

平成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) 慢性骨髄性白血病に対する根治薬の臨床開発研究
(英語) Clinical development study of the complete remission drug for chronic myelogenous leukemia

研究開発担当者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科 教授 宮田 敏男
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine
Professor Toshio Miyata

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 薬事・非臨床試験、プログラムの総合的推進の補佐
開発課題名： (英語) Regulatory science / non-clinical studies. Assist in the program promotion

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科 准教授 段 孝
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine
Associate Professor Takashi Dan

分担研究 (日本語) 臨床試験 (医師主導治験)
開発課題名： (英語) Clinical trials (investigator-initiated trials)

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科 教授 張替 秀郎
東北大学大学院医学系研究科 講師 大西 康
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine
Professor Hideo Harigae
Tohoku University Graduate School of Medicine
Lecturer Yasushi Onishi

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究開発は、PAI-1 阻害薬 TM5614 による慢性骨髄性白血病（CML）の根治法開発を最終目標として、本研究で臨床第Ⅱ相試験（POC 取得）までを完成させることである。

CML 治療は、イマチニブ（IM）などのチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）治療が主体である。TKI は CML 細胞に作用するが、骨髄ニッチに潜伏する静止期の CML 幹細胞には作用しないので投与中止により再発する。そこで TKI は生涯服用が必要で、副作用や医療経済的な負担に繋がっている。

申請者らは、プラスミノゲン活性化抑制因子-1(PAI-1)が造血系に関与し、PAI-1 阻害薬が造血幹細胞を骨髄ニッチから離脱させ、細胞分化を促進させる発見をきっかけに、CML 幹細胞をニッチから離脱させ、分化した CML 細胞を TKI で殺す「CML 根治法」の発想を得た。CML モデルマウスを用いて、PAI-1 阻害薬 TM5614 と IM の併用により生存率が著しく増加する知見を得た。特筆すべきは、ヒト CML 幹細胞においても顕著に PAI-1 発現が亢進していることがわかった。これは少ない PAI-1 阻害剤の投与によって、CML 幹細胞を活動期に導いて TKI を作用させ、CML 幹細胞を枯渇できることを示唆する。

PAI-1 阻害薬の薬効は CML 幹細胞を殺傷しない点で、CML 幹細胞に対する他のアプローチと異なり、正常細胞や正常幹細胞に対する安全性は高いと考えられる。TM5614 は経口投与可能であり、非臨床安全性で問題がない。平成 27 年度に臨床第Ⅰ相医師主導治験に向けて、PMDA 薬事戦略相談（対面助言）を実施した。平成 28 年度は、臨床第Ⅰ相単回試験を終了し、さらに反復投与に向けての PMDA 相談を実施し、臨床第Ⅰ相反復試験までを完了した。その結果、1 日 1 回 120 mg 反復投与の安全性と良好な薬物動態が確認された。そこで、平成 29 年度は、PMDA 相談を実施したのち、TKI との併用による臨床 POC の取得を目的とした第Ⅱ相試験を実施する計画である。

This project is undertaken to obtain the proof-of-concept (POC) by investigator-driven clinical trials for an innovative therapy to eradicate chronic myelogenous leukemia (CML), a hematological cancer, with a novel PAI-1 inhibitor TM5614 we developed.

Recently, the presence of cancer stem cells has been clarified. They are the continuous source of cancer cells. Normal hematopoietic stem cells are transformed by a genetic mutation into CML stem cells. CML cells can be killed by tyrosine kinase inhibitors (TKIs), such as imatinib. By contrast, CML stem cells are resistant to TKIs because they are protected within the niche. Thus, repeated TKIs therapy is currently needed, which is a big burden on medical expenses. Our therapeutic concept is to eradicate CML cells by targeting PAI-1 in CML stem cells.

Based upon our previous findings that PAI-1 is involved in the hematopoietic regeneration and that TM5614 releases hematopoietic stem cells from the bone marrow niche to promote cell differentiation, we got a novel therapeutic concept to release CML stem cells by TM5614 from the niche and, together with TKIs, eradicate CML. Preclinical studies show that PAI-1 expressions are extremely higher in CML stem cells than CML cells. In the CML mouse model, TM5614, together with TKIs, achieved the cancer remission. TM5614 is safe as it does not kill CML stem cells as well as normal cells. TM5614 is orally available and has no adverse events in the preclinical safety tests performed under the GLP regulation. In FY2015, we had PMDA strategic consultation (face-to-face advice) to initiate clinical Phase I clinical trial (investigator-driven study). In FY2016, after a Phase I single-dose study, we had PMDA consultation again for a repeated-dose study. As the result of these phase 1 studies, the safety of repeated-dose of 120 mg once a day and good pharmacokinetics were confirmed. In FY2017, after PMDA consultation in June, we are to conduct a Phase II study to obtain POC in patients with CML with the combination of TM5614 and TKIs.

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 7件)

1. Souma T, Nezu M, Nakano D, Yamazaki S, Hirano I, Sekine H, Dan T, Takeda K, Fong GH, Nishiyama A, Ito S, Miyata T, Yamamoto M, Suzuki N. Erythropoietin Synthesis in Renal Myofibroblasts Is Restored by Activation of Hypoxia Signaling. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 428-438.
2. Maessen DE, Brouwers O, Gaens KH, Wouters K, Cleutjens JP, Janssen BJ, Miyata T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Delayed intervention with Pyridoxamine improves metabolic function and prevents adipose tissue inflammation and insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice. *Diabetes* 2016; 65: 956-966.
3. Piao L, Jung I, Huh JY, Miyata T, Ha H. A novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, TM5441, protects against high-fat diet-induced obesity and adipocyte injury in mice. *British J Pharmacology* 2016; 173:2622-2632.
4. Jeong BY, Uddin MJ, Park JH, Lee JH, Lee HB, Miyata T, Ha H. Novel Plasminogen Activator Inhibitor-1 Inhibitors Prevent Diabetic Kidney Injury in a Mouse Model. *PLoS One* 2016; 11: e0157012.
5. Liu RM, Eldridge S, Watanabe N, Deshane J, Kuo HC, Jiang C, Wang Y, Liu G, Schwiebert L, Miyata T, Thannickal VJ. Therapeutic potential of an orally effective small molecule inhibitor of plasminogen activator inhibitor for asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 15: 328-336.
6. Placencio VR, Ichimura A, Miyata T, DeClerck YA. Small Molecule Inhibitors of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Elicit Anti-Tumorigenic and Anti-Angiogenic Activity. *PLoS One* 2015; 10: e0133786.
7. Ghosh AK, Rai R, Park KE, Eren M, Miyata T, Wilsbacher LD, Vaughan DE. A small molecule inhibitor of PAI-1 protects against Doxorubicin-induced cellular senescence: molecular basis. *Oncotarget Epub ahead of print*.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

【国際講演】

特別講演のみ記載

1. Miyata T. Inhibition of PAI-1 regulates cellular regeneration and senescence. The 2016 Gordon Conference on Plasminogen Activation and Extracellular Proteolysis in Ventura (USA). 2016 February 14-19. 国外.
2. Miyata T. Development of a novel, radical treatment for chronic myelogenous leukemia (CML) PAI-1 inhibitor, TM5614. Falling Walls Venture 2016 in Sendai (Japan). 2016 September 21. 国内.
3. Miyata T. Discovery and development of PAI-1 inhibitors: Potential clinical implications. 2016 International Conference on Diabetes and Metabolism in Seoul (Korea). 2016 October 13-15. 国外.

【国内講演】

特別講演のみ記載

1. 宮田敏男. アカデミアからの医薬品開発. 東大病院先端医療シーズ開発フォーラム 2016～アカデミアからの挑戦～ 2016.2.2 東京, 国内.

2. 宮田敏男. PAI- I 阻害薬の開発. 理研シンポジウム第3回創薬ワークショップ～アカデミア発創薬の到達点と課題～ 2016.3.3 横浜, 国内.
3. 宮田敏男. オールジャパンでのバイオ医薬品開発. 日本学術会議ワークショップ～生命科学研究の総合的推進：日本医療研究開発機構（AMED）に期待する 2016.7.26 東京, 国内.
4. 宮田敏男. PAI-1 阻害薬の開発. 日本情報計算化学生物（CBI）学会 2016 年大会 2016.10.25-27 東京, 国内.
5. 宮田敏男. アカデミア発創薬：現状と意義 慶應大学医学部橋渡し研究（TR）セミナー 2016.10.31 東京, 国内.
6. 宮田敏男. PAI-1 分子研究の新たな展開～ガン幹細胞、老化～. 第 121 回日本眼科学会総会 2017.4.7 東京, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
無し

(4) 特許出願
無し