

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム 基本スキーム (ACT-M)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：成人T細胞白血病リンパ腫に対する新規テーラーメイド治療

Novel Taylor-made therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma.

研究開発実施期間：2015年10月1日～2019年3月31日

研究開発代表者 氏名：小川 誠司

Seishi Ogawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立大学法人京都大学 大学院医学研究科 腫瘍生物学講座・教授

Professor, Pathology and Tumor Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

II 研究開発の概要

研究開発の目的

成人T細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL) に対する治療成績は、造血幹細胞移植適応例を除くと数十年前と比べてほとんど向上していない。本研究では、我々が世界に先駆けて取得した ATLL の網羅的な遺伝子変異カタログをベースに患者を層別化し、それぞれの ATLL 患者群に対する最適な治療薬を開発することによって、ATLL に対する新規テーラーメイド治療戦略基盤を確立することを目指した。具体的には、①ATLL に特徴的な遺伝子変異の集積経路を標的とする新規低分子化合物の創生、②ATLL 病態を再現するマウスモデルを用いた当該化合物による治療効果の検証、③遺伝子変異カタログを用いた ATLL 患者の層別化・治療選択への応用の検討を実施してきた。

研究開発の成果

本研究では、上記の目的を達成するために、ATLL で最も変異が集積する経路である T 細胞受容体経路で中心的な役割を果たす CARD11-MALT1-BCL10 複合体を標的とする化合物の創生を行った。具体的には、MALT1 阻害化合物のリード化合物の取得・最適化、in vitro 及び vivo による薬効評価を含めた多角的な化合物プロファイリングを行い、今後の臨床試験に適した化合物の選定を完了させた。選定した非臨床候補化合物については、非臨床試験を順次実施し、第 I 相臨床試験に向けての準備を進めている。同時に、ATLL の病態を再現可能な PDX モデルや遺伝子改変マウスモデルの作成、及びこれらマウスモデルにおける薬効薬理試験の実施を行った。さらに、これらの薬効薬理試験を実施した ATLL モデルの分子プロファイリングを実施に加え、遺伝型が明確化された複数の ATLL 培養細胞を用いた in vitro での薬効評価試験、作用機序解析を実施した。これらの解析結果を統合解析し、薬剤の有効性と相関する患者層別化バイオマーカーを同定し、臨床試験に適応可能な本バイオマーカー検出系の

構築にも着手するに至った。バイオマーカーの検出系の完了にはもう少し時間を必要とするが、様々な手法を検討することで、適切な方法の選択を試みている段階である。ATLL に対する新規治療薬として MALT1 阻害剤の創生、ATLL に対する有効性確認、奏効すると期待される患者層別化バイオマーカーの同定、をいずれも完了させたことから、今後の臨床試験における、成人T細胞白血病リンパ腫に対する新規テーラーメイド治療の基盤を確立できたと考える。以上のように、MALT1 阻害化合物の創生が完了し、さらに臨床試験において有効性が期待される患者を層別化可能なバイオマーカーの同定したことにより、ATLL に対する第 I 相臨床試験の実施に向けての基盤を構築することができた。これらの結果を基に臨床試験計画を策定し、今後の臨床試験開始に向けて引き続きの検討を進めていく。

上記の ATLL に対する MALT1 阻害剤の開発に加えて、我々は ATLL に対し、抗 PD-1/PD-L1 阻害剤を適応する上での有用なバイオマーカーの同定も本研究において実施した。ATLL 患者の全ゲノムシーケンスの解析を実施した結果、PD-L1 遺伝子の 3' -UTR の欠損を引き起こす構造異常を同定した。PD-L1 は免疫チェックポイントの一つであり、その阻害剤が様々な悪性腫瘍に著効することが明らかとなっていたため、同異常に注目した。多数例で検索すると、ATLL の 27% に PD-L1 3' -UTR の欠損が認められ、全例で PD-L1 の高発現が生じることが明らかとなった。さらに、様々な細胞株において PD-L1 3' -UTR 異常を導入すると、PD-L1 発現の顕著な上昇および *in vivo* における腫瘍増殖や免疫回避の促進が認められたが、この効果は抗 Pd-11 抗体により阻害された。これらの結果は、免疫回避を介したクローン選択における PD-L1 3' -UTR 異常の重要性のみならず、抗 PD-1/PD-L1 阻害剤の効果予測のための遺伝子マーカーとしての本異常の有用性を示唆している。

(英文)

Among various subtypes of malignant lymphomas, adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is clinically intractable one. As patients with ATLL carry a dismal prognosis with long-term survival rates of 10-30%, a novel therapeutic strategy is required to better manage patients with the malignancy. Recently, we performed comprehensive genetic studies and revealed frequent genetic alterations in T cell receptor signaling and NF- κ B pathway, such as PLCG1, PRKCB and CARD11 mutations, suggesting the biological relevance of this pathway in ATLL (K Kataoka et al, Nat Genet 2015). To exploit a new treatment strategy in ATLL, we focused on a target which is a key regulator of this pathway. Since it functions at downstream of the antigen signaling, it is anticipated that its inhibitors are effective against not only CARD11 mutation but also upstream mutations such as PLCG1 and PRKCB. Eventually, we discovered a novel first-in-class selective small-molecule inhibitor. Moreover, we developed a novel ATLL patient derived xenograft (PDX) model to evaluate the efficacy of the inhibitor. PDX experiments demonstrated robust efficacy of the inhibitor against ATLL *in vivo*. Based on these observations, we are now planning to perform and achieve non-clinical studies toward phase I clinical study of the inhibitor.

III 事後評価総合所見

本課題の研究推進において、参画企業とアカデミアの連携に相乗効果が生まれ、有用性の高い PDX 動物モデルの樹立や、低分子 MALT1 阻害薬創出、前臨床試験遂行、臨床候補化合物選出、患者さんの層別化マーカー確認、2020 年の PhI 試験開始設定などの成果につながり、研究が大きく進行しました。

一方で、もともと ATLL 治療薬開発を目指した研究であるものの、B 細胞リンパ腫への適応も期待されることから、今後は、事業化に向け、臨床候補化合物の作用機序と疾患バイオマーカーに基づく治験戦略が重要であり、ますますの研究推進に期待します。