

論文の内容の要旨

論文題目 癌治療に向けた線維芽細胞増殖因子受容体
(FGFR) 選択的阻害剤の創製と FGFR の機能解析

氏名 中西義人

現在、癌は世界的にも主要な死因のひとつである。世界保健機構によると、世界的な高齢化により今後も癌患者数は増加し、2030年には死亡者数が1300万人に達すると推測されている。依然として治療満足度の低い疾患ではあるが、近年、特定の分子を治療標的とした分子標的薬が数多く開発され、いくつかはある特定の癌患者の生存期間を延長する有効性が確認されている。現在までに、EGFR阻害剤、抗HER2抗体、BCR-ABL阻害剤のようなチロシンキナーゼを標的とした薬剤が上市されており、各々の薬剤の標的遺伝子が増幅、変異、転座等により活性化している癌、又は標的蛋白質が過剰発現している癌に対して効果を発揮することが示されている。しかし、これら分子標的薬が効果を示さない癌はまだ多く残っており、分子標的薬以外の既存抗癌剤の治療成績も十分とは言えず、有効かつ安全で、患者の quality of life を高める新規薬剤の開発が望まれている。

線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) は、4種類の FGFR (FGFR1~4) からなる受容体型チロシンキナーゼである。通常 FGFR は、リガンド依存的に二量体を形成することにより活性化し、下流の MAPK 経路や PI3K/AKT 経路を活性化することが知られている。FGFR の癌との関連性については、*FGFR* 遺伝子の増幅、変異、転座や FGFR 蛋白質の過剰発現による活性化が癌を引き起こす原因となっていることが知られている。また、

FGFR は癌細胞の増殖、血管新生、細胞遊走、浸潤、転移等に関わっていることも知られている。

FGFR の活性化が悪性化の原因となっている癌を治療することを目的とし、FGFR 選択的な低分子阻害剤、CH5183284/Debio 1347 を創製した。本化合物は、*in vitro* の酵素阻害試験において FGFR1、FGFR2 及び FGFR3 を選択的に阻害することが示された。選択性が得られた原因を検証するため FGFR1 と CH5183284/Debio 1347 の複合体の結晶構造解析を行い、CH5183284/Debio 1347 の持つベンズイミダゾール部位が特徴的な役割をしていることが示唆された。また、*in vitro* 及び *in vivo* において、*FGFR1*、*FGFR2* 及び *FGFR3* 遺伝子の増幅、変異、転座を有する癌に対して高い抗腫瘍活性を示すことが明らかとなった。さらに、既存 FGFR 阻害剤に耐性を示す変異を持つ癌に対しても効果を示すことがわかった。したがって、CH5183284/Debio 1347 は、*FGFR1*、*FGFR2* 及び *FGFR3* 遺伝子に異常を有する癌患者に対して新たな治療機会を提供することが期待される。

次に、CH5183284/Debio 1347 の新しい治療対象患者を見出すため、新規の FGFR 活性化機構を探索し、その機能評価を行った。これまで癌細胞株でのみ見つけていた *FGFR3-BAIAP2L1* 融合遺伝子が一部の肺癌、膀胱癌患者において初めて発見され、*FGFR3-BAIAP2L1* 融合遺伝子を過剰発現するラット正常細胞は非常に強い腫瘍形成能を持つことが分かった。また、CH5183284/Debio 1347 が *FGFR3-BAIAP2L1* 融合遺伝子により形成された腫瘍の増殖を抑えることも示された。シグナル解析を行うと、*FGFR3-BAIAP2L1* 融合遺伝子発現により MAPK 経路とその下流の転写因子が活性化するとともに、p53 や RB などのがん抑制遺伝子の活性が抑えられていることが分かった。また、*FGFR3-BAIAP2L1* 融合キナーゼの活性化は BAR ドメインを介した恒常的な FGFR3 の二量体化によるものであるということが示された。したがって、恒常的に活性化している

FGFR3-BAIAP2L1 融合遺伝子を持つ癌患者は、CH5183284/Debio 1347 により高い効果を得られることが期待される。

最後に、CH5183284/Debio 1347 投与による薬効発揮をより高い精度で予測するため、FGFR のシグナル解析を行った。マイクロアレイを用い、CH5183284/Debio 1347 を *FGFR* 遺伝子変異保有癌細胞株に添加することにより発現変化する遺伝子を抽出したところ、MAPK 経路関連遺伝子が多く変化していることが分かった。一方で、FGFR の下流経路として良く知られている PI3K-AKT 経路に一貫した変化はなかった。MAPK 経路関連遺伝子の中でも特に強く応答している遺伝子として *DUSP6* が抽出され、CH5183284/Debio 1347 投与による *DUSP6* の発現減少は CH5183284/Debio 1347 の抗腫瘍効果と一致することが示された。一方で、MAPK 経路阻害剤は *FGFR* 遺伝子変異保有癌細胞株には効果を示さなかった。それは、FGFR 以外の経路が活性化することにより MAPK 経路阻害の効果を打ち消していることが原因であることが示唆された。つまり、*FGFR* 遺伝子変異癌における *DUSP6* 遺伝子の発現変化は FGFR 阻害剤特有の効果予測マーカーであることが示唆された。

FGFR 選択的阻害剤 CH5183284/Debio 1347 は、*DUSP6* のようなマーカーで効果をモニタリングしながら、*FGFR* 遺伝子に異常を有する癌患者を治療することで、最大限の効果を発揮し、癌患者の生存延長と健康に貢献することが期待される。