

転移性脳腫瘍に対する新規治療薬の開発

Brastianos Lab, Brain Tumor Research Center, Massachusetts General Hospital

山澤 恵理香

はじめに

今回の私の留学先での主たる研究は私の留学先である Brastianos Lab, Brain Tumor Research Center, Massachusetts General Hospital と製薬ベンチャー企業 Kinnate inc. (<https://www.kinnate.com/>) との共同研究です。まだ論文として発表されていない内容であり、特許取得準備中で詳細が公開不可能である内容が多いことをご了承願います。

【背景】転移性脳腫瘍は癌患者の 8~10%に発生し、原発腫瘍の治療の進歩による患者の生存期間の延長に伴い転移性脳腫瘍の罹患率は近年増大している。原発腫瘍がコントロールされている患者でもしばしば脳転移による再発が観察され、原発癌に効果のある化学療法や薬品であっても転移性脳腫瘍に対しては効果が乏しいことが多い。その原因として血液脳関門に加えて腫瘍内不均一が挙げられ、実際に所属研究室の先行研究にて原発肺腺癌と比較して転移性脳腫瘍における PI3K 経路の活性化が検出されている。このように原発腫瘍とは特性が異なる転移性脳腫瘍にも有効な治療が求められており、罹患人数が多く生活の質や予後を悪化させる(転移後生存期間中央値 3-27 ヶ月)転移性脳腫瘍の治療方法の開発には大きなインパクトが期待される。

【方法】製薬ベンチャー企業 Kinnate inc. と共同研究を行った。Kinnate 社が開発した脳血液関門透過性の高い転移性脳腫瘍治療薬候補物質 5 種類(作用機序はそれぞれ異なる)を細胞モデルおよびマウスモデルで検討した。そのうち一つ KIN-7136 については 2023 年 11 月にカナダ、バンクーバーで行われた Society for Neuro-Oncology (SNO) 年次総会にて”Preclinical investigation of a novel brain penetrant MEK inhibitor to target brain metastasis” という題名で口頭発表した。以下その発表内容の要約を記す。下記内容は Kinnate 社とも相談した上での公表可能内容である。

【発表内容】

メラノーマは、脳転移の割合が最も高い癌の一つであり、BRAF 遺伝子変異はメラノーマの脳転移の最大 50-55%に認められる。メラノーマの治療における BRAF/MEK 阻害剤の臨床的成功にもかかわらず、ダブラフェニブおよびベムラフェニブの頭蓋内全奏効率は 42~50%、無増悪生存期間中央値は 3.6~5.5 カ月と限られている。この限られた有効性は、現在利用可能な阻害剤の血液脳関門透過不良に一因がある。新規 MEK 阻害剤 KIN-7136 の脳内/血液濃度比(Kp)は 1.0 以上であり、既存の MEK 阻害剤(0.15-0.3)よりもはるかに高かった。In vitro 細胞生存率アッセイでは、KIN-7136 の強力な腫瘍抑制効果が示され A375 (メラノーマ, BRAFV600E)、HMVII (メラノーマ, BRAFG469V)、LN001 (患者由来肺腺がん, KRASG12V) などの Ras-Raf-MEK-ERK pathway 異常モデルにおいて、IC50 は 15.4~204.9 nM であった。リン酸化 ERK のウェスタンブロットティングにより、A375 細胞株において KIN-7136 による下流抑制が確認された。In vivo では、KIN-7136 の連日経口投与は良好な忍容性を示し、ヌードマウスの A375 脳転移モデルにおいて、コントロール群と比較して全生存期間を有意に延長した (p=0.0289, log-rank 検定)。これらの前臨床データは、Ras-Raf-MEK-ERK pathway 異常脳転移モデルにおける KIN-7136 の活性を確認するものであり、今後の臨床治験へと開発を進めるためのさらなる研究を支援するものである。

*日本での研究成果を継続して出版

Yamazawa, E., et al. (2022). "MRI-based radiomics differentiates skull base chordoma and chondrosarcoma: A preliminary study." Cancers 14(13): 3264.

Sina Neyazi 1,2*, **Yamazawa, E** 3,4*, Karoline Hack 1,2*, et al.

*these authors contributed equally

Transcriptomic and epigenetic dissection of spinal ependymoma (SP-EPN) identifies clinically relevant subtypes enriched for tumors with and without NF2 mutation. *Acta Neuropathol.* (accepted)

アステラス病態代謝研究会からの温かいご支援により、生活上の不安なく研究・研鑽に励むことができております。重ね重ね深くお礼を申し上げてご報告とさせていただきます。