

# 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

Novel tailor-made therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma

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 (AMED・ACT-M)



## 開発者

課題リーダー：京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 教授 小川 誠司

共同研究開発者：宮崎大学医学部 内科学講座 教授 下田 和哉

共同研究開発者：国立がん研究センター 分子腫瘍学 分野長 片岡 圭亮

共同研究開発者：Chordia Therapeutics株式会社 Senior Director 森下 大輔

## 研究概要・成果要旨

### 【研究概要】

成人T細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL) に対する治療成績は、造血幹細胞移植適応例を除き、数十年前と比べてほとんど向上していない (図1)。本研究では、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 (図2) をベースに患者を層別化し、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に対する新規テーラーメイド治療戦略基盤を確立することを目標とした。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阻害薬の創生、②遺伝子変異カタログをベースに遺伝型を明確にした細胞株、及びマウスモデルにおける新規阻害薬の治療効果の検証、③新規阻害薬を適応すべき患者の層別化を可能とするバイオマーカーの同定、を実施した。

### 【成果要旨】

①ATLLに対する新規阻害薬の創生、②遺伝型を明らかにしたATLL細胞株、及びATLLマウスモデルを用いた新規阻害薬の薬効評価検討、③新規阻害薬の適応最適化を可能とする遺伝子変異群の同定、が完了した。今後のATLLに対する臨床第I相試験に向けた、新規テーラーメイド治療戦略の基盤を確立することができた (図3)。

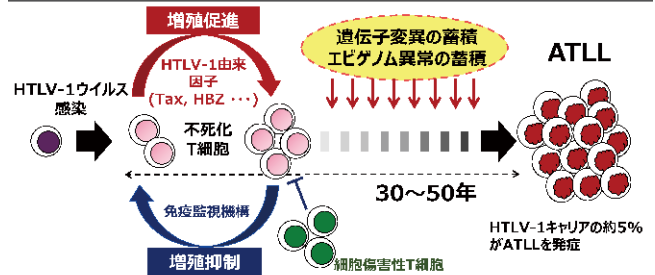
## 用途・適応症

再発再燃ATLLに対する治療法は限られている現状にある。本研究において新たに創出されたMALT1阻害剤は、これら再発再燃ATLLに対する次世代の新規治療薬となることが期待される。

## 開発技術の特徴・優位性

今回創出した新規阻害薬は、標的に対する選択性が高く、動態・物性面でのパラメーターも良好である。加えて、新規阻害薬を適応すべきATLL患者の層別化を可能とする新規バイオマーカー群を同定済みである。よって今後の臨床試験においては、今回同定したバイオマーカーを最大有効活用し、層別化された患者に対して、新規阻害薬を適応していくことが可能となる。

(図1) 成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATLL)

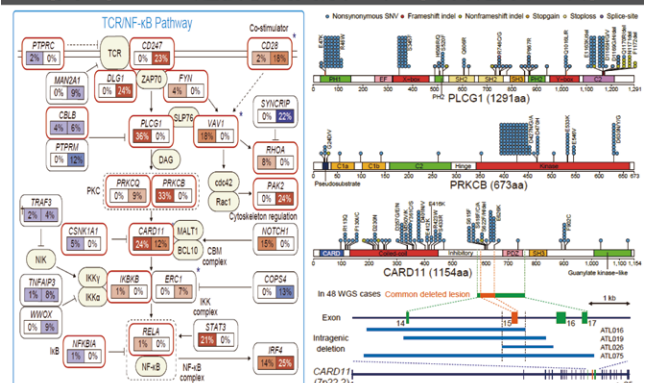


現行の化学療法による長期生存率は約15%と極めて予後不良  
造血幹細胞移植適応例を除き、治療成績は40年前から向上していない

→網羅的な遺伝子変異解析に基づく詳細な病態理解不足に起因

- ・遺伝子変異の集積経路を標的とした分子標的薬の開発の遅れ
- ・遺伝子変異パターンに基づいた患者層別化、治療最適化の遅れ

(図2) ATLL遺伝子変異カタログ (本課題のシース)



論文：Nature Genetics (2015)

特許：T細胞リンパ腫の検査方法、2014-191287

(図3) 成果要旨、及び将来的な社会インパクト

### 【成果要旨】

- ①新規阻害薬の創生、及び新規ATLL病態モデルの作出
- ②作出したATLL病態モデルにおける新規阻害薬の有効性の確認
- ③新規阻害薬の有効性と相関する遺伝子変異群の同定

### 【社会インパクト】

ATLLに対する新規阻害薬の臨床試験の開始  
(国内第I相臨床試験の開始)

新規阻害薬を適応すべき患者層別化バイオマーカーの臨床開発の開始  
(医師主導臨床開発等)

新規阻害薬を軸とした医療現場における体系化されたATLL治療戦略の確立

## 現在の研究開発ステージ、今後の展開

- 現在のステージ：非臨床試験
- 今後のステージ：第 I 相試験に向けた非臨床試験の実施、治験プロトコル作成

## ステータス、他機関との連携 (図4)

●本研究は国立大学法人京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座 小川誠司教授、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 下田和哉教授、及び国立がん研究センター研究所分子腫瘍学 片岡圭亮分野長との共同研究で実施中。



## 英文研究概要 (Abstract)

Among various subtypes of malignant lymphomas, adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is clinically intractable one. As patients with ATLL carry a dismal prognosis with long-term survival rates of 10-30%, a novel therapeutic strategy is required to better manage patients with the malignancy. Recently, we performed comprehensive genetic studies and revealed frequent genetic alterations in T cell receptor signaling and NF- $\kappa$ B pathway, such as PLCG1, PRKCB and CARD11 mutations, suggesting the biological relevance of this pathway in ATLL (K Kataoka et al, Nat Genet 2015). To exploit a new treatment strategy in ATLL, we focused on a target which is a key regulator of this pathway. Since it functions at downstream of the antigen signaling, it is anticipated that its inhibitors are effective against not only CARD11 mutation but also upstream mutations such as PLCG1 and PRKCB. Eventually, we discovered a novel first-in-class selective small-molecule inhibitor. Moreover, we developed a novel ATLL patient derived xenograft (PDX) model to evaluate the efficacy of the inhibitor. PDX experiments demonstrated robust efficacy of the inhibitor against ATLL in vivo. Based on these observations, we are now planning to perform and achieve non-clinical studies toward phase I clinical study of the inhibitor.

## 連絡先 (研究機関)

京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座  
小川誠司 (教授)  
sogawa-tky@umin.ac.jp  
075-753-9285  
[http://plaza.umin.ac.jp/kyoto\\_tumorpatho/](http://plaza.umin.ac.jp/kyoto_tumorpatho/)

## 連絡先 (企業)

Chordia Therapeutics 株式会社  
森下大輔 (Senior Director)  
daisuke.morishita@chorditherapeutics.com  
070-4514-8645  
<http://www.chorditherapeutics.com/>

※研究実施機関がAMEDに提出した情報を元に作成しました。