

審査の結果の要旨

氏名 角 紘幸

がんは日本人の死因の第一位であり、現在では、年間30万人以上の国民が、がんで亡くなっている。また、生涯のうちにがん罹患する可能性は、男性の2人に1人、女性の3人に1人と推測されており、がんの治療は社会的な問題となっている。このような背景から製薬業界における抗がん剤の開発は、そのアンメットメディカルニーズと市場性の高さから多くの製薬会社において最重要領域と位置づけられ、活発な創薬研究が推進されている。

これまでのがん創薬研究はがんの増殖に直接関与する分子やがんの増殖を助ける働きをする分子をターゲットとした薬剤、特にプロテインキナーゼ阻害剤の開発が中心であり、EGFR阻害剤、HER2阻害剤、VEGFR阻害剤など、多くのキナーゼ阻害剤が市場に導入されてきた。一方で細胞死に関わる分子をターゲットとした薬剤開発は、がん選択的な殺細胞作用の達成と抗がん剤治療への抵抗性克服の観点で魅力的な領域であったが、アポトーシスに関わるターゲット分子の多くは酵素活性を有さず、創薬研究の難しさから、開発が遅延してきた。ところが、近年のタンパク質結晶構造解析技術の進歩によりタンパク質間の相互作用を阻害する低分子のデザインが可能になるにつれ、細胞死シグナルの薬剤の開発が進み、2016年4月には慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者の治療薬として、内因性アポトーシスシグナルを抑制する分子であるBcl-2をターゲットとした阻害剤、venetoclaxがFDAに承認された。今後venetoclaxの承認を契機に、実臨床での細胞死シグナルの理解が進み、新たな阻害剤の開発が進むと考えられる。

本論文は五章より成り、序論の第一章、細胞死シグナルの主要な2つのパスウェイである内因性シグナルと外因性シグナルの両シグナルにおいて重要な機能を担っているXIAP、cIAP-1およびcIAP-2をターゲットとした創薬研究に関して、新規IAP antagonistである薬剤 T-3256336を用いた作用メカニズム、モデル細胞、動物を用いた薬効薬理解析の結果をまとめた第二章、T-3256336の感受性を規定する分子の探索および新規作用メカニズムをまとめた第三章、T-3256336の最適な併用薬の探索と、そのメカニズム解析をまとめた第四章および総括の第五章より構成される。以下に本論の詳細に関して記載する。

序論の第一章に続く、第二章ではオクタピロピラジン骨格を有する新規経口IAP antagonistであるT-3256336がcIAP-1、cIAP-2およびXIAPに選択的に結合し、細胞内でのcIAP-1タンパク質の分解、NF κ Bの活性化、TNF α の産生を誘導し、最終的にがん細胞選択的な強い細胞死をin vitroおよびin vivoいずれにおいても誘導することを明らかにした。さらに、ファーマコダイナミクスパラメーターの解析において、薬効動物モデルの血液中TNF α 量、細胞死およびアポトーシスの指標となるサイトケラチン18の血液中量(サイトケラチン18フラグメントM30およびM65)の増加量は薬効動物モデルにおける抗腫瘍効果と高い相関を示し、臨床において薬効を予測しうる非侵襲的なバイオマーカーとして活用可能であることを示唆した。これらの結果はT-3256336がIAP antagonistとしてのプロファイルに優れており、臨床開発の可能性を示している。

第三章ではIAP antagonistの治療対象となる患者の特定に必須となる単剤での感受性を規定する因子(バイオマーカー)の探索を目的に47がん細胞株を用いた網羅的な解析を行い、IAP antagonist単剤に対する感受性を規定する因子として定常状態でのTNF α 発現レベルが重要であることを明らかとした。さらに新たな感受性群の探索を目的に行った薬理的な解析の結果、T-3256336はこれまで報告されていたヒト腫瘍由来のTNF α だけでなく、マウスの全身性TNF α を誘導し、腫瘍をIAP antagonistに対して感受性へと変化させる作用を有することが明らかとなった。これにより動物モデルにおいてIAP antagonistに対して感受性を示すと考えられるヒトがん細胞株は今回試験したがん細胞株全体の約半数程度となり、臨床での適応可能性が広がったと考えられる。

第四章では臨床現場で重要視されている併用療法に着目し、T-3256336の併用薬の探索を行い、T-3256336はDNAダメージを誘導する化学療法剤、チューブリン阻害剤、Nedd8 activating enzyme阻害剤のpevonedistatと高い併用効果を示すことを明らかにした。また、その作用メカニズムの解析を行い、化学療法剤およびpevonedistatにより誘導されるTNF α による外因性アポトーシスの惹起が主要な併用効果のメカニズムであることを明らかとした。さらに、薬効動物モデルを用いた解析において、T-3256336とpevonedistatの併用はin vivoでも高い抗腫瘍効果を示すことを明らかとした。以上の結果から、IAP antagonistとNedd8活性化酵素阻害剤の併用療法は有効であることが示された。

以上、本研究の成果によりT-3256336が優れたcIAP-1、cIAP-2およびXIAPに対する高い阻害

活性、選択性と優れた薬物動態プロファイルを有する有望なIAP antagonistであることを明らかにした。またトランスレーション研究から、血液中のTNF α 、M30およびM65がIAP antagonistの薬効を予測する非侵襲的なバイオマーカーとなること、定常レベルのTNF α 発現レベルが、IAP antagonistに対する感受性を規定するバイオマーカーになること、IAP antagonistにより誘導される全身性のTNF α を介した新たな作用メカニズムが存在すること、pevonedistatがIAP antagonistの最適な併用薬となることを明らかとした。

これらの研究成果は学術上・応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士(農学)の学位論文の価値あるものと認めた。