

プレスリリース

タイトル

白血病に対する新たな分子標的薬の開発：FLT3 変異の発見から 13 年

ポイント

- FLT3 は血球のもととなる血液幹細胞・前駆細胞に発現している蛋白で、細胞の生存や増殖に関与している。
- 急性骨髄性白血病の約 1/3 では FLT3 の活性化変異が認められ、その患者の予後は極めて不良である。
- FLT3 を標的とした治療法が欧米で開発されているが、まだ安全で十分な臨床効果を出すには至っていない。
- 名古屋大学と協和発酵キリン株式会社は、変異 FLT3 に対する優れた選択性と強い増殖抑制効果を示す新規低分子化合物 KW-2449 を開発した。
- KW-2449 は既存の分子標的薬に対して高度耐性を示す T315I 変異 BCR-ABL 陽性白血病細胞に対しても阻害活性を示した。
- KW-2449 は現在、米国にて治験が行われている。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長：祖父江元教授）血液・腫瘍内科学の直江知樹教授、医学部附属病院難治感染症部の清井仁講師のグループは、協和発酵キリン株式会社と共同で、白血病において認められる変異 FLT3 分子に対する新規チロシンキナーゼ阻害剤 KW-2449 の開発に成功した。この成果は 6 月 18 日付けで医学専門雑誌 BLOOD にオンライン掲載された。

FLT3 は血球のもととなる血液幹細胞・前駆細胞に発現している受容体チロシンキナーゼで、細胞の生存や増殖に関与している。急性骨髄性白血病の約 1/3 では FLT3 の活性化変異が認められ、その変異を有する患者の予後は極めて不良である。FLT3 を標的とした治療法が欧米で開発されているが、まだ安全で十分な臨床効果を出すには至っていない。

研究グループは変異 FLT3 の酵素活性を阻害し、変異 FLT3 による細胞増殖を選択的に抑制する小分子化合物 KW-2449 を化合物ライブラリーから見出した。白血病モデルマウスでは、強い骨髄抑制を起こすことなく、骨髄及び末梢血中の白血病細胞の消失をもたらした。また、FLT3 変異陽性のヒト急性骨髄性白血病細胞に対しても選択的な増殖阻害効果を示した。更に、経口投与によって十分な有効血中濃度の維持と腫瘍細胞への優れた移行性がマウス薬物動態試験においても確認された。

一方、本剤は慢性骨髄性白血病と一部の急性リンパ性白血病の原因遺伝子である BCR-ABL キナーゼや Aurora キナーゼに対する阻害活性も併せ持つ。現在、数種類の BCR-ABL 阻害剤が臨床応用され、優れた治療効果を示している。しかし、既存の全ての阻害剤が無効な T315I 変異 BCR-ABL 陽性白血病に対する耐性とその克服は重要な課題となっている。KW-2449 は T315I 変異 BCR-ABL 陽性白血病細胞に対しても増殖阻害効果を示した。

以上の結果により、KW-2449 は FLT3 変異陽性白血病に対する選択的な治療薬としてのみならず、難治性の BCR-ABL 陽性白血病に対する耐性克服薬として期待がもたれる。ちなみに本剤は米国で臨床試験が実施中である。

主たる研究者

- 名古屋大学大学院医学系研究科 教授 なおえともき 直江知樹
- 名古屋大学医学部附属病院 講師 きよい ひとし 清井 仁
- きょうわはっこうきりんかぶしがいしゃ 協和発酵キリン株式会社

1. 背景

チロシンキナーゼの活性型変異や過剰発現は多くの悪性腫瘍において認められ、有力な治療標的となっている。最初に開発されたチロシンキナーゼ阻害剤イマチニブ（グリベック®）は、慢性骨髄性白血病に対して優れた治療効果を示す。この成功はチロシンキナーゼ阻害薬開発を加速させるものとなり、今や多くのチロシンキナーゼ阻害剤が精力的に開発され、その一部は既に上市されている。

受容体型チロシンキナーゼである FLT3 分子は主に幼若造血細胞の細胞膜上に発現し、血液細胞の分化・増殖と造血幹細胞の自己複製における重要なシグナル伝達機構に関与している。1996 年京都府立医大グループが FLT3 遺伝子の傍膜貫通領域における部分的重複変異を発見し、2000 年に名古屋大学グループがキナーゼ領域の点変異を発見した。さらに名古屋大学グループは、FLT3 変異は急性骨髄性白血病の約 1/3 に認められ予後不良因子となること、変異 FLT3 は常に活性化し細胞内に増殖や生存のシグナルを送り続けるという分子メカニズムを報告し、世界の注目を集めた。そのため変異 FLT3 は治療上の有力な標的分子と考えられ、欧米では FLT3 キナーゼ阻害剤の開発が精力的に行われている。

また、イマチニブ（グリベック®）は画期的な分子標的薬として、慢性骨髄性白血病などに使われ優れた治療効果を示している。しかし、一部の症例においては標的分子である BCR-ABL にアミノ酸変異が起きて生ずる薬剤耐性が治療上の大きな問題となっている。中でも、ABL キナーゼドメインの 315 番アミノ酸変異に対しては既存の全ての阻害剤が無効であることより、この耐性克服が重要な課題となっている。

2. 研究成果

- 研究グループは変異 FLT3 分子に対して高い阻害活性を有する新規低分子化合物 KW-2449 を開発した。
- KW-2449 は *in vitro* キナーゼアッセイにより、FLT3 キナーゼに対し強い阻害活性を示す (IC₅₀: 6 nM) とともに ABL キナーゼ (IC₅₀: 14 nM)、T315I 変異 ABL キナーゼ (IC₅₀: 4 nM)、Aurora キナーゼ (IC₅₀: 48 nM) に対する阻害活性を示すマルチキナーゼ阻害剤である。
- 変異 FLT3 陽性ヒト白血病細胞株および変異 FLT3 発現マウス細胞株に対して、優れた増殖

抑制効果を示した (GI_{50} : 11-46 nM)。

- 変異 FLT3 発現マウス細胞株を同系マウスに静注した白血病モデルにおいて、KW-2449 の 4 日間の経口投与により、骨髄抑制をきたすことなく変異 FLT3 発現マウス細胞数を未治療群の 1/1000 以下に減少可能であった。
- 変異 FLT3 陽性ヒト白血病細胞株をマウスに静注した白血病モデルにおいて、KW-2449 の 14 日間の経口投与により、白血病の治癒が得られた。
- 経口投与によって十分な有効血中濃度の維持と腫瘍細胞への優れた移行性がマウス薬物動態試験において確認された。
- FLT3 変異陽性のヒト急性骨髄性白血病臨床検体に対しても選択的な増殖阻害効果を示した。
- 正常造血前駆細胞に対しても、500 nM 添加によってもコロニー形成数は 50%以上を維持し、血球分化能も維持されたことより正常造血に及ぼす影響は少ないと考えられた。
- KW-2449 は、T315I 変異 BCR-ABL 陽性ヒト白血病細胞株 (GI_{50} : 420 nM) に対しても、変異を有しない BCR-ABL 陽性ヒト白血病細胞株 (GI_{50} : 490 nM) と同等の増殖阻害効果を示した。この阻害効果は、BCR-ABL 及び Aurora キナーゼの酵素活性を共に阻害することによりもたらされることが確認された。
- T315I 変異 BCR-ABL 陽性ヒト白血病細胞の免疫不全マウスへの移植モデルにおいて、KW-2449 はイマチニブと比較して有意に骨髄及び末梢血中の白血病細胞を減少させた。
- この研究は医薬基盤研究所の基礎研究推進事業の支援も受けて実施された。

3. 今後の展開

研究グループは本剤の FLT3 変異白血病治療における POC (proof of concept)が証明されたと考えている。これらの結果に基づき、協和発酵キリン株式会社は米国において第一/二相試験を施行中であり、臨床応用への展開を進めている。将来、日本でも臨床試験へと進める予定である。また、現在は前臨床試験の段階であるが、既存の全ての阻害剤が無効な T315I 変異を含む難治性のフィラデルフィア陽性白血病に対する耐性克服薬としても期待がもたれる。

問い合わせ先

名古屋大学医学部・医学系研究科

所属・職名：血液・腫瘍内科学 教授

氏名：直江知樹

TEL:052-744-2136

FAX:052-744-2157

e-mail : tnaoe@med.nagoya-u.ac.jp

広報担当

名古屋大学医学部・医学系研究科総務課総務企画掛

TEL:052-744-2775

FAX:052-744-2785

e-mail : iga-souk@post.jimu.nagoya-u.ac.jp