胞を用いた実験モデルに比べ、患者のがんの組織学的・遺伝学的特徴を比較的よく保持するため、抗がん剤の有効性評価に広く利用されている。

注７　ゲノムワイド遺伝子スクリーニング
細胞内に存在する全遺伝子（ヒトの場合、約 2 万遺伝子）を対象に、それぞれの遺伝子の機能を個別に抑制あるいは活性化し、薬の効き方などに影響する遺伝子を探索する研究手法。薬がより効きやすくなったり（感受性亢進)、逆に効きにくくなったりする（耐性）場合が想定される。

注８　アポトーシス
細胞内の遺伝的に制御された仕組みによって引き起こされる細胞死の一種。「プログラム細胞死」とも呼ばれる、不要な細胞や損傷した細胞を除去する際に誘導される。アポトーシスは、細胞死を促進する因子と、抑制する因子のバランスによって制御されており、がん細胞では抗アポトーシス因子の働きによって細胞死が回避されることが多い。

注９　転写リードスルー
RNA ポリメラーゼ II が遺伝子の転写終結位置で正常に停止せず、その下流領域まで転写を続ける現象。RNA の 3’ 末端形成や転写終結の異常によって生じ、正常な mRNA の成熟や発現に影響を与える。

＜研究者のコメント＞

阻害剤の創製から、CRISPR スクリーニングを用いた薬剤反応に関わる因子の同定とその分子機序解析、さらに見出した脆弱性を狙った併用療法の開発と広い範囲をカバーする研究となった。研究に費やした時間は長かったが、高い治療効果が見込める併用法が発見でき、臨床応用できるよう今後の研究を続けたい（遊佐宏介）

新しい治療薬を生み出すには、より高い治療効果を引き出す治療法と、効果を予測するバイオマーカーの探索が重要です。本共同研究を通じて、その両面で新たな可能性を見出せたことを大変嬉しく思います。今後、これらの成果を CTX-439 のさらなる研究開発につなげていきたいと考えています（山川弘子）

＜論文タイトルと著者＞

タイトル：CDK12/13 inhibition by CTX-439 creates a targetable BCL-2/BCL-xL dependency

CTX-439 による CDK12/13 の阻害は、治療標的となり得る BCL-2/BCL-xL 依存性を生じさせる

著　　者：Hiroko Yamakawa, Raghda Khatab, Akio Mizutani, Shunsuke Ebara, Takaharu Hirayama, Sunao Tanaka, Yusuke Tarumoto, Midori Sugiyama, Seiichi Sugino, Mariko Takano, Hidekazu Tokuhara, Toshio Tanaka, Hiroshi Banno, Yasuyoshi Arikawa, Yukiko Fukui, Yuri Fujimoto, Shafiqul Islam, Masakazu Toi, Kosuke Kawaguchi, Daisuke Morishita, and Kosuke Yusa

掲 載 誌：*EMBO Molecular Medicine*　　DOI：10.1038/s44321-026-00549-8