

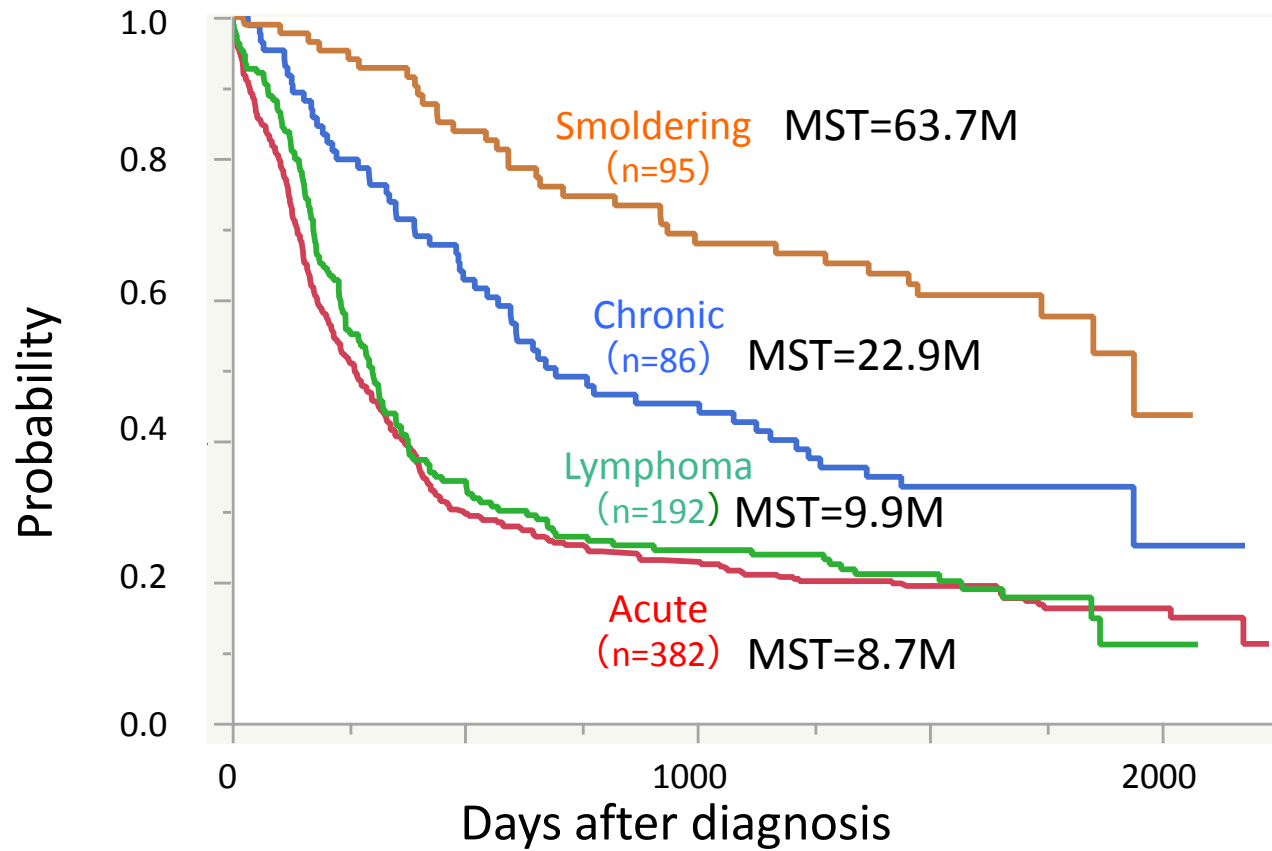
# ATLのエピゲノム異常と 新規EZH1/2阻害薬の開発状況

内丸 薫

東京大学大学院  
新領域創成科学研究科  
メディカル情報生命専攻  
病態医療科学分野

# Overall survival (OS) by clinical subtypes

## ATL治療成績の現状



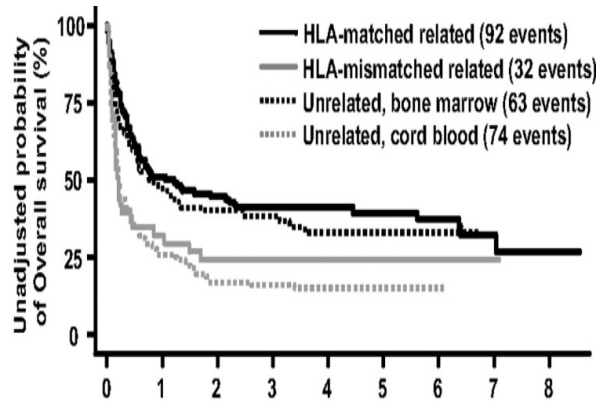
	0	250	500	750	1000	1250	1500	1750	2000
Smoldering	95	77	66	57	50	48	39	17	5
Chronic	86	68	52	40	36	30	21	13	3
Lymphoma	192	98	58	44	38	36	22	13	2
Acute	382	177	101	86	77	66	55	32	13

急性型・リンパ腫型の診断後の4年生存割合は、  
移植未施行例では先行研究からあまり改善が見られない。

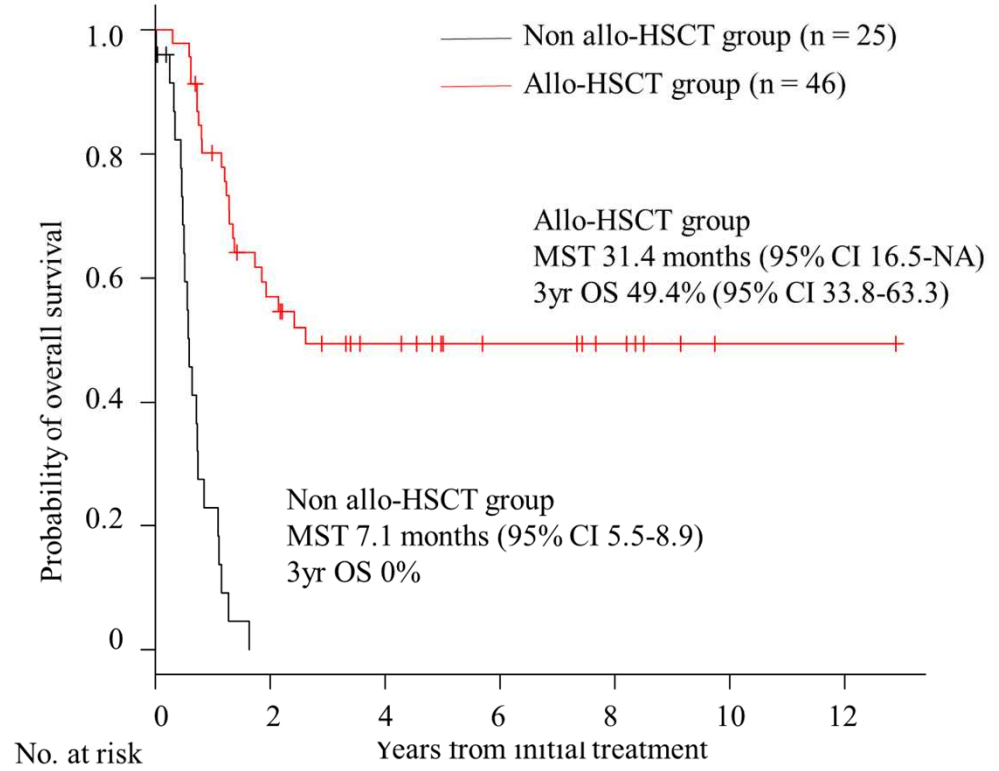
		This study (2010-11)		Shimoyama (1983-87)	Katsuya (2000-09)	
		同種移植			同種移植	
		( - )	( + )		( - )	( + )
急性型	解析数	<b>311</b>	<b>64</b>	465	717	178
	年齢中央値(歳)	<b>70.3</b>	<b>55.8</b>	56.0	66	51
	生存期間中央値 (月)	<b>6.7</b>	<b>26.2</b>	6.2	6.7	14.0
	4-年 全生存率 (%)	<b>14.0</b>	<b>42.6</b>	5.0	6.8	27.8
リンパ腫型	解析数	<b>164</b>	<b>21</b>	156	306	49
	年齢中央値(歳)	<b>71.5</b>	<b>55.3</b>	59.2	69	53
	生存期間中央値 (月)	<b>9.5</b>	<b>14.0</b>	10.2	9.7	13.9
	4-年 全生存率 (%)	<b>18.3</b>	<b>37.1</b>	5.7	13.7	32.3

今泉芳孝 他 厚労科研内丸班, 2016

# ATLに対する造血細胞移植



	Number at risk								
	Time after transplantation (years)								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
HLA-matched related	154	75	56	41	30	21	17	7	2
HLA-mismatched related	43	12	9	6	3	3	1	1	0
Unrelated, bone marrow	99	48	36	23	9	4	2	0	0
Unrelated, cord blood	90	22	14	13	8	3	2	0	0



東大医科研/国立がん研究センター  
造血幹細胞移植科グループのATLに  
対する移植3年生存率は49.4%

# IMSUT/NCCH ATL治療方針

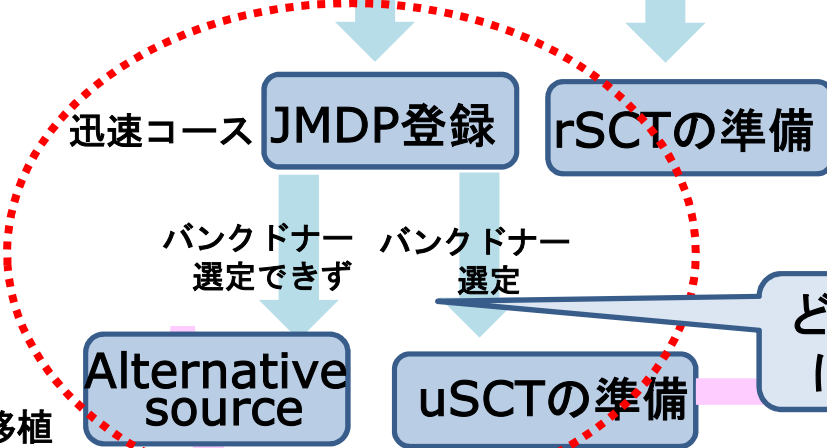
Aggressive ATL

Age >70 y  
 CHOP like regimen開始  
 Low dose chemo.

Age ≤70 y  
 mLSG15開始  
**同時に!**  
 血縁ドナーサーチ

PR, CR  
このグループをどうするか  
 (SD,) PD → ✓ Salvage  
 ✓ BSC

血縁ドナーなし      血縁ドナーあり



PR, CR

造血細胞移植

どのタイミングで代替移植に踏み切るべきなのか?

- ✓ 臍帯血移植
- ✓ HLA 半合致移植

- 新規薬剤開発

- ✓ 実臨床導入済み

- 抗CCR4抗体 モガムリズマブ (ポテリジオ®)

- レナリドミド (レブラミド®)

- ✓ 臨床試験段階

- ジフテリア毒素結合抗CD25抗体

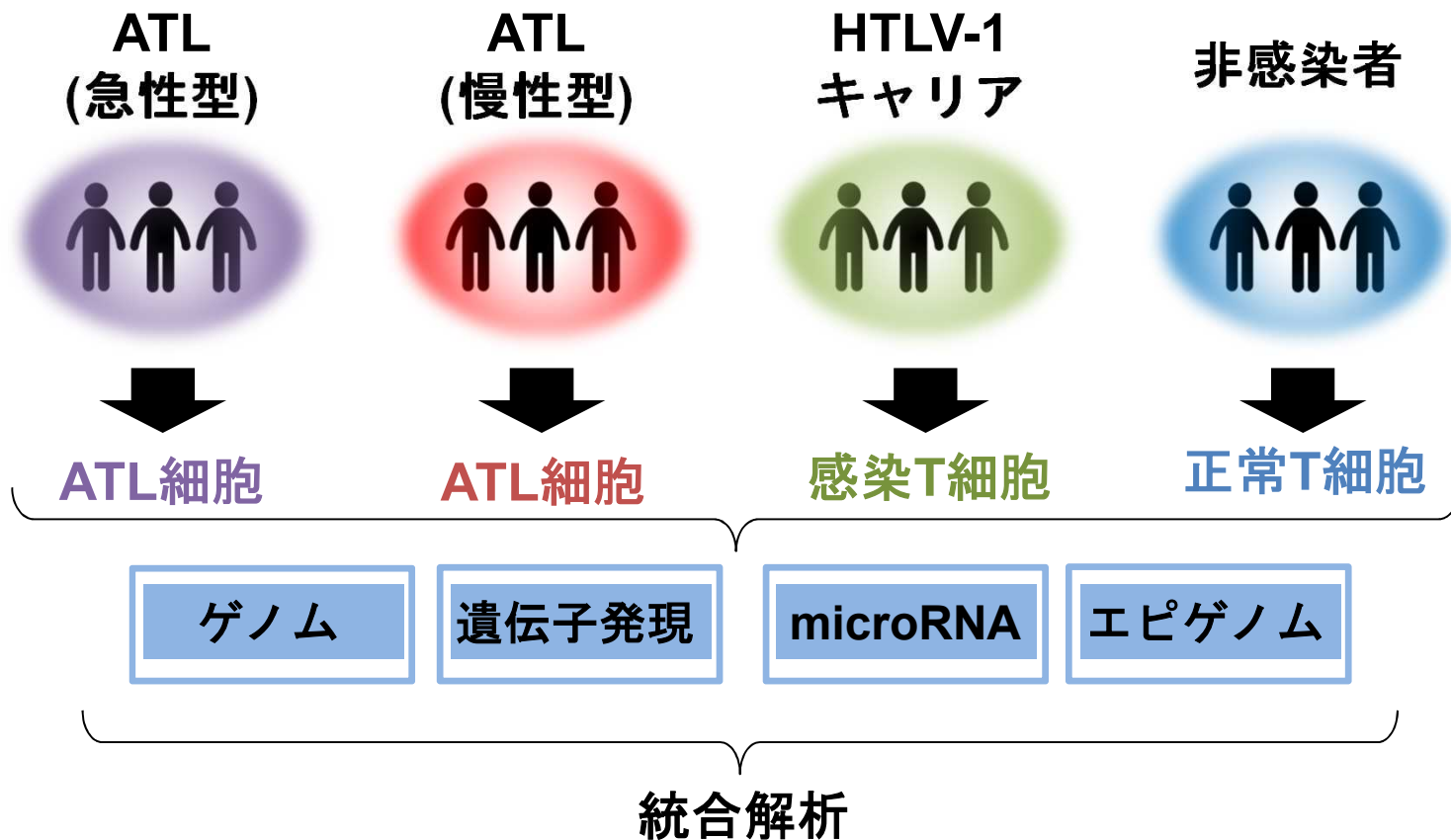
- 抗CD30抗体結合薬 (ブレンツキシマブ ベドチン)

- 免疫チェックポイント阻害剤

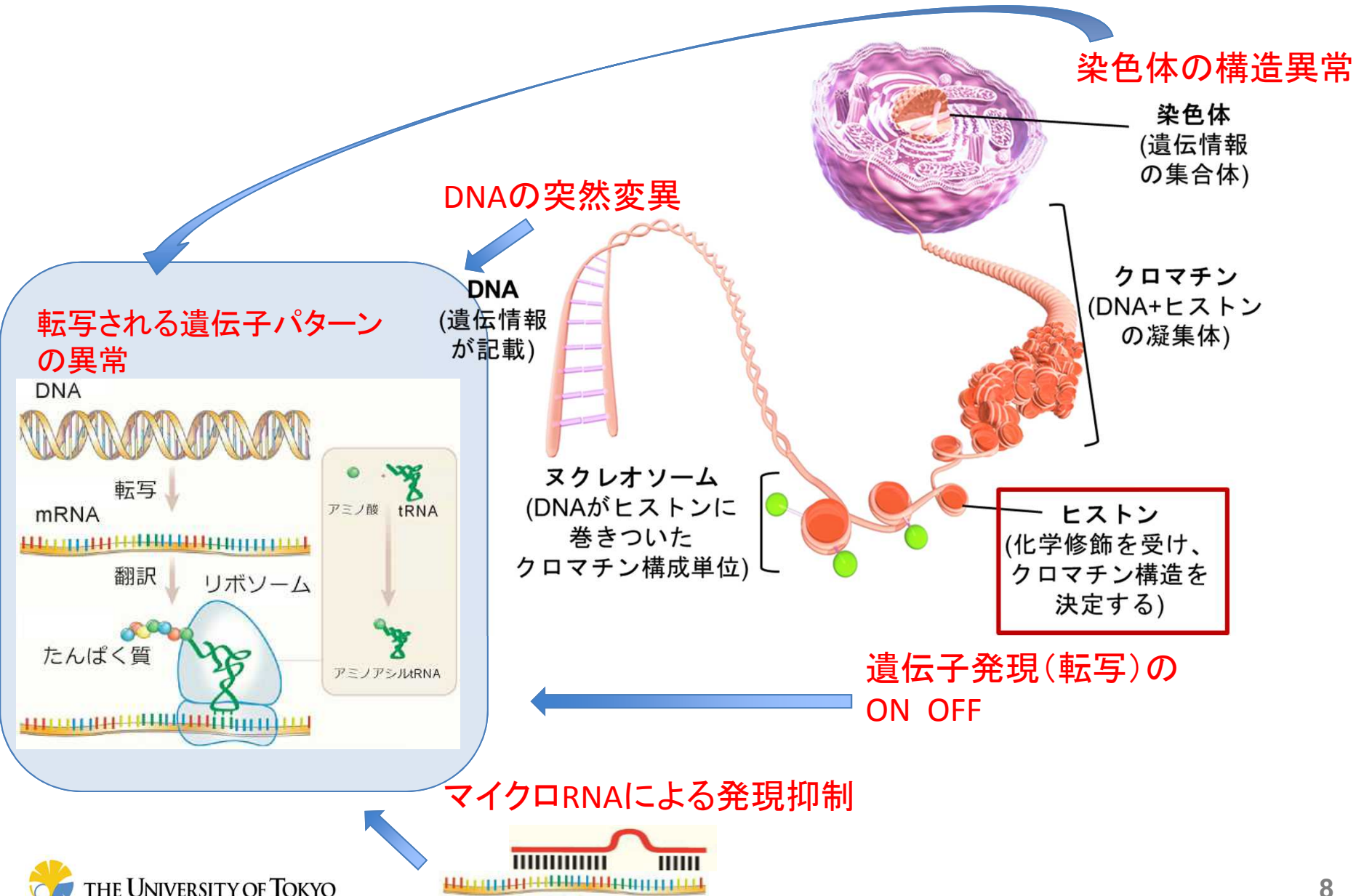
新たな作用メカニズムの分子標的薬の開発が期待されている

# HTLV-1感染症の全貌解明を目指した研究

## JSPFADとの連携による大規模統合解析



# ATLに見られる遺伝子とその発現の異常





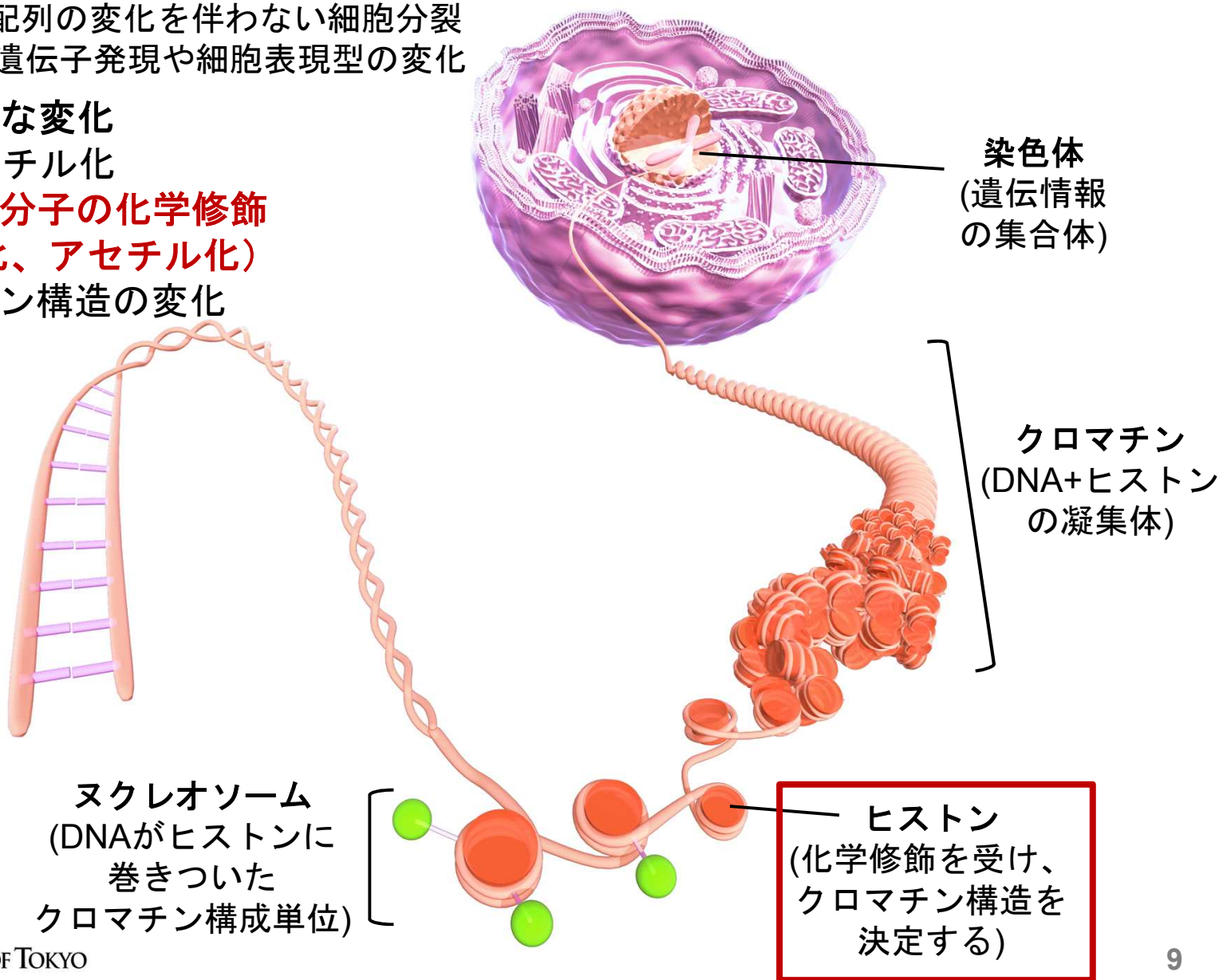
# エピジェネティクス： 遺伝情報の制御

定義: DNA塩基配列の変化を伴わない細胞分裂後も継承される遺伝子発現や細胞表現型の変化

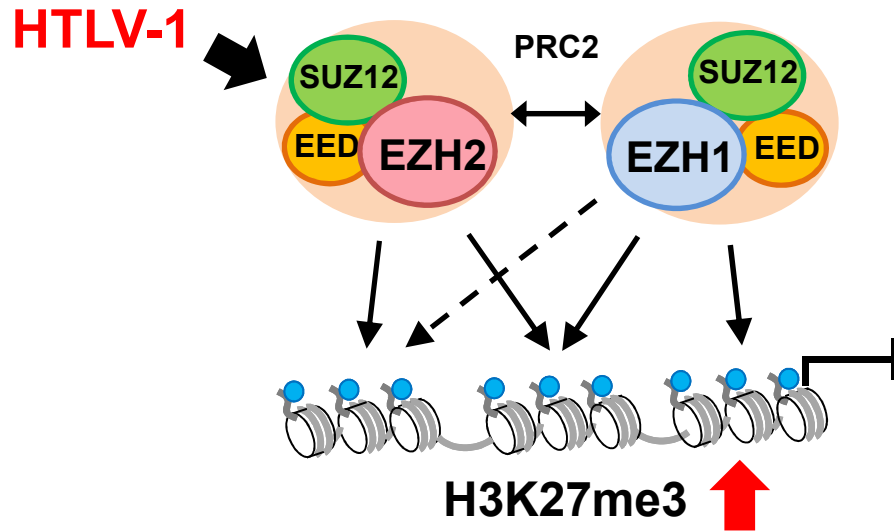
## 原因となる主な変化

- DNAのメチル化
- **ヒストン分子の化学修飾 (メチル化、アセチル化)**
- クロマチン構造の変化

**DNA**  
(遺伝情報が記載)



# EZH1, EZH2によるエピゲノム異常: 分子標的の決定



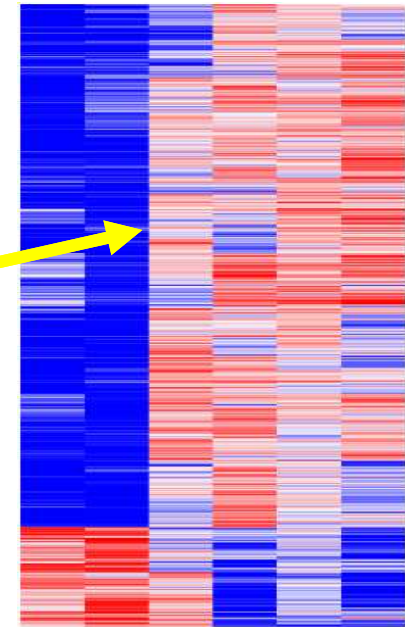
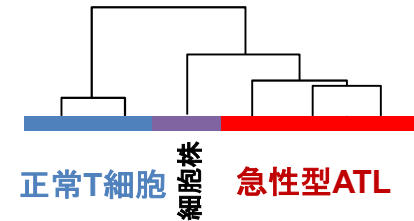
ヒストンH3タンパク質が多くの遺伝子において高度にメチル化されている



ATLにおいてはEZH2の発現が上昇している

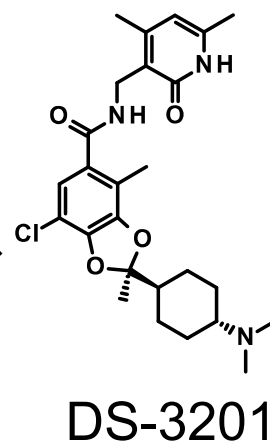
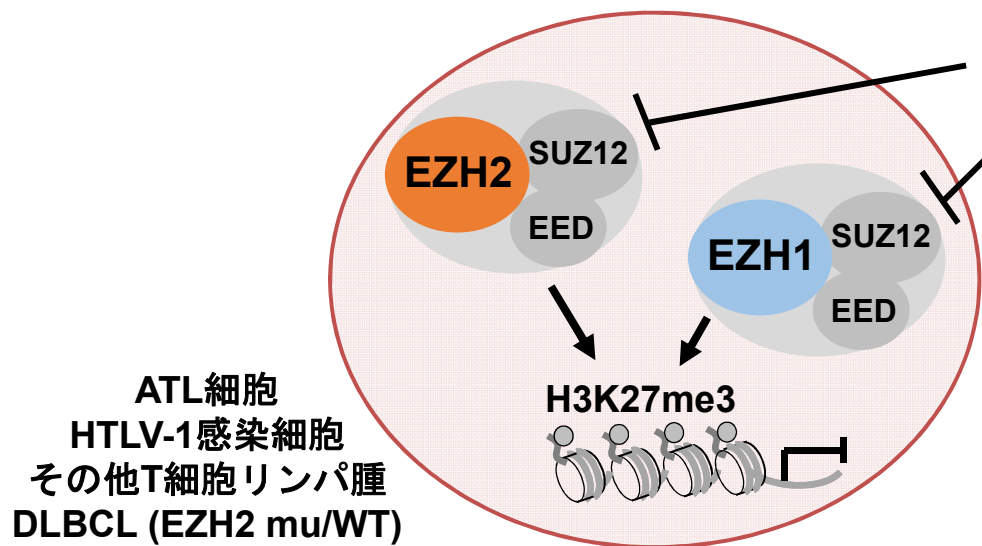
## 全遺伝子座のメチル化解析

### H3K27me3



# 新規EZH1/2阻害薬の開発に成功

## EZH1/2二重阻害薬 : DS-3201



- ✓ 経口薬、1日1回
- ✓ GLP基準クリア
- ✓ 品質管理、製造方法を確立

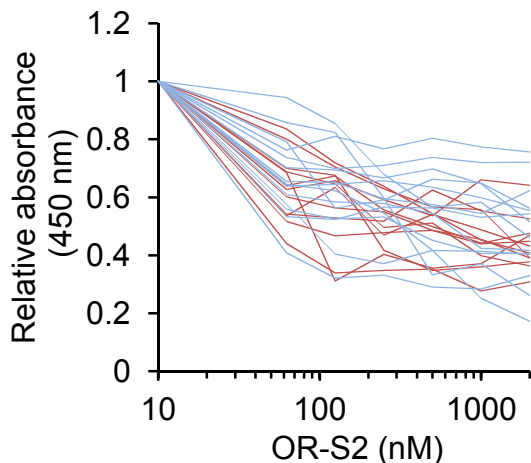
285,000化合物からスクリーニング  
*in vitro* EZH2阻害効果  
+  
*in vivo* H3K27me3阻害効果

50%阻害濃度 (nM)

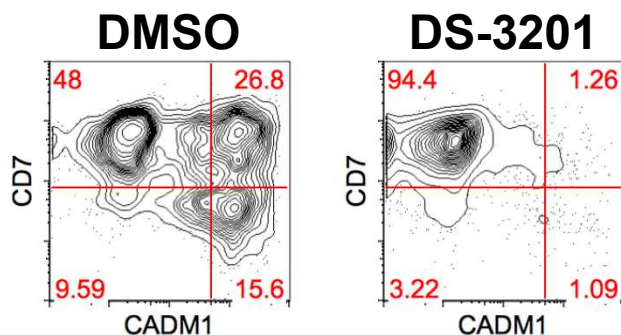
標的分子	50%阻害濃度 (nM)						OR-S1	DS-3201
	GSK126	tazemetostat	EI1	UNC1999	OR-S0			
EZH1	680	392	1,340	45	91	9	8.4	
EZH2	9.9	11	9.4	<10	11	10	2.5	

# ATLに対するEZH1/2阻害薬の効果

## ATL患者細胞



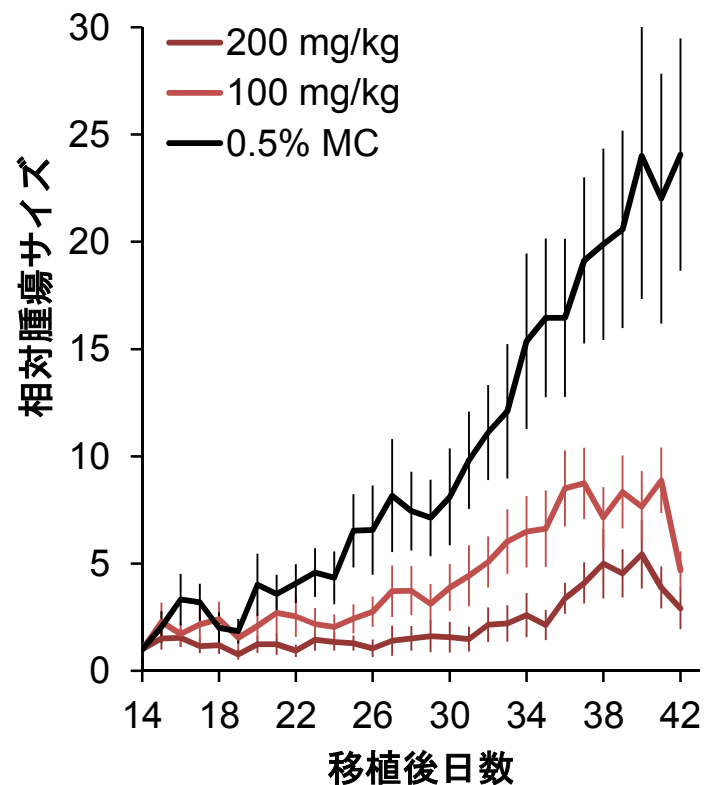
## 感染細胞の選択的除去



くすぶり型ATL患者末梢血

## 動物モデル

ATL-由来 TL-Om1 細胞  
免疫不全マウス移植モデル



Yamagishi *et al.*, 57<sup>th</sup> ASH (2015)  
Yamagishi *et al.*, 58<sup>th</sup> ASH (2016)

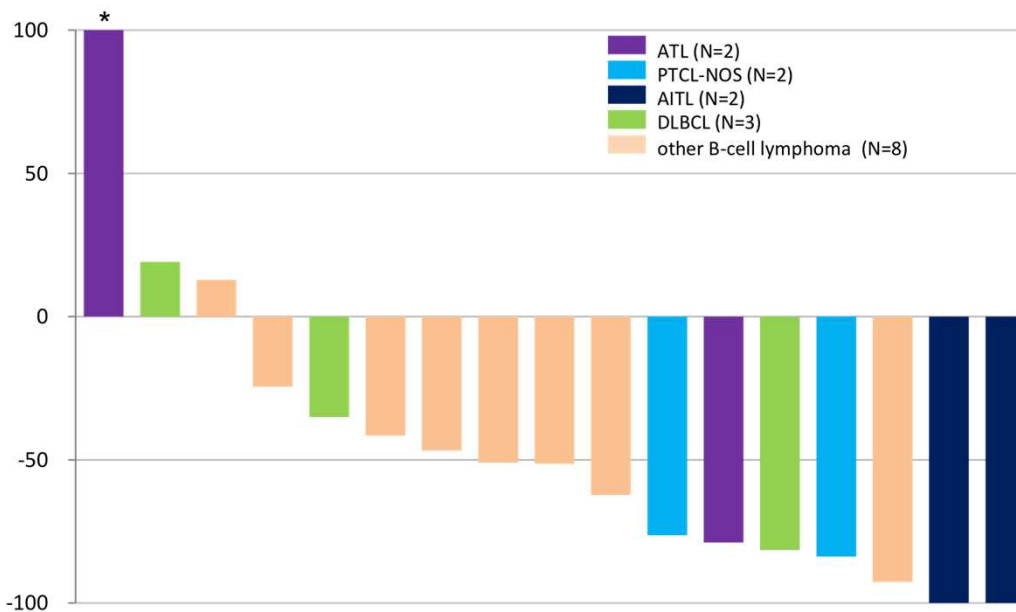
# EZH1/2阻害薬の有効性評価 (Ph1中間報告)

## 有効性の評価

**Interim objective response rate (ORR); 58.8%.**  
**ORR (focusing on T-cell lymphoma); 83.3%**

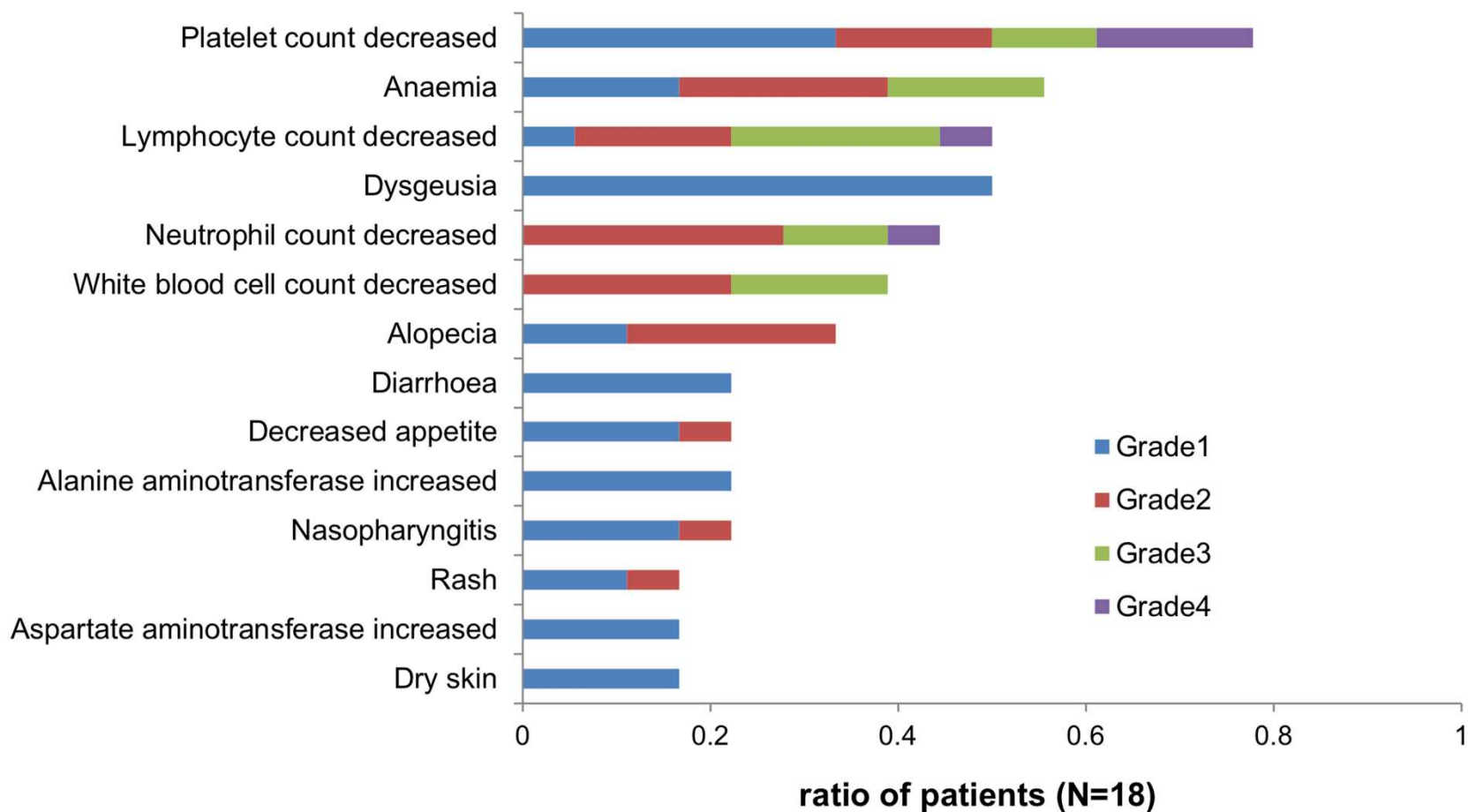
Best Response	B-cell lymphoma (N=11)	T-cell lymphoma (N=6)	All (N=17)
CR, n(%)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.9)
PR, n(%)	5 (45.5)	4 (66.7)	9 (52.9)
SD, n(%)	4 (36.4)	0 (0.0)	4 (23.5)
PD, n(%)	2 (18.2)	1 (16.7)	3 (17.6)
Not evaluable, n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CR, complete remission; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.



# EZH1/2阻害薬の有害事象 (Ph1中間報告)

## 有害事象の評価



# EZH1/2阻害薬の開発実施状況

HTLV-1総合対策の開始

## 基礎研究

- HTLV-1コホート研究の設立
  - ATL細胞、HTLV-1感染細胞の特徴の解明
  - 分子標的の同定
- >> EZH1/2の重要性

## 非臨床研究 (産官学連携)

- 新規薬剤の開発
- 薬効の評価
- メカニズムの評価
- 動物毒性試験

## 臨床研究

First in Human  
第1相試験  
(第一三共株式会社)

2002年  
• JSPFAD設立

2009年  
• miR-31の欠損を発見

2010年  
• 発症リスク因子として  
PVL>4%を発表

2012年  
• ATL細胞の遺伝子発現  
をデータベース化

2015年  
• ATLのエピゲノム異常の発見  
• ATLに対するEZH1/2阻害薬  
の評価の開始

2016年  
• EZH1/2阻害薬の  
非臨床POCの発表

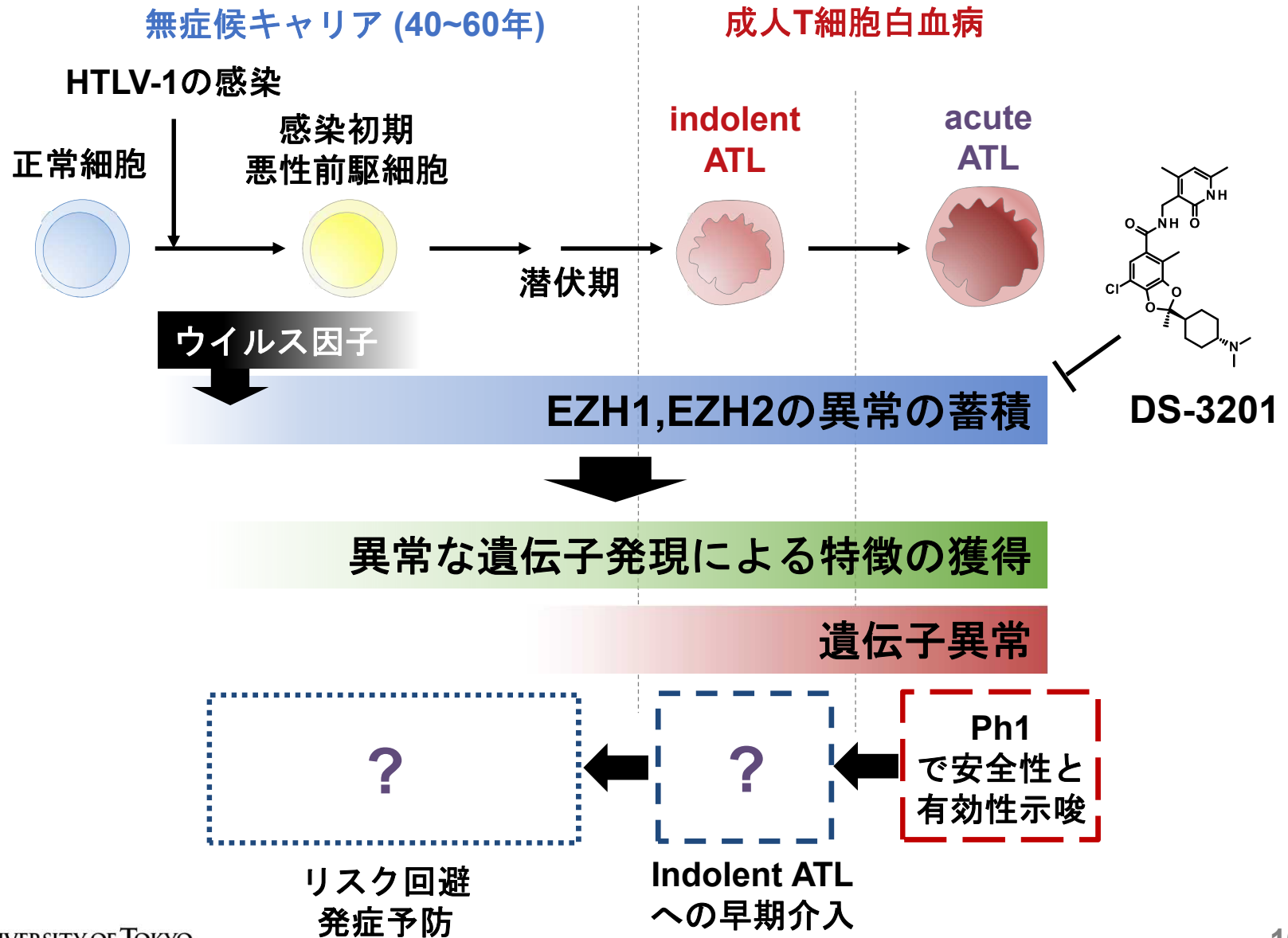
2016年  
• 非ホジキンリンパ腫に  
対する第1相臨床試験の開始

2017年12月  
• 第1相臨床試験の  
中間結果を発表

Iwanaga et al., *Blood*, 2010  
 Watanabe et al., *Blood*, 2010  
 Yamagishi et al., *Cancer Cell*, 2012  
 Asanuma et al., *Cancer Sci*, 2013  
 Takahashi et al., *Cancer Sci*, 2014  
 Firouzi et al., *Genome Med*, 2014  
 Kobayashi et al., *Clin Cancer Res*, 2014  
 Yamagishi et al., *Sci Rep*, 2015  
 Yamagishi et al. *57<sup>th</sup> ASH*, 2015  
 Fujikawa et al., *Blood*, 2016  
 Yamagishi et al. *58<sup>th</sup> ASH*, 2016  
 Yamagishi et al. *59<sup>th</sup> ASH*, 2017  
 Yamagishi et al. *Curr Opin Oncol*, 2017  
 Maruyama, et. al *59<sup>th</sup> ASH*, 2017



# EZH1/2阻害薬の開発展開への期待





# 研究成果のまとめ

- ✔ ATL、HTLV-1感染細胞のエピゲノム異常の発見
- ✔ 分子標的としてEZH1/EZH2を同定
- ✔ 日本発の新規EZH1/2阻害剤の開発に成功
- ✔ First-in-human第1相臨床試験の中間報告から安全性、忍容性、有効性が示唆
- ✔ EZH1/2阻害剤によるHTLV-1感染細胞の選択的除去の可能性