

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： TERT を標的とした新規阻害剤の悪性脳腫瘍に対する臨床応用を目指した研究
2. 研究開発代表者：市村 幸一（国立研究開発法人国立がん研究センター研究所脳腫瘍連携研究分野）
3. 研究開発の成果

膠芽腫は悪性脳腫瘍の中でも最も頻度が高く、予後は極めて不良である。放射線や既存の化学療法剤による治療にも抵抗を示し、新規治療法の開発が最も望まれているがんである。我々は膠芽腫においては TERT 遺伝子のプロモーター領域に変異が極めて高頻度に見られ、TERT 発現亢進をもたらしていることを発見した。本研究はこの現象に着目して、TERT を標的とした新規阻害剤の膠芽腫に対する抗腫瘍効果とマウス脳腫瘍モデルにおける薬物動態を非臨床試験により示し、本阻害剤を用いた膠芽腫に対する医師主導治験に導くことを目標とする。

平成 27 年度は、本阻害剤の膠芽腫に対する抗腫瘍効果の検討を行った。まず培養膠芽腫細胞株に対して阻害剤を投与し、50%阻害濃度を測定して薬剤感受性を調べた。その結果 TERT プロモーター変異を持つグリオーマ細胞株は、TERT 野生型細胞に比べて本阻害剤に対する感受性が極めて高いことが示された。また膠芽腫細胞をヌードマウスの脳内に移植した脳腫瘍モデルに対し本阻害剤を投与したところ、阻害剤投与群ではコントロール群に対し有意に生存期間の延長が見られた。さらにルシフェラーゼベクターを導入した膠芽腫細胞を脳内に移植した担脳腫瘍マウスに対し、本阻害剤を腹腔投与しマウス脳腫瘍の増殖を IVIS システムによりモニターしたところ、阻害剤投与群では脳腫瘍の縮小を認め、本阻害剤にマウス脳腫瘍モデルに対する *in vivo* の抗腫瘍効果があることが示された。担脳腫瘍マウス作成に用いた膠芽腫細胞株の解析を行ったところ阻害剤に感受性を示す膠芽腫細胞で TERT 発現、TERT-RdRP 活性が認められ、TERT が本阻害剤感受性規定因子であること、および TERT 発現量が TERT-RdRP 活性と相関することを確認した。またパイロシークエンスを用いた TERT 変異アッセイ法を開発し、グリオーマの手術検体に対して TERT 変異の解析を行った。

本阻害剤の脳腫瘍に対する薬物動態を検討するために、液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析法（LC-MS/MS）によるマウス血漿中濃度測定手法の構築、試料調整法、HPLC 条件（カラム・移動相）、及び内標準物質（IS）の検討を行った。またマトリックス支援レーザー脱離イオン化（MALDI）質量分析イメージングによる薬剤組織内分布の解析を試みた。さらにマウス脳組織及びマウス担脳腫瘍モデル切片を用いて、使用マトリックスの再検証、Adduct の選択、レーザーパワー、Scan range、使用 Lock mass、及び測定メソッドの検討を行い、本解析に向けた測定プロトコールの最適化を行った。

医師主導治験導出への準備としては、本阻害剤の再発膠芽腫に対する適応を目指した第Ⅱ相臨床試験の開始に向けてプロトコールコンセプトを作成し、国立がん研究センター研究支援センターより支援を得ることで合意した。医薬品医療機器総合機構(PMDA)に対しては、医師主導治験の施行について事前面談に続き薬事戦略相談を行った。現在は早期の臨床試験開始に向けてフルプロトコールの最終化を行っている。