

平成 29 年 12 月 5 日

急性骨髄性白血病に対する治療成績の向上に期待！ ～不可逆的結合型新規 FLT3 阻害剤（FF-10101）の有効性～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長：門松 健治）血液・腫瘍内科学の清井 仁（きよいひとし）教授、早川 文彦（はやかわ ふみひこ）講師、石川 裕一（いしかわ ゆういち）助教らの研究グループは、富士フィルム株式会社と独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 一直江 知樹院長との共同研究で、不可逆的結合型の新規 FLT3 阻害剤（FF-10101）が変異 FLT3 に対して高い選択性と強い阻害活性を示すことを明らかにしました。

急性骨髄性白血病（AML）^{*1}の約 3 割の患者には、造血幹細胞の増殖に関与するタンパク質である FLT3^{*2}の遺伝子の一部の領域が重複して繰り返される変異（ITD 変異）や遺伝子の点突然変異（TKD 変異）が起こり、それら変異した FLT3 の働きによって白血病細胞が増殖することが認められています。また、これら FLT3 遺伝子変異は AML における予後不良因子^{*3}として知られており、従来の抗がん剤による治療では十分な治療効果を得ることができません。そのため、FLT3 の働きを阻害することで AML 細胞の増殖を抑制する FLT3 阻害剤の開発が期待されています。しかし、現在開発されている FLT3 阻害剤には、FLT3 に対する選択性^{*4}が低いものや、FLT3 が耐性を獲得してしまうことで、阻害効果が大きく減弱するものなどがあるため、より FLT3 に選択性が高く、耐性変異に対しても強い阻害活性を併せ持つ薬剤の開発が求められています。

FF-10101 は、FLT3 に含まれる特定のアミノ酸と不可逆的に結合することで、FLT3 の働きを選択的かつ高度に阻害することを可能とした新規 FLT3 阻害剤で、富士フィルムが創製したものです。本研究では、患者の AML 細胞を移植した白血病モデルマウスを用いて本剤の治療効果を検討し、AML 細胞に対して優れた増殖抑制効果を示しました。また、従来知られている耐性変異に対しても、高い阻害活性を示しました。これらの結果から、FF-10101 は FLT3 遺伝子変異を有する AML 患者の治療成績の向上に寄与することが期待されます。なお、FF-10101 は、平成 26 年度 国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の「産学共同実用化開発事業（NexTEP）」に採択され、現在、富士フィルムが安全性と至適投与量を評価するための米国第 1 相臨床試験を進めています。

本研究成果は、アメリカ血液学会の公式雑誌である「BLOOD」（2017 年 11 月 29 日電子版）に掲載されました。

急性骨髄性白血病に対する治療成績の向上に期待！ ～不可逆的結合型新規 FLT3 阻害剤（FF-10101）の有効性～

ポイント

- 変異 FLT3 に対して高い選択性と強い阻害活性を有することを確認
- 既存の阻害剤に対する耐性変異を有する症例にも有効
- 難治性である FLT3 遺伝子変異を有する急性骨髄性白血病に対する治療成績の向上が期待

1. 背景

急性骨髄性白血病（AML）の約 30%の患者には、受容体型チロシンキナーゼである FLT3 の活性型遺伝子変異が認められ、AML の予後不良因子として知られています。FLT3 の活性型遺伝子変異は一部の領域が重複して繰り返される（internal tandem duplication: ITD）遺伝子変異（「FLT3-ITD 変異」）と、835 番目のアミノ酸（D835）ならびに D835 周囲のアミノ酸における点突然変異、欠失、消失などの遺伝子変異（「FLT3-TKD 変異」）の 2 種類が存在します。いずれの変異においても FLT3 は恒常的に活性化し、白血病細胞の増殖促進機構に関与しています。これらの臨床的、生物学的特徴から、活性型変異 FLT3 は白血病治療における有力な標的分子と認識されています。これまでに開発されている FLT3 阻害剤は ATP 結合ポケット^{*5} のみに結合する Type1 阻害剤と ATP 結合ポケットに加え、近傍のバックポケットに結合する Type2 阻害剤に大別されます。Type2 阻害剤では、両方のポケットを使用することにより Type 1 阻害剤に比べて FLT3 に対する選択性が高められていますが、バックポケットとの結合は FLT3-TKD 変異に対する親和性の低下（耐性）を誘導するなどの問題点が指摘されています。そのため、より選択性が高く、耐性変異にも強い阻害活性を有する新たな FLT3 阻害剤の開発が期待されています。

2. 研究成果

本研究チームは富士フイルム株式会社と共同で、FLT3 の ATP 結合ポケットのアミノ酸（C695）と共有結合を形成できるように設計された新規 FLT3 阻害剤 FF-10101 が、変異 FLT3 に対して高い選択性と強い阻害活性を有することを明らかにしました。

FF-10101 は、FLT3 に含まれる特定のアミノ酸と不可逆的に強く結合をすることで、バックポケットを利用せずに FLT3 に対する高い選択性と阻害活性を実現しました。そのため、バックポケットに大きな構造変化をもたらす種々の変異に対しても高い阻害活性を示します。実際に、FF-10101 は、これまでに知られている耐性変異を含む変異 FLT3 発現細胞に対して、優れた増殖抑制効果（50%増殖阻害濃度 \leq 10nM）を示しました。また、マウスへの経口投与では、FF-10101 は有効血中濃度を長時間維持できることを示しました。

患者臨床検体を用いた検討では、FLT3 遺伝子変異を有する複数の患者 AML 細胞に対し、FF-10101 は選択的に増殖抑制効果を示しました。さらに、患者 AML 細胞を免疫不全マウスに移植することによって樹立した白血病モデルマウス（Patient-derived xenotransplant ; PDX モデル）における検討では、FF-10101 の経口投与によって、FLT3 遺伝子変異を有する患者 AML 細胞に対して優れた治療効果を示しました。

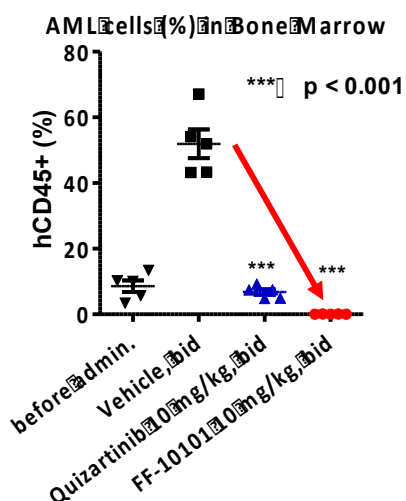
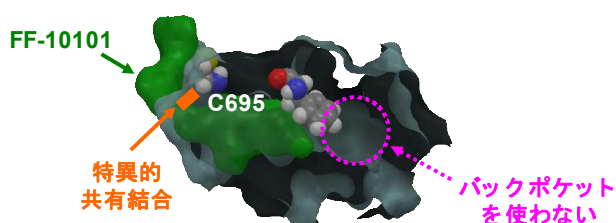
以上の結果から、FF-10101 は、従来開発されてきた FLT3 阻害剤の弱点を克服し、変異 FLT3 陽性 AML に対する治療薬として期待できることが明らかになりました。

3. 今後の展開

FLT3 遺伝子変異は、AML における予後不良因子であることから、FLT3 阻害剤の開発は臨床的に大いに期待されています。本共同研究の結果から、FF-10101 の臨床における治療効果が期待されます。本剤の開発は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の「産学共同実用化開発事業（NexTEP）」に採択され、現在、富士フイルムが、安全性と至適投与量 を評価するための米国第 1 相臨床試験を進めています。名古屋大学では、当臨床試験と並行して、引き続き、FF-10101 の薬理学的特徴を明らかにし、FF-10101 治療法の最適化に繋げていく予定です。

FLT3タンパク質との共有結合

白血病モデルマウスにおける抗白血病効果



4. 用語説明

*1 急性骨髄性白血病（AML）

AMLは、血液がんの一種で、血球を作る造血幹細胞の異常により造血幹細胞が、がん化し、がん化した白血病細胞が骨髄中で増殖するために、正常の血液細胞を作ることができなくなった結果、感染、出血、貧血などの症状を引き起こす難治性の疾患。

*2 FLT3

造血幹細胞・前駆細胞の細胞膜上に発現し、血液細胞の分化・増殖に関与しているチロシンキナーゼという酵素。1996年にAMLに遺伝子異常が存在することが日本で初めて報告された。

*3 予後不良因子

標準的な治療を受けても病気の状態が回復する見込みが低いと予想される要因のことで、AMLでは年齢や遺伝子変異など多くの要因が明らかになっている。

*4 選択性

阻害剤が標的とする分子に、どれだけ特異的に反応しているかを意味する。選択性が低い場合には、標的とする分子以外にも多くの分子と反応するため、副作用の原因に

もなる。

*5 ATP 結合ポケット

FLT3などのチロシンキナーゼが働くためには、ATPという分子と結合する必要がある。このATPが結合する部位はATP結合ポケットと呼ばれ、チロシンキナーゼの種類によって異なる。

5. 発表雑誌：

Takeshi Yamaura¹, Toshiyuki Nakatani¹, Ken Uda¹, Hayato Ogura¹, Wigyon Shin¹, Naoya Kurokawa¹, Koichi Saito¹, Norie Fujikawa¹, Tomomi Date¹, Masaru Takasaki¹, Daisuke Terada¹, Atsushi Hirai¹, Akimi Akashi², Fangli Chen², Yoshiya Adachi², Yuichi Ishikawa², Fumihiko Hayakawa², Shinji Hagiwara¹, Tomoki Naoe³ and Hitoshi Kiyoi²

¹Pharmaceutical and Healthcare Research Laboratories, FUJIFILM Corporation, Kanagawa; ²Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya; and ³National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan.

" A novel irreversible FLT3 inhibitor, FF-10101, shows excellent efficacy against AML cells with FLT3 mutations "

BLOOD (米国時間 2017 年 11 月 29 日付けの電子版に掲載)

DOI : 10.1182/blood-2017-05-786657

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/BLOOD_20171205en.pdf