



多発性骨髄腫に対する新たな分子標的治療法の開発へ

～多発性骨髄腫に対する RSK/AKT/S6K トリプル阻害剤ならびに BCL2 阻害剤との併用療法の効果とメカニズム、前臨床試験に関する論文掲載について～

本研究成果のポイント

- RSK/AKT/S6K トリプル阻害剤である TAS0612 は、多発性骨髄腫に対して細胞遺伝学的・分子腫瘍学的異常の様式に関わらず、強力な抗腫瘍効果を発揮する。
- TAS0612 は、多発性骨髄腫の病態形成と予後に関わる重要な分子を制御しうる。
- TAS0612 と BCL2 阻害剤であるの併用は、さらに強力な抗骨髄腫効果を *in vitro*（細胞培養実験）のみならず、疾患モデルマウスでも発揮し得る。これらの結果から、**難治性造血器腫瘍である多発性骨髄腫に対する新たな分子標的治療法の開発が期待**される。

京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 教授 黒田純也らの研究グループは、難治性造血器悪性腫瘍である多発性骨髄腫に対して新規 RSK/AKT/S6K トリプル阻害剤 TAS0612（大鵬薬品工業株式会社）が強力な抗腫瘍効果を発揮しうることを、既存の BCL2 阻害剤であるベネトクラクスとの併用により、さらに強力な抗腫瘍効果を発揮しうることを解明し、本件に関する論文が、科学雑誌『Leukemia』に（10 月 22 日）付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究において、TAS0612 は、染色体異常や遺伝子異常の様式に関わらず、普遍的に骨髄腫由来細胞株、ならびに患者由来初代骨髄腫細胞に対して、抗腫瘍効果を発揮すること、MYC や mTOR に関連する分子のほか、多発性骨髄腫の予後に関わる分子の発現を制御すること、ベネトクラクスとの併用により、*in vitro*（細胞培養実験）ならびに骨髄腫モデルマウスにおいても相加・相乗的抗腫瘍効果を発揮することが明らかになりました。本研究成果をもとに、新たな分子標的治療法の開発が期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Leukemia 発表媒体 ☒ オンライン速報版 ☐ ペーパー発行 ☐ その他 雑誌の発行元国 英国 オンライン閲覧 可 https://www.nature.com/articles/s41375-024-02439-9 掲載日 2024 年 10 月 22 日（日本時間）
論文情報	論文タイトル（英・日） Robust Anti-myeloma Effect of TAS0612, an RSK/AKT/S6K Inhibitor, with Venetoclax Regardless of Cytogenetic Abnormalities

	RSK/AKT/S6K 阻害剤 TAS0612 とベネトクラクスの細胞遺伝学的異常に関わらない強固な抗骨髄腫効果 代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 岡本明也 共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 黒田純也 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 水谷信介 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 塚本 拓 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 民西（桂川） 葉子 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 金山（川路） 悠加 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 水原健太郎 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 村松彩子 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 伊佐怜子 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 藤野貴大 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 志村勇司 大鵬薬品工業株式会社トランスレーショナル研究所 市川幸司
研究情報	研究課題名 「成熟 B 細胞性腫瘍の多様性を克服する革新的新規分子標的治療戦略の開発（分子標的領域）」 代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 黒田純也 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 志村勇司 資金的関与（獲得資金等） 文部科学省学術研究助成基金助成金、日本医療研究開発機構革新的がん医療実用化研究事業、日本血液学会研究助成、日本骨髄腫学会奨励賞研究助成、日本白血病研究基金研究助成

【論文概要】

1. 研究の背景

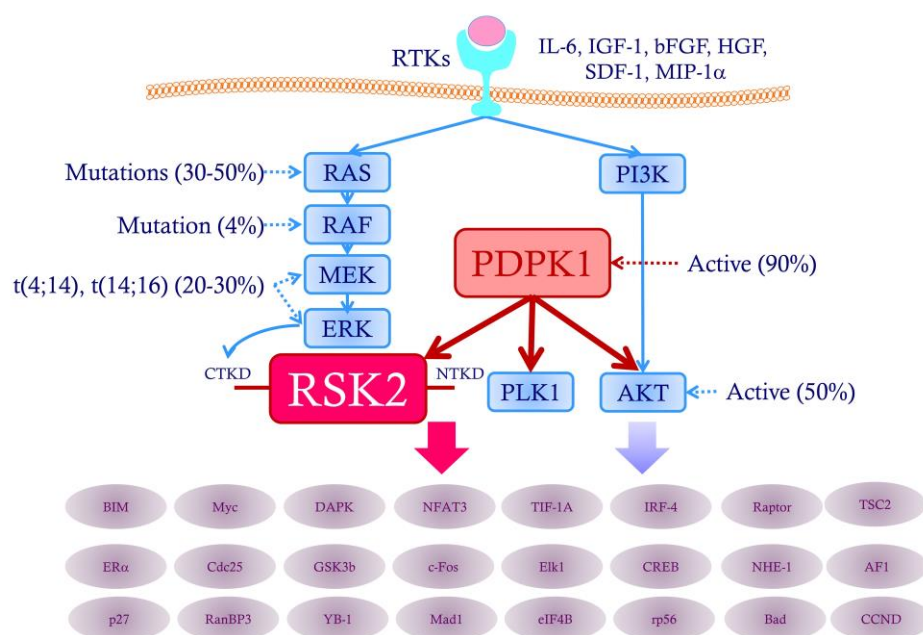
多発性骨髄腫は貧血、腎障害、溶骨性病変、高カルシウム血症など多彩な臨床症状を呈する造血器腫瘍です。高齢者に好発することから、近年、人口高齢化に伴い罹患患者数は増加の一途にあり、その治療成績の改善の重要性は増すばかりです。

しかしながら、従来、多発性骨髄腫は古典的な殺細胞性抗がん剤に対する抵抗性が高度であり、治療効果が得づらい難治性造血器腫瘍の代表格です。そして、その難治性の重要な原因の一つとして、骨髄腫細胞が有する高度で複雑な染色体異常や遺伝子異常が、抗がん剤の効果を低減することが挙げられます。さらに問題なのは、そうした異常のパターンが患者さんごとに異なること、あるいは一人の患者さんの体内においても、異常のパターンの異なる細胞が混在することです。つまり、多発性骨髄腫という一つの病気のように見えながら、実際には分子腫瘍学的に多様な異なる状態が混在しており、同じ治療を行って

も患者さん毎に効果の程度も異なる不均一な病態であるため、画一的な治療法を講じることが極めて難しい病態と言えます。そうしたなか、骨髄腫細胞のプロテアソーム阻害薬、免疫調節薬、各種のモノクローナル抗体薬を応用した新規治療戦略が数多く開発され、それらによって予後は大きく改善しました。また、最近では二重特異性抗体やキメラ抗原受容体T細胞療法などの細胞免疫療法も開発され、予後はさらに改善傾向にあります。しかしながら、こうした最新の治療法をもってしても完治を得ることは難しく、更なる新規治療薬の開発は今も重要な課題です。

近年はプレジジョン・メディシンと呼ばれる遺伝子異常のタイプに合わせた治療薬を活用することへの期待が高まっています。しかしながら、多発性骨髄腫ではあまりにも分子生物学的な異常が多様であるため、そうした治療開発を行うことは現実的でないといわれは考えています。そして私たちは発想を転換し、**高度に複雑で多様、不均一な分子腫瘍学的異常を有する多発性骨髄腫においても、患者を選ばず普遍的に効果を発揮し得るような分子標的を探索・同定し、それに基づく治療を開発することを目的とした研究を10年余にわたり継続しました。**多発性骨髄腫では様々ながん種で活性化が病態形成に関わるRAS/MAPK経路の最下流で多くの分子の制御を司るハブとして機能するRSK2が、殆ど全例で活性化していること(Shimura Y, Mol Cancer Ther 2012)、その活性化はPDPK1という分子のエピジェネティック異常に伴う発現亢進・恒常的活性化、それに加えて細胞外からの刺激、各種の遺伝子異常や染色体異常による多重効果によって、もたらされること(Chinen Y, Cancer Res 2014, Tatekawa S, Br J Haematol 2017)、RSK2の機能をAKTが補完すること(Isa R, Int J Mol Sci 2022)を見出すとともに(図1)、同様の機序は類縁疾患であるB細胞性リンパ腫においても認められることを見出してきました(Maegawa S, Exp Hematol 2018, Matsumura-Kimoto Y Cancer Med 2020)。そして、これらの研究成果を理論的基盤とし、いよいよ具体的な治療開発に向け、大鵬薬品工業株式会社との共同研究のもと、RSK、AKT、S6Kの3分子を同時に阻害し得るTAS0612の多発性骨髄腫ならびにB細胞性リンパ腫(Katsuragawa-Taminishi Y, Cancer Sci 2023)に対する効果を検討するに至ったのです。

(図1)

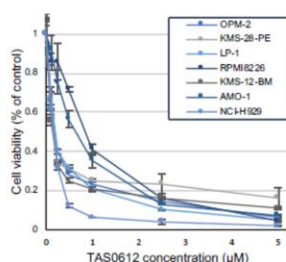


2. 研究の成果

はじめに様々な異なる染色体異常、遺伝子異常を有する骨髄腫由来細胞株に対して TAS0612 がアポトーシス誘導、細胞周期停止を伴う抗腫瘍効果を発揮することを確認しました。同時に TAS0612 は、患者骨髄由来の初代骨髄腫細胞に対しても *ex vivo* (生体外) で良好な抗腫瘍効果を発揮することを確認しました。さらに、こうした抗腫瘍効果の背景として、TAS0612 が多発性骨髄腫の病態形成に極めて重要な MYC、RAS、mTOR などに支配される多くの遺伝子ならびに予後に関連する多くの遺伝子の発現を重複して多重に制御する分子薬理学的効果が示されました。この効果は TAS0612 による多発性骨髄腫の分子腫瘍学的複雑性や不均一性を凌駕し得る根拠として想定されます。次に更なる TAS0612 の応用法のひとつとして、急性骨髄性白血病や慢性リンパ性白血病に対して既に臨床実装されている BCL2 阻害剤であるベネトクラクスとの併用効果を検討しました。従前、ベネトクラクスは、多発性骨髄腫においては、t(11;14)染色体転座を有する約 25%程度の症例のみ有効性を示せないことが既知でしたが、**興味深いことに TAS0612 との併用では、染色体異常の様式に関わらず強力な相乗的抗腫瘍効果を発揮しうることが判明しました。この結果をもとに、骨髄腫モデルマウスにおいて TAS0612 単独ならびにベネトクラクスとの併用療法の効果を検討したところ (前臨床試験)、TAS0612 は投与量依存的な抗腫瘍効果を発揮し、ベネトクラクスとの併用効果を発揮することが認められました。**

(図 2)

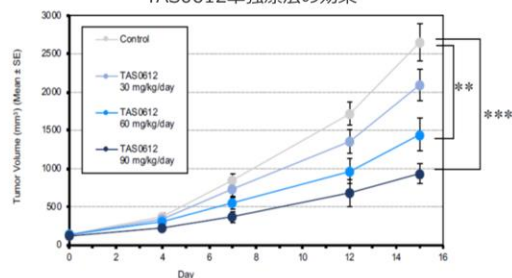
TAS0612の骨髄腫細胞株に対する
in vitro増殖抑制効果



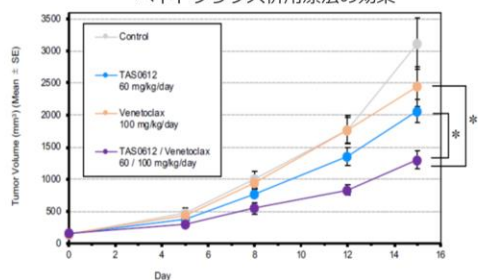
骨髄腫細胞株の染色体異常と遺伝子異常

HMCL	AMO-1	NCI-H929	OPM-2	LP-1	RPMI8226	KMS-12-BM	KMS-28-PE
Chromosome abnormality							
t(4;14)	-	+	+	+	-	-	-+
t(11;14)	-	-	-	-	-	+	-
t(14;16)	-	-	-	-	-	-	-
t(8;14)	+	-	-	+	-	+	+
13q-	-	+	-	-	-	+	+
1q+	+	+	+	+	+	+	+
Gene mutation							
NRAS	-	G13D	-	-	-	-	-
KRAS	-	-	-	-	G12A	-	G12A
FGFR3	-	-	K650E	-	-	-	-

骨髄腫モデルマウスにおける
TAS0612単独療法の効果



骨髄腫モデルマウスにおけるTAS0612と
ベネトクラクス併用療法の効果



3. 今後の展望

これらの研究結果から、多発性骨髄腫に対する新規治療の開発に向けて、臨床開発の推進、同時に更に有効な新たな化合物の探索が期待されます。

<研究に関すること>

血液内科学 教授 黒田純也

電 話：075-251-5740

E-mail: junkuro@koto.kpu-m.ac.jp

<広報に関すること>

事務局企画広報課 堤

電 話：075-251-5804

E-mail: kouhou@koto.kpu-m.ac.jp