

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) 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  
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer  
ACceleration Transformative research for Medical innovation

研究開発課題名：(日本語) 成人T細胞白血病リンパ腫に対する新規テーラーメイド治療  
(英語) Novel Taylor-made therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma.

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科腫瘍生物学 教授 小川 誠司  
所属 役職 氏名：(英語) Professor in Department of Pathology and Tumor Biology,  
Graduate School of Medicine, Kyoto University. Seishi Ogawa

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) 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  
開発課題名：抽出および ATLL 病態モデルマウスの樹立  
(英語) Optimization of patient stratification based on the catalogue of somatic mutations in ATLL

分担研究 (日本語) 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  
開発課題名：(英語) Genetic analysis of other peripheral T-cell lymphomas based on the catalogue of somatic mutations in ATLL

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科腫瘍生物学 特定助教 片岡圭亮  
所属 役職 氏名：(英語) Project Assistant Professor in Department of Pathology and Tumor Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University. Keisuke Kataoka

分担研究 (日本語) ATLL モデルマウスの開発と検証  
開発課題名：(英語) Development and verification of ATLL mouse models

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人宮崎大学 医学部内科学講座 消化器血液学分野 教授  
下田和哉

所属 役職 氏名: (英語) Professor in Department of Gastroenterology and Hematology, Faculty  
of Medicine, University of Miyazaki. Kazuya Shimoda

分担研究 (日本語) ヒト ATLL 臨床検体移植 PDX モデルマウスの確立  
開発課題名: (英語) Establishment of human ATLL derived xenograft models

分担研究 (日本語) 新規ドライバー遺伝子変異候補群、及びこれらの変異集積経路を  
開発課題名: 標的とした独自の臨床開発候補化合物の創生  
(英語) Development of clinical trial candidate compounds targeting novel  
ATLL-driver factors and pathways

分担研究 (日本語) 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  
開発課題名: (英語) Evaluation of clinical trial candidate compounds in *in vitro* and  
identification of biomarkers for patient selection

研究開発分担者 (日本語) 武田薬品工業株式会社 主任研究員 森下大輔  
所属 役職 氏名: (英語) Principal scientist, drug development unit-oncology,  
TAKEDA pharmaceutical company. Daisuke Morishita

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### (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 (30 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。同時に、ATLL の病態を *in vivo* で遺伝学的に再現するために PKC8 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 (約 100 例) を行い、その一部について標的シーケンスを実施した。

### (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。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、PDX モデルを作成した (2-3 例)。ATLL 病態を遺伝学的に再現したモデルとして、HTLV-1 レトロウイルス

遺伝子 *HBZ* のトランスジェニックマウス、および *HBZ/TET2* 2重異常マウスを樹立した。また京都大学と共同で、*PKCβ* D427N トランスジェニックマウスの樹立を試みた。

**(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。

**(1) Optimization of patient stratification based on the catalogue of somatic mutations in ATLL【Kyoto University】**

To develop patient-derived xenotransplant (PDX) models of ATLL with known genetic abnormalities, we performed next-generation sequencing analysis of ATLL sample (30 cases). Through these analysis, we found novel targetable genetic alterations, such as PD-L1 3'-UTR disruption. In addition, we aimed at developing *PKCβ* D427N transgenic mic to recapitulate the ATLL pathogenesis *in vivo*.

**(2) Genetic analysis of other peripheral T-cell lymphomas based on the catalogue of somatic mutations in ATLL【Kyoto University】**

To investigate the genetic abnormalities of other peripheral T-cell lymphoma, such as peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma, based on the catalogue of somatic mutations in ATLL, we collected samples with these diseases (> 100 samples) and performed targeted-capture sequencing.

**(3) Development and verification of ATLL mouse models【Miyazaki University】**

To evaluate the *in vivo* efficacy of seed compounds owned by Takeda Pharmaceutical Company Limited, we developed ATLL mouse models. We collected clinical samples from ATLL patients, transplanted them into NOG mice, and developed PDX models (23 models in this year). To genetically recapitulate the pathology of ATLL, we developed *HBZ*-transgenic mice and *HBZ/TET2* compound mice, and we aimed at developing *PKCβ* D427N-transgenic mice.

**(4) Evaluation of clinical trial candidate compounds in *in vitro* and identification of biomarkers for patient selection【TAKEDA pharmaceutical company】**

In an effort to discover novel inhibitors against ATLL, we selected molecular target candidates based on the catalogue of somatic mutations in ATLL. Moreover, in order to identify small molecule inhibitors targeting these molecular targets, we performed high throughput assay and chemical optimization of hit compounds. In addition, the patient selection marker candidates of our novel

inhibitor have been identified by *in vitro* assay. We also developed ATLL patients derived xenograft mice models for further translational research.

### 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2件）

1. Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A, Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S and Ogawa S. Aberrant PD-L1 expression via 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*. 2016; 534(7607):402-6
2. Sekine M, Kubuki Y, Kameda T, Takeuchi M, Toyama T, Kawano N, Maeda K, Sato S, Ishizaki J, Kawano H, Kamiunten A, Akizuki K, Tahira Y, Shimoda H, Shide K, Hidaka T, Kitanaka A, Yamashita K, Matsuoka H, Shimoda K. Effects of mogamulizumab in adult T-cell leukemia/lymphoma in clinical practice. *Eur J Haematol*. 2017 May;98(5):501-507.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 2016 ASH Meeting on Lymphoma Biology (#2), Oral  
Colorado Springs、2016年6月19日、国外  
Novel genetic mechanism of immune evasion involving PD-L1 in aggressive lymphomas.  
Keisuke Kataoka, Yuichi Shiraishi, Yohei Takeda, Seiji Sakata, Misako Matsumoto, Yasunobu Nagata, Akira Kitanaka, Hiroko Tanaka, Kenichi Chiba, Yosaku Watatani, Tetsuichi Yoshizato, Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Hidehiro Itonaga, Yoshitaka Imaizumi, Kotaro Shide, Akifumi Takaori-Kondo, Yasushi Miyazaki, Tatsuhiro Shibata, Yoshiki Akatsuka, Kazuya Shimoda, Kengo Takeuchi, Tsukasa Seya, Satoru Miyano and Seishi Ogawa.
2. 21st Congress of the European Hematology Association (P676), Poster  
Copenhagen、2016年6月11日、国外  
PROGNOSTIC IMPACT OF INTEGRATED GENOMIC PROFILING IN ADULT T-CELL LEUKEMIA/LYMPHOMA.  
Keisuke Kataoka , Yasunobu Nagata , Akira Kitanaka , Jun-ichirou Yasunaga , Masako Iwanaga , Yuichi Shiraishi , Kenichi Chiba , Aiko Sato-Otsubo , Masashi Sanada , Hiroko Tanaka , Hiromichi Suzuki , Yusuke Sato , Yusuke Shiozawa , Tetsuichi Yoshizato , Kenichi Yoshida , Kisato Nosaka , Masakatsu Hishizawa , Hidehiro Itonaga , Yoshitaka Imaizumi , Wataru Munakata , Kotaro Shide , Yoko Kubuki , Tomonori Hidaka , Takuro Kameda , Tsuyoshi Nakamaki , Ken Ishiyama , Shuichi Miyawaki , Kensei Tobinai , Yasushi Miyazaki ,

Akifumi Takaori-Kondo , Tatsuhiko Shibata , Satoru Miyano , Masao Matsuoka , Kazuya Shimoda , Toshiki Watanabe , Seishi Ogawa

3. 第 26 回日本サイトメトリー学会学術集会 シンポジウム 3 (S3-2)  
福岡、2016 年 7 月 24 日、国内  
次世代シーケンスによる成人 T 細胞白血病リンパ腫の網羅的遺伝子解析  
片岡圭亮、小川誠司第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会 口演 (O-23)  
鹿児島、2016 年 8 月 27 日、国内  
ATL における網羅的遺伝子プロファイルが予後に与える影響の解析  
越智陽太郎、片岡圭亮、永田安伸、北中明、安永純一朗、岩永正子、野坂生郷、糸永英弘、今泉芳孝、幣光太郎、宮崎泰司、高折晃史、下田和哉、松岡雅雄、渡邊俊樹、小川誠司
4. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会 口演 (O-24)  
鹿児島、2016 年 8 月 27 日、国内  
ATL および T 細胞リンパ腫における遺伝子変異プロファイルの解析  
綿谷陽作、佐藤康晴、西田賢司、三好寛明、永田安伸、北中明、白石友一、高折晃史、宮野悟、松岡雅雄、渡邊俊樹、下田和哉、大島孝一、吉野正、小川誠司、片岡圭亮
5. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会 Young Investigator Award (YIA) Presentation (O-6)  
鹿児島、2016 年 8 月 27 日、国内  
ATL における網羅的遺伝子プロファイルが予後に与える影響の解析  
片岡圭亮、白石友一、武田洋平、坂田征二、永田安伸、北中明、糸永英弘、今泉芳孝、宮崎泰司、柴田龍弘、赤塚美樹、下田和哉、竹内賢吾、瀬谷司、宮野悟、小川誠司
6. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会 口演 (O-23)  
鹿児島、2016 年 8 月 27 日、国内  
TET2 欠損は HBZ トランスジェニックマウスの病態を増悪させる  
亀田拓郎、幣光太郎、関根雅明、山路卓巳、田平優貴、秋月溪一、上運天綾子、下田晴子、日高智徳、久富木庸子、北中明、下田和哉
7. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会 口演 (O-23)  
鹿児島、2016 年 8 月 27 日、国内  
ATL に対するモガムリズマブの効果  
関根雅明、武内正紀、外山孝典、前田宏一、佐藤誠一、山下清、石崎淳三、上運天綾子、田平優貴、秋月溪一、亀田拓郎、幣光太郎、日高智徳、久富木庸子、北中明、下田和哉
8. 第 75 回日本癌学会学術集会 一般口演 J-1029  
横浜、2016 年 10 月 6 日、国内  
成人 T 細胞性白血病/リンパ腫における全遺伝子プロファイリングと予後の相関  
越智 陽太郎, 片岡 圭亮, 永田 安伸, 北中 明, 安永 純一朗, 岩永 正子, 白石 友一, 千葉 健一, 佐藤 亜衣子, 真田 昌, 田中 洋子, 鈴木 啓道, 佐藤 悠佑, 塩澤 裕介, 吉里 哲一, 吉田 健一, 野坂 生郷, 菱澤 方勝, 今泉 芳孝, 日高 智徳, 中牧 剛, 宮脇 修一, 飛内 賢正, 宮崎 泰司, 高折 晃史, 柴田 龍弘, 宮野 悟, 下田 和哉, 松岡 雅雄, 渡邊 俊樹, 小川 誠司
9. 第 75 回日本癌学会学術集会 シンポジウム 148. 第 75 回日本癌学会学術集会 シンポジウム 14  
横浜、2016 年 10 月 8 日、国内

Novel genetic mechanism of immune escape involving PD-L1 in human cancers.

Keisuke Kataoka and Ogawa Seishi

10. 第78回日本血液学会学術集会 一般口演 OS-1-66

横浜、2016年10月13日、国内

Prognostic relevance of integrated molecular profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma

越智 陽太郎, 片岡 圭亮, 永田 安伸, 北中 明, 安永 純一朗, 岩永 正子, 白石 友一, 眞田 昌, 吉里 哲一, 吉田 健一, 野坂 生郷, 菱澤 方勝, 糸永 英弘, 今泉 芳孝, 棟方 理, 幣 光太郎, 久富木 庸子, 日高 智徳, 亀田 拓郎, 中牧 剛, 石山 謙, 宮脇 修一, 飛内 賢正, 宮崎 泰司, 高折 (近藤) 晃史, 柴田 龍弘, 宮野 悟, 松岡 雅雄, 下田 和哉, 渡邊 俊樹, 小川 誠司

11. 第78回日本血液学会学術集会 一般口演 OS-1-67

横浜、2016年10月13日、国内

Comparative mutational profiling of ATL and other PTCLs

綿谷 陽作, 佐藤 康晴, 西田 賢司, 三好 寛明, 永田 安伸, 北中 明, 幣 光太郎, 白石 友一, 千葉 健一, 田中 洋子, 吉里 哲一, 吉田 健一, 眞田 昌, 宮崎 泰司, 高折 (近藤) 晃史, 柴田 龍弘, 宮野 悟, 松岡 雅雄, 渡邊 俊樹, 下田 和哉, 大島 孝一, 吉野 正, 小川 誠司, 片岡 圭亮

12. 第78回日本血液学会学術集会 一般口演 OS-3-95

横浜、2016年10月15日、国内

Aberrant PD-L1 expression via 3'-UTR disruption in aggressive lymphomas

片岡 圭亮, 白石 友一, 武田 洋平, 坂田 征士, 松本 美佐子, 永野 誠治, 前田 卓也, 永田 安伸, 北中 明, 吉田 健一, 眞田 昌, 糸永 英弘, 今泉 芳孝, 棟方 理, 幣 光太郎, 久富木 庸子, 日高 智徳, 亀田 拓郎, 柏瀬 貢一, 伊豆津 宏二, 高折 (近藤) 晃史, 宮崎 泰司, 高橋 智, 柴田 龍弘, 河本 宏, 赤塚 美樹, 下田 和哉, 竹内 賢吾, 瀬谷 司, 宮野 悟, 小川 誠司

13. 58th ASH Annual Meeting & Exposition, Oral

San Diego、2016年12月4日、国外

Mogamulizumab for adult T-cell leukemia/lymphoma in clinical practice.

Masaaki Sekine, Yoko Kubuki, Takuro Kameda, Masaki Takeuchi, Takanori Toyama, Noriaki Kawano, Kouichi Maeda, Siichi Sato, Junzo Ishizaki, Hiroshi Kawano, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Haruko Shimoda, Kotaro Shide, Tomonori Hidaka, Akira Kitanaka, Kiyoshi Yamashita, Hitoshi Matsuoka, Kazuya Shimoda.

14. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses (O-4-5),

Oral Tokyo、2017年3月8日、国内

Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma

Yotaro Ochi, Keisuke Kataoka, Masako Iwanaga, Jun-ichirou Yasunaga, Yasunobu Nagata, Akira Kitanaka, Yuichi Shiraishi, Aiko Sato-Otsubo, Masashi Sanada, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Kosuke Aoki, Hiromichi Suzuki, Yusuke Shiozawa, Tetsuichi Yoshizato, Yusuke Sato, Kenichi Yoshida, Kisato Nosaka, Masakatsu Hishizawa, Hidehiro Itonaga, Yoshitaka Imaizumi, Wataru Munakata, Kotaro Shide, Yoko Kubuki, Tomonori Hidaka, Takuro Kameda, Tsuyoshi Nakamaki, Ken Ishiyama, Shuichi Miyawaki, Ryohei Ishii, Osamu Nureki, Kensei Tobinai, Yasushi Miyazaki, Akifumi Takaori-Kondo, Tatsuhiro Shibata, Satoru Miyano, Atae Utsunomiya, Kazuya Shimoda, Masao Matsuoka, Toshiki Watanabe,

Seishi Ogawa

15. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, Poster  
Tokyo、2017年3月7日~8日、国内  
HBZ-transgenic Mice Develop Inflammation and Lymphoma.  
Takuro Kameda, Kotaro Shide, Masaaki Sekine, Tahira Yuki, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Haruko Shimoda, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Akira Kitanaka, Kazuya Shimoda
16. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, Poster  
Tokyo、2017年3月7日~8日、国内  
Mogamulizumab for Adult T-cell leukemia/lymphoma in Clinical Practice.  
Masaaki Sekine, Yoko Kubuki, Takuro Kameda, Masaki Takeuchi, Takanori Toyama, Noriaki Kawano, Kouichi Maeda, Siichi Sato, Junzo Ishizaki, Hiroshi Kawano, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Haruko Shimoda, Kotaro Shide, Tomonori Hidaka, Akira Kitanaka, Kiyoshi Yamashita, Hitoshi Matsuoka, Kazuya Shimoda

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし