

## 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 (ACT-M)

### 平成 27 年度成果報告書 (公開)

課題リーダー (所属機関・氏名)	京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学 小川 誠司
参加機関	京都大学・宮崎大学・武田薬品工業
研究開発課題	成人 T 細胞白血病リンパ腫 に対する新規テラーメイド治療

#### 1. 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) ATLL に対する治療成績は、ATLL が疾患として認知された 40 年前と変わらず向上していない。このことから我々は、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、層別化されたそれぞれの 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 に対する新規テラーメイド治療戦略基盤を確立することを目標とする。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 ATL 患者の層別化・治療選択への応用の検討を実施する。これらを統合的に解析し、遺伝子変異カタログの pathway 解析から見出された変異集積シグナル経路と、武田薬品の化合物群、および既存薬の応答性の関係を明確にする。これによって、我々が見出した遺伝子変異を新規バイオマーカーとする患者層別化、そして層別化された患者に対して著効する適切な新規低分子化合物、および既存薬の選択を可能とする、ATLL に対する新規テラーメイド治療戦略を確立する。

#### 2. 研究開発の概要

##### (1) ATLL 遺伝子変異カタログをシーズとした、武田臨床開発候補化合物の創出

ATLL 培養細胞を用いた *in vitro* および新規に樹立する ATLL 病態モデルマウスやヒト ATLL モデルを用いた *in vivo* の薬効評価を実施する。これらの統合的解析により臨床開発候補化合物の適応 ATLL 患者層の同定、および化合物を適応する患者層別化バイオマーカーの同定を試みる。

##### (2) 新規ドライバー遺伝子変異候補群、およびこれらの変異集積経路を標的とした武田薬品独自の臨床開発候補化合物の創生

前臨床シード化合物、もしくは新規に取得するリード化合物の最適化により、臨床試験に適した化合物を選定、取得する。

##### (3) ATLL 遺伝子変異カタログを用いた患者の層別化・最適な治療標的の抽出

PDX モデル樹立に用いる患者検体について次世代シーケンサーを用いて遺伝子解析を行う。この結果、ATLL 遺伝子変異カタログの拡充および PDX モデルにおける薬剤抵抗性と関連する遺伝子異常の同定を目指す。同時に ATLL 患者を層別化可能な遺伝子異常を探索する。また、他の T 細胞リンパ腫において ATLL と同様の変異が認められるかを明らかにする。

### 3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

#### （1）ATLL 遺伝子変異カタログを用いた患者の層別化・最適な治療標的の抽出および ATLL 病態モデルマウスの樹立 【京都大学】

次世代シーケンス解析により遺伝子異常を明らかにした患者検体を用いた PDX モデルを作成するために、ATLL 患者検体の遺伝子異常の解析を行った（15 例）。同時に新規の遺伝子異常の検索を行い、治療標的となり得る新たなゲノム異常を同定した。また、ATLL における患者の層別化に必要な遺伝子解析および患者情報収集を行った。同時に、ATLL の病態を *in vivo* で遺伝学的に再現するために PKC $\beta$  D427N のトランスジェニックマウスの樹立を試みた。

#### （2）他の T 細胞リンパ腫における患者の層別化・治療選択の最適化の検討 【京都大学】

同定済みの ATLL 遺伝子変異カタログを用いて他の T 細胞リンパ腫において同様の変異が認められるか標的シーケンスにより検索するために他の T 細胞リンパ腫（Peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified や Angioimmunoblastic T-cell lymphoma など）の検体収集（55 例）を行った。

#### （3）ATLL モデルマウスの開発と検証 【宮崎大学】

武田薬品工業が 所有する臨床開発シーズ化合物の薬効を *in vivo* で評価するための、ATLL 病態モデルマウスを樹立した（15 例）。宮崎大学で ATLL 臨床検体を収集し、超免疫不全マウス NOG マウスに移植して、ヒト ATLL モデルの樹立を行った。さらに、ATLL の病態をマウスモデルで遺伝学的に再現するために、ATLL の原因と想定される HTLV-1 レトロウイルス由来タンパク質 HBZ のトランスジェニックマウスを樹立した。

#### （4）武田臨床開発候補化合物の *in vitro* 薬効評価、及び、化合物適応患者を予測するバイオマーカーの同定 【武田薬品工業】

ATLL 遺伝子変異カタログから、ATLL に対する有効な治療標的と想定される分子群を選択した。これらの分子群に対する阻害化合物のスクリーニングを実施することにより、合成最適化候補となる化合物を取得し、さらに合成最適化を実施した。これらの化合物を用いて *in vitro* 細胞系での薬効評価を実施し、化合物適応感受予測マーカー候補の同定に成功した。また今後の化合物評価、及び化合物適応感受予測マーカーの同定に用いるモデルの確立を目的として、超免疫不全マウス NOG に患者検体を直接移植した新規ヒト ATLL モデルを樹立した。