

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)	国立がん研究センター・北林一生
参加機関	東京大学・渡邊俊樹 第一三共株式会社・荒木一司
研究開発課題	ヒストンメチル化酵素 EZH1/2 の二重阻害による革新的がん根治療法の開発

1. 研究開発の目的

本研究開発では、がん幹細胞の維持に必要なヒストンメチル化酵素 EZH1 及び EZH2 の二重阻害剤を用いた革新的ながん根治療法を開発し、これにより難治がん患者の生存率を格段に改善させることを目標とする。

2. 研究開発の概要

急性骨髄性白血病 (AML) や成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) などの難治がんでは再発が頻繁に見られ、再発の有無ががん患者の生死を左右する。がんの再発は、がんを再生する能力を有し、治療抵抗性のがん幹細胞が治療後に残存するためであると考えられている。がん幹細胞の維持にはヒストンメチル化酵素 EZH1 と EZH2 が必要で、EZH1 遺伝子及び EZH2 遺伝子の二重欠損により白血病が治癒することを AML モデルにより明らかにした。また、ATL の進展には EZH1 と EZH2 の活性化が重要であることを明らかにした。さらに、EZH1 及び EZH2 の両方を強力かつ特異的に阻害する化合物を開発し、この阻害剤が ATL や AML の腫瘍細胞の増殖を強く抑制することを明らかにした。本研究では、これらの知見を基盤とした EZH1/2 二重阻害剤による再発のない革新的ながん治療法を開発し、がん患者の生存率を格段に改善させることを目指す。

3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

(1) EZH1/2 二重阻害剤を用いた AML・多発性骨髄腫に対する新たな治療法の開発【国立がん研究センター】

急性骨髄性白血病 (AML)・多発性骨髄腫 (MM) などの難治性造血器腫瘍に対する革新的な治療法を確立するため、新規に開発した EZH1/2 二重阻害剤の薬理効果を疾患モデルや患者由来組織を用いて検討した。7 種類の融合遺伝子を導入した AML マウスモデルを作製し、EZH1/2 二重阻害剤の薬理効果を検討し、6 種類の融合遺伝子を導入した AML に対して治療効果があることを確認した。また、AML 患者由来細胞の増殖を抑制することを明らかにした。

(2) EZH1/2 二重阻害剤を用いた ATL の新たな治療法の開発【東京大学】

EZH1/2 二重阻害剤は成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) 細胞株の増殖を数 nM 程度で抑制し、患者由来の腫瘍細胞の生存能も著しく低下させることがわかった。一方正常 T 細胞に対してはほとんど影響せず、ATL に特異性が高いことも確認した。同様のデータは EZH1/2 のノックダウンによっても確認し、

ATL 細胞に対して EZH1/2 を同時に阻害する必要性を明らかにした。また ATL の Xenograft モデルを用いて EZH1/2 二重阻害剤が ATL 細胞の生着及び腫瘍性増殖に対して極めて有効であることも明らかにした。複数の HTLV-1 キャリア患者由来細胞を用いて EZH1/2 二重阻害剤の有効性評価を実施した。EZH1/2 二重阻害剤は感染細胞を特異的に死滅させることで、感染細胞集団の割合を減少させることがわかった。

（3）治験薬の製造および臨床試験の計画・管理【第一三共株式会社】

非ホジキンリンパ腫および急性骨髄性白血病の新たな治療法を確立するため、自社にて見出した EZH1/2 二重阻害剤の安全性と有効性を、臨床試験を通じて科学的に検証することを最終的な目的とした。そのためにまず、当該 EZH1/2 二重阻害剤の大量合成法と患者が容易に服用可能な製剤処方を構築することを計画した。また臨床試験においては、治験薬の品質と得られる臨床データの品質の 2 点を担保するために CMC とデータサイエンスの両面から管理基準を設定し、品質維持体制を構築した上で臨床試験を遂行することを計画した。原薬の製造検討、臨床試験計画、臨床試験管理/遂行の各項目について、原薬の製法確立が極めて順調に進んだことを基点に当初の計画を部分的に前倒して実施し、2016 年 1 月に PMDA に初回治験計画届を提出、3 月より国立がん研究センター中央病院をはじめとする医療機関において、世界に先駆け FIH 試験を開始した。