

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：変異型 IDH を標的とした悪性脳腫瘍・肉腫・胆管がんに対する革新的治療法の開発
2. 研究開発代表者：北林一生（研究開発法人国立がん研究センター 造血器腫瘍研究分野）
3. 研究開発の成果

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・血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫など様々ながんにおいて高頻度に変異が見られる。本研究では変異型 IDH 遺伝子変異を有する患者由来の組織を免疫不全マウスに移植した異種移植片(PDX)のマウスモデルを作製し、これらのマウスモデルに変異型 IDH 阻害剤を投与することにより、変異型 IDH の標的妥当性を検証するとともに、変異型 IDH 阻害剤の薬効の検証を行う。

野生型 IDH1 及び IDH1R132H 変異を有するグリブラストーマの腫瘍組織を NOD-Scid マウス及び NOG マウスの皮下に移植し、患者由来移植(PDX)モデルを作製することに成功した。さらに、IDH1R132H 変異を有するグリブラストーマの皮下移植腫瘍組織を NOD-Scid マウスの脳内に移植し、原発組織移植モデルを作製した。これらのモデルに独自に開発した変異型 IDH1 阻害剤を投与した結果、IDH1R132H 変異を有する腫瘍の増殖が著明に低下、腫瘍内の 2HG レベルがに劇的に低下することが明らかとなった。

IDH1 変異を有する 3 種類の軟骨肉腫細胞株に対して変異型 IDH1 阻害薬（以下 mtIDH1i）を作用させ、細胞増殖抑制効果を調べた。いずれの細胞株も mtIDH1i に対して感受性を示し、特に 2 つの細胞株は 10 $\mu$ M の濃度で強い感受性を示すことが分かった。さらにこれらの細胞株について皮下移植モデル、あるいは脛骨内移植モデルを作成し、それらに対して *in vivo* の薬効評価を行い、皮下移植モデル、脛骨内移植モデルの双方において有意差をもって腫瘍の増殖抑制効果を認めた。

変異型 IDH に対する抗体を開発し、これらの診断法を確立することを目指している。平成 27 年度には、神経膠腫で最も頻度の高い IDH1-R132H（変異型 IDH1/2 の 90%程度）に対する高感度かつ特異的抗体（クローン：HMAb-2）を樹立した。これまで樹立していた HMAb-1 と比較し、10 倍以上の感度であるため、神経膠腫の診断に有用であると考えられる。また、軟骨肉腫で頻度の高い IDH2-R172S に対する特異的抗体（クローン：SMab-2）を樹立した。さら、以前我々が樹立した MsMAb-2 抗体が、免疫組織染色に有用であるかを検討した。複数の肝内胆管がんに対する免疫組織染色により、IDH-R132L の症例に対し全例陽性となった。肝内胆管がんの免疫組織染色に有用な、IDH-R132L に対する特異的抗体の報告（現在、論文投稿中）は世界で初めてである。一方、IDH1-R132C に対する特異的抗体の作製を実施中であるが、複数の抗原、複数のスクリーニング法を試みているにも関わらず、まだ特異的抗体の樹立に至っていない。IDH1-R132C に対する特異的抗体については、平成 28 年度も引き続き実施する。

4. その他