

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) mutant IDH-targeted therapy for glioma, sarcoma and cholangiocarcinoma

研究開発担当者 (日本語) 研究所 造血器腫瘍研究分野 分野長 北林一生
所属 役職 氏名： (英語) Issay Kitabayashi, Division of Hemetological Malignancy, Research Institute

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

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。IDH1 遺伝子変異を有する脳腫瘍・軟骨肉腫原発組織を脳内 (脳腫瘍) 及び骨髄内 (軟骨肉腫) に移植し、の異種移植片(PDX)同所移植モデルを作製した。これらに変異型 IDH1 阻害剤を投与すると、腫瘍内及び血漿中の 2HG の量が低下し、いずれも腫瘍の増殖が抑制されることが明らかとなった。これらの結果を基盤として、脳腫瘍に対する IDH1 阻害剤の第 1 相試験を 2017 年 1 月より開始した。

本研究室で作製した変異型 IDH1/2 に対する抗体 MsMab-2 は IDH1-R132L の変異型の切片に対し、特異的に反応性を示した。これまで、IDH1-R132H に対するクローン H Mab-1, クローン H Mab-2、IDH1-R132S に対するクローン S Mab-1、複数の変異型に対するクローン MsMab-1 が免疫組織染色に有用であることがわかっていたが、さらに MsMab-2 が IDH1-R132L に対し有用であることがわかった。これらの組み合わせにより、より正確に IDH の変異型を免疫組織染色で見分けることが可能になった。

Mutations in isocitrate dehydrogenase (IDH) 1 and 2 are frequently observed in acute myeloid leukemia (AML), glioma, and many other cancers. To test the effect of the mutant IDH1 inhibitor on glioblastoma, we have established a patient-derived xenograft (PDX) model of glioblastoma and chondrosarcoma carrying IDH1 mutation, and tested the effect of the mutant IDH1 inhibitor on this model. The inhibitor reduced 2HG levels in tumors as well as in plasma. The inhibitor prevented the growth of the tumors with IDH1 mutation. Based on the results we have initiated Phase 1 clinical trial for glioma patients with IDH1 mutation.

Immunohistochemical analysis using specific antibodies is a useful and convenient method to detect proteins altered by somatic mutations. We previously generated the rat monoclonal antibody MsMab-2, which recognizes isocitrate dehydrogenase (IDH)1 R132L and IDH2 R172M. In the present study, we used an immunohistochemical method to examine MsMab-2 immunoreactivity in 95 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma, including five IDH1 R132L and one IDH2 R172M mutant cases confirmed by direct sequencing. All IDH1 R132L cases showed positive staining for MsMab-2, while other IDH1/2 mutant and IDH1/2 wild-type cases were negative. Tumor cells of the immunopositive cases invariably showed strong reactivity using whole-section slides. We consider immunohistochemical analysis using MsMab-2 to be a useful means of detecting IDH1 R132L.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 8 件)

1. Shima Y, Yumoto M, Katsumoto T, Kitabayashi I. MLL is essential for NUP98-HOXA9-induced leukemia. *Leukemia*. 2017 doi: 10.1038/leu.2017.62. [Epub ahead of print].
2. Asano Y, Kawase T, Okabe A, Tsutsumi S, Ichikawa H, Tatebe S, Kitabayashi I, Tashiro F, Namiki H, Kondo T, Semba K, Aburatani H, Taya Y, Nakagama H, Ohki R. IER5 generates a novel hypo-phosphorylated active form of HSF1 and contributes to tumorigenesis. *Sci Rep*. 2016 Jan 12;6:19174.
3. Tabu K, Muramatsu N, Mangani C, Wu M, Zhang R, Kimura T, Terashima K, Bizen N, Kimura R, Wang W, Murota Y, Kokubu Y, Nobuhisa I, Kagawa T, Kitabayashi I, Bradley M, Taga T. A Synthetic Polymer Scaffold Reveals the Self-Maintenance Strategies of Rat Glioma Stem Cells by Organization of the Advantageous Niche. *Stem Cells*. 2016 May;34(5):1151-62.
4. Takamatsu-Ichihara E, Kitabayashi I. The roles of Polycomb group proteins in hematopoietic stem cells and hematological malignancies. *Int J Hematol.*, 2016, 103:634-42.
5. Ohka F, Yamamichi A, Kurimoto M, Motomura K, Tanahashi K, Suzuki H, Aoki K, Deguchi S, Chalise L, Hirano M, Kato A, Nishimura Y, Hara M, Kato Y, Wakabayashi T, Natsume A. A Novel All-in-one Intraoperative Genotyping System for IDH1-mutant Glioma. *Brain Tumor Pathol.*, 2017, doi: 10.1007/s10014-017-0281-0

6. Yamamichi A, Kasama T, Ohka F, Suzuki H, Kato A, Motomura K, Hirano M, Ranjit M, Chalise L, Kurimoto K, Kondo G, Aoki K, Kaji N, Tokeshi M, Matsubara T, Senga T, Kaneko MK, Suzuki H, Wakabayashi T, Baba Y, Kato Y, Natsume A. An immuno-wall microdevice exhibits rapid and sensitive detection of IDH1-R132H mutation specific to grade II and III gliomas. *Sci Technol Adv Mater.*, 2016, 17; 618-625
7. Takano S, Ishikawa E, Sakamoto N, Matsuda M, Akutsu H, Noguchi M, Kato Y, Yamamoto T, Matsumura A. Immunohistochemistry on IDH 1/2, ATRX, p53 and Ki-67 substitute molecular genetic testing and predict patient prognosis in grade III adult diffuse gliomas. *Brain Tumor Pathol.*, 2016, 33(2), 107-116
8. Kitago Y, Kaneko MK, Ogasawara S, Kato Y, Takagia J. Structural basis for multi-specific peptide recognition by the anti-IDH1/2 monoclonal antibody, MsMab-1. *Biochem Biophys Res Commun.*, 2016, 478(3):1274-1279.
9. Hayashi A, Misumi K, Shibahara J, Kokudo N, Kato Y, Fukayama M. Immunohistochemistry Using Monoclonal Antibody MsMab-2 Is Useful to Detect IDH1 R132L in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Pathol Int.* 2016, 66(10); 578–582

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Novel IDH1 inhibitor prevents growth glioblastoma with IDH1 mutation in orthotopic and subcutaneous xenograft models, 口頭, Yukino Machida, Yoko Ogawara, Masayuki Yamaguchi, Kazutsune Yamagata, Yukiko Aikawa, Makoto Nakagawa, Hironori Matsunaga, Takahiko Seki, Oltea Sampetean, Hideyuki Saya, Koichi Ichimura, Kazushi Araki, Issay Kitabayashi, 日本癌学会, 2016/10/6, 国内
2. 変異型 IDH1 を標的としたがん治療法, 口頭, 町田雪乃、小川原陽子、山口雅之、山形和恒、相川祐規子、中川亮、松永大典、関剛彦、サンペトラ・オルテア、佐谷秀行、市村幸一、荒木一司、北林一生, がん代謝研究会, 2016/6/7, 国内
3. The mutant IDH1 inhibitor prevents growth of glioblastoma with IDH1 mutation in patient-derived xenograft (PDX) model, ポスター, Yukino Machida, Yoko Ogawara, Koichi Ichimura, Hironori Matsunaga, Takahiko Seki, Kazushi Araki, Issay Kitabayashi, AACR, 2016/4/17, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がん特異的代謝を標的とした治療法の開発, 北林一生, AMED 成果発表会, , 2017/3/03, 国内

(4) 特許出願