

(平成 28 年度研究報告書)

26-A-10 臨床試験導出に至る工程に関して明確な構想を持つ新規革新的治療薬の開発

北林 一生

国立がん研究センター研究所 造血器腫瘍研究分野

研究の分類・属性

発がん・がん生物学

研究の概要

本研究では、研究所・病院・早期探索臨床研究センターの各研究者の協力により、変異型 IDH 阻害剤及び EZH2 阻害剤の臨床試験への導出に必要な諸問題を解決し、新規革新的治療薬の開発を促進する。イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (IDH) をコードする IDH1 遺伝子及び IDH2 遺伝子は、脳腫瘍・急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群・胆管がん・軟骨肉腫・骨肉腫・骨巨細胞腫など様々ながんにおいて高頻度に機能獲得型変異が見られる。一方、ヒストンメチル化酵素をコードする EZH2 遺伝子はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL)、濾胞性リンパ腫 (FL) において高頻度に活性化型変異が見られ、膵臓がん・肺がん・胃がん・悪性横紋筋肉腫様腫瘍(MRT)などにおいて EZH2 遺伝子の高い発現が見られる。これまでに研究所と第一三共との共同研究により開発した変異型 IDH1 特異的阻害剤及び EZH2 阻害剤を臨床試験に進めるため、動物モデルや移植モデルを作製してこれらの化合物の薬効を調べると共に、遺伝子変異・発現情報と臨床情報を統合して、治療対象となる患者の層別化を行うための診断法を確立する。

平成 28 年度研究経費

10,462 千円

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担研究課題名
北林 一生 (研究代表者)	国立がん研究センター研究所造血器腫瘍研究分野・分野長	研究統括、動物モデルの作製、感受性試験、薬効評価

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)

イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (IDH) をコードする IDH1 遺伝子は、急性骨髄性白血病・グリオーマ・胆管がん・軟骨肉腫など様々ながんにおいて高頻度に変異が見られる。主任研究者らは、IDH 遺伝子変異を有する急性骨髄性白血病モデルマウスを独自に作製し、このモデルマウスを用いて IDH 遺伝子変異を欠損させると白血病の発症が抑制されることを証明した (職務発明 2013-18、特願 2013-230472)。この結果は変異型 IDH の発現が白血病の維持に必須であり、変異型 IDH が有望な治療標的であることを示している。

ポリコム抑制複合体 PRC1 及び PRC2 は、HOX 遺伝子群などの転写抑制に関わる因子である。PRC2 の活性サブユニットである EZH2 は、ヒストンメチル化酵素でヒストン H3K27 のトリメチル化を誘導する。EZH2 遺伝子は、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL)、濾胞性リンパ腫において活性化型

変異が見られる。一方、膵臓がん・肺がん・胃がん・悪性横紋筋肉腫様腫瘍などにおいては EZH2 遺伝子の高い発現が見られる。申請者らは、急性骨髄性白血病モデルマウスを用いて PRC1 の活性サブユニットである Ring1 の欠損により白血病の発症が抑制されることを証明した。また、PRC2 のサブユニットである EED の欠損により白血病の発症が抑制されることが最近報告されている。これらの結果は PRC が白血病の維持に必須であり、PRC が有望な治療標的であることを示している。

新規革新的治療薬を開発するため、変異型 IDH1 阻害剤と EZH2 阻害剤の臨床試験へ導出に必要な研究を行う。このため、疾患モデルを用いた変異型 IDH1 阻害剤と EZH2 阻害剤の薬効の検証、臨床的重要性及び妥当性の検討、診断法の確立、前臨床試験及び臨床試験の準備を行う。

(第3年評価時点の実績要点)

・変異型 IDH1 阻害剤がグリオブラストーマ脳内移植モデル及び軟骨肉腫骨髄移植モデルの増殖を強く抑制することを明らかにし、変異型 IDH1 阻害剤がグリオブラストーマ及び軟骨肉腫に有効であることが示唆された。

・EZH1/2 二重阻害剤が多発性骨髄腫移植モデルの増殖を抑制することを明らかにした。

第3年次

(到達目標)

1. 変異型 IDH1 阻害剤の臨床開発

IDH1 変異をもつグリオブラストーマ組織を脳内に移植したモデルを作製し、このモデルに変異型 IDH1 阻害剤を投与し、薬効を調べる。IDH1 変異をもつ軟骨肉腫を骨髄内に移植したモデルを作製し、これらのモデルに変異型 IDH1 阻害剤を投与し、薬効を調べる。

2. EZH 阻害剤の臨床開発

リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病の PDX モデルを用いて EZH 阻害剤の抗腫瘍効果を検討し、感受性を示す疾患及び感受性を規定する遺伝子変異やバイオマーカーを調べる。

3. 造血器腫瘍の移植モデルのカタログ化

(1) 引き続き、リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病の患者の骨髄を免疫不全マウス (NOG) に移植し、造血器腫瘍の移植モデルのカタログ化を進める。

(年次評価時点の実績要点)

1. 変異型 IDH1 阻害剤の臨床開発

IDH1 変異をもつグリオブラストーマ組織を脳内に移植したモデルを作製し、このモデルに変異型 IDH1 阻害剤を投与したところ、2HG の産生と腫瘍の増殖が顕著に抑制され、アストロサイトの分化マーカーである GFP の発現が上昇することが明らかとなった。変異型 IDH1 阻害剤を投与したところ、2HG の産生と腫瘍の増殖が顕著に抑制された。

2. EZH 阻害剤の臨床開発

マンツル細胞リンパ腫患者の腫瘍組織を SCID/Beige マウスのリンパ節に移植し、同所 PDX モデルを確立した。このモデルに EZH 阻害剤を経口投与したところ、腫瘍の増殖が顕著に抑制されることが明らかとなった。この際、p57 遺伝子の発現が顕著に誘導された。多発性骨髄腫患者の腫瘍組織を SCID/Beige マウスの骨髄内に移植し、同所 PDX モデルを確立した。このモデルに EZH 阻害剤を経口投与したところ、腫瘍の増殖が顕著に抑制された。この際、Wnt 経路が活性化されていた。急性骨髄性白血病患者の腫瘍組織を NOG マウスの骨髄内に移植し、同所 PDX モデルを確立した。このモデルに EZH 阻害剤を経口投与したところ、腫瘍の増殖が顕著に抑制されることが明らかとなった。この際、白血病幹細胞において、Cyclin D1/D2 の発現が誘導された。

3. 造血器腫瘍の移植モデルのカタログ化

リンパ腫 2 例、多発性骨髄腫 1 例、白血病 5 例の患者の腫瘍組織を免疫不全マウスに移植し、造血器腫瘍の移植モデルのカタログ化を進めている。

研究成果と考察

第3年次評価時点

1. 変異型 IDH1 阻害剤の臨床開発

IDH1 変異をもつグリオブラストーマ脳内移植モデルにおいて、変異型 IDH1 阻害剤が 2HG の産生と腫瘍の増殖を顕著に抑制した。また、変異型 IDH1 阻害剤が顕著な脳内移行性を示すことが明らかとなった。これらの結果から、変異型 IDH1 阻害剤が IDH1 変異をもつ脳腫瘍にも有効であることが示唆された。

2. EZH 阻害剤の臨床開発

EZH 阻害剤がマンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病の同所 PDX モデルにおいて、EZH 阻害剤が腫瘍の増殖を抑制することが示された。これらの結果から、EZH 阻害剤がマンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病に有効であることが示唆された。

倫理面への配慮

ヒト試料を用いた研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に従い、施設内倫理委員会の承認を受けて実施する。研究の実施にあたっては個人情報厳密に守られること、研究への承諾が得られなかったとしても患者に診療上の不利益がないことを説明し、自由意志により提供者の承諾を得た上で、検体の採取を行う。動物実験は、「厚生労働省における動物実験等の実施に関する基本指針」及び「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」に従い、施設内動物倫理委員会の承認を受けて、生命の尊重と苦痛をとまなう実験への十分な配慮のもとに実施する。遺伝子組換え実験は、施設内組換え実験安全委員会の承認を受け、遺伝子組換え実験安全管理規定に従って行う。本研究では、生殖細胞系列の遺伝子解析は行わない。また、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する倫理指針」の対象とする『人の体内に移植又は投与する臨床研究』は行わない。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

第3年次

(雑誌論文)

- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの

Takamatsu-Ichihara E, Kitabayashi I. The roles of Polycomb group proteins in hematopoietic stem cells and hematological malignancies. *Int J Hematol.*, 103:634-42, 2016.

Shima Y, Yumoto M, Katsumoto T, Kitabayashi I. MLL is essential for NUP98-HOXA9-induced leukemia. *Leukemia.*, in press, 2017

- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの

Asano Y, Kawase T, Okabe A, Tsutsumi S, Ichikawa H, Tatebe S, Kitabayashi I, Tashiro F, Namiki H, Kondo T, Semba K, Aburatani H, Taya Y, Nakagama H, Ohki R. IER5 generates a novel hypo-phosphorylated active form of HSF1 and contributes to tumorigenesis. *Sci Rep.* 2016 Jan 12;6:19174.

Tabu K, Muramatsu N, Mangani C, Wu M, Zhang R, Kimura T, Terashima K, Bizen N, Kimura R, Wang W, Murota Y, Kokubu Y, Nobuhisa I, Kagawa T, Kitabayashi I, Bradley M, Taga T. A Synthetic Polymer Scaffold Reveals the Self-Maintenance Strategies of Rat Glioma Stem Cells by Organization of the Advantageous Niche. *Stem Cells.* 2016 May;34(5):1151-62.

(書籍)

(知的財産権)

(政策提言 (寄与した指針等))

(その他)