

# MENIN-MLL結合阻害による 新規白血病治療薬(DSP-5336)の開発 —血液がん領域でのグローバル スペシャライズドプレーヤーを目指して—



住友ファーマ株式会社  
がん創薬研究ユニット  
清水 崇史

## DSP-5336: A Promising MENIN-MLL Inhibitor for Precision Medicine in Acute Myeloid Leukemia

Sumitomo Pharma. Co., Ltd.  
Cancer Research Unit  
Takafumi SHIMIZU

The 11q23 abnormalities involving mixed lineage leukemia (MLL) gene are frequently found in adult and pediatric patients with acute leukemia. MLL rearrangements (MLL-r) are often associated with poor prognosis and show poor response to currently available therapies; thus, developing more effective therapies is urgently required. The leukemogenic activity of MLL fusion proteins, the products of the chimeric genes of MLL and its fusion partners generated by MLL-r, is critically dependent on direct interaction with MENIN. Therefore, we have generated a MENIN-MLL interaction inhibitor (DSP-5336), which showed durable anti-leukemogenic activity against acute leukemia with MLL-r or NPM1 mutations in non-clinical studies. DSP-5336 is an ongoing Phase I/II clinical trial that aims to fulfill unmet medical needs for acute leukemia.

### はじめに

血液のがんである白血病は、主に骨髄内に存在する造血細胞に遺伝子変異が生じることで発症し、分化能を失った幼若造血細胞（芽球）の自律的な増殖を特徴とする。白血病は、慢性白血病（慢性骨髄性白血病（CML）および慢性リンパ性白血病（CLL））と急性白血病（急性骨髄性白血病（AML）および急性リンパ性白血病（ALL））に大別される。近年の研究により、白血病の病因・病態が染色体・遺伝子レベルで解明され、特異的な遺伝子異常が白血病の治療予後に関与することが明らかになり、遺伝子異常に基づいた白血病型の分類と、それぞれの分類に対する最適の治療法が確立されつつある<sup>1),2)</sup>。慢性骨髄性白血病ではほぼ全ての症例でBCR-ABL融合遺伝子がコードするBCR-ABLチロシンキナーゼが恒常的に活性化し、この機能を阻害するグリベックなどのチロシンキナーゼ阻害剤の開発により5年生存率は95%以上と飛躍的に改善した<sup>3),4)</sup>。一方、急性白血病で見られる発がんドライバー遺伝子異常は転写因子やクロマチン制御因子

など治療薬の標的とするには困難な分子が多く、遺伝子変異の種類も多岐にわたることから、分子標的薬の開発が遅れ、多くの急性白血病においてはまだ化学療法が第一選択肢である。急性白血病は遺伝子変異の種類により予後良好群、中間群、不良群の3種類に区別されるが、予後不良群では化学療法の奏効率が低く5年生存率は30%程度と極めて低い<sup>5),6)</sup>。本稿では、予後不良群に属するMixed lineage leukemia (MLL) 遺伝子転座を有する白血病の革新的治療薬として創生され、現在臨床開発ステージにある“MENIN-MLL結合阻害剤 (DSP-5336)”について、非臨床薬理データおよび最新の臨床データの一部を用い、その有効性と将来性について紹介する。

### MENIN-MLL蛋白結合の発見

染色体11q23転座は、成人急性白血病全体の10%程度、乳児急性リンパ性白血病の80%と比較的高頻度に検出される<sup>7)-9)</sup>。染色体11q23転座を有する急性白血病は、早い病態進行を特徴とし、強い抗がん剤を用い

た治療や造血幹細胞移植を行っても再発しやすいことから、その予後は極めて不良であり革新的な治療法の確立が求められている<sup>10)</sup>。染色体11q23転座は、11番染色体長腕(11q23.3)に座位するMLL遺伝子を切断点とする相互転座により、MLL遺伝子N末端領域とパートナー遺伝子がin frameで融合したMLL融合遺伝子が生じることで白血病を発症する<sup>11)</sup>。著者らの共同研究者である横山は、MLL融合遺伝子により発現するMLL融合蛋白質がMENINという共作用因子と相互作用することで白血病を引き起こす分子機構を報告した<sup>12)</sup>。その後の研究から、MLL融合蛋白質はMENINという共作用因子と結合する事で、LEDGFという別のタンパク質が存在する特定の転写制御領域(HOXA9/MEIS1プロモーターなど)に結合することで白血病発症に関わる遺伝子群の発現を活性化する事が明らかになった<sup>13)</sup>。本報告では、MLL融合遺伝子により白血病化した細胞においてMENIN遺伝子を欠損させると白血病細胞は未分化性を維持できなくなり分化が誘導されることが示されている。また、MLL融合遺伝子を造血細胞に発現させることで作製した白血病モデルマウスにおいてMENIN遺伝子を欠損させると致死性の白血病が寛解することが示された。以上の結果から、MLLとMENINの分子間結合を阻害する低分子化合物がMLL依存的な発がん関連因子の転写活性化を阻害し、分子標的薬として働くという着想に至った (Fig. 1 Upper)。

この一方で、近年の研究からMLL遺伝子転座を有さない一部の白血病においても、野生型MLLを介して白血病を発症する分子機構が明らかにされつつある<sup>14)</sup>。その一例としてNPM1遺伝子変異(NPM1c)

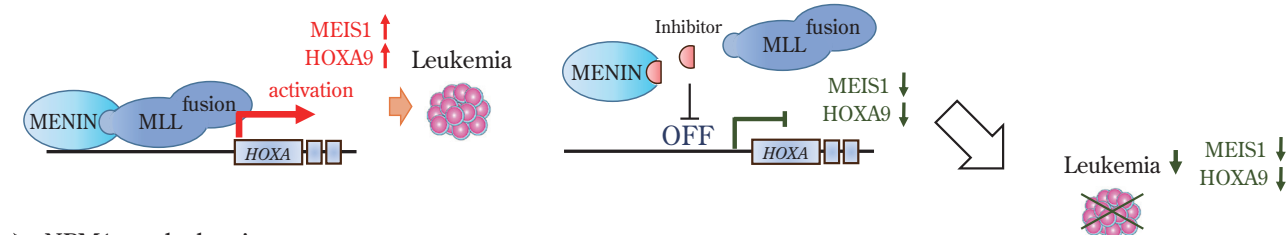
を有する白血病が挙げられる。NPM1遺伝子変異は予後中間群に属するが、本遺伝子変異を有する白血病患者の大半はFLT3変異、IDH1/2変異、DNMT3A変異などを併発しており、これらの遺伝子変異は予後を増悪させる<sup>15)</sup>。併発する遺伝子変異により治療方針などは異なるものの、予後不良因子を併発するケースにおいては造血幹細胞移植が推奨されることからアンメットメディカルニーズは高い。NPM1遺伝子変異を有する白血病においては、NPM1cが野生型MLLとの結合を介して転写活性化因子として働き、HOXA9, MEIS1などの白血病関連遺伝子の発現を誘導することで病態発症する分子機構が報告されている<sup>16)</sup>。本分子機構において、野生型MLLはMENINと結合することでLEDGFと共役し、転写制御領域(HOXA9/MEIS1プロモーターなど)に結合することで白血病発症に関与する遺伝子群の発現を活性化する。このことから、MENIN-MLL結合阻害剤は、「野生型MLL/MENIN複合体の機能を介してHOX遺伝子群を高発現する白血病」に対しても有効であることが示唆されている (Fig. 1 Lower)。

### 新規MENIN-MLL結合阻害剤 “DSP-5336”

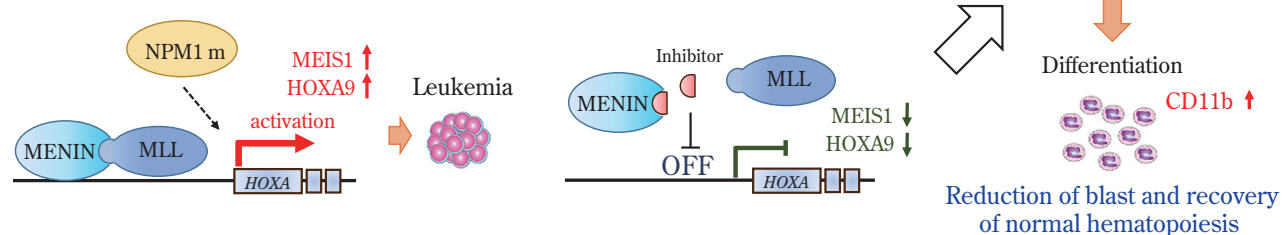
#### DSP-5336の創生

MENIN-MLL結合阻害剤であるDSP-5336は、MLLとMENINのタンパク質間相互作用(Protein-protein interactions; PPI)を標的とした次世代型のPPI分子標的薬として創生された<sup>17)</sup>。通常低分子化合物によるタンパク質の機能阻害は、本来タンパク質が持っている低分子基質と結合するポケット構造を標的とす

#### ➤ MLL-r leukemia



#### ➤ NPM1-mut leukemia



**Fig. 1** MENIN-MLL inhibitor turns off the leukemic gene transcription in AML cells with MLL-r/NPM1 mutation and induces terminal differentiation.

る場合が多い。実際に、これまでに承認されている分子標的型抗がん剤の多くは、深いポケット構造を有する酵素の活性部位を標的とする阻害剤である。その一例として、慢性骨髄性白血病治療薬であるグリベックはBCR-ABLにおけるチロシンキナーゼ活性部位にATPと拮抗的に結合することで薬理効果を発揮する<sup>18)</sup>。しかしながら、MENIN蛋白質は酵素機能を持たない分子であることから標的となり得るこのような深いポケット構造を有さない難易度の高い創薬標的であった。一方で、共同研究者の研究においてMLLタンパクN末端に存在するRXRFPという短いペプチド配列がMENIN側の広範な領域によって認識されている結合様式が明らかになった<sup>12)</sup>。さらに結晶構造解析の結果からMENIN-MLL結合は、MLLタンパクN末端領域に存在するRXRFP配列を含むMBD (Menin binding domains) が、MENINタンパクに存在する比較的広く浅いポケット構造にはまり込む(鍵と鍵穴の)結合様式を有するdruggableな標的であることが明らかになった<sup>19)</sup>。本事実を基に、MENINタンパクの浅いポケット構造を標的に独自の*in silico*アプローチと創薬探索研究を駆使することでMENINタンパク表面に新たな化合物結合部位を見いだすことに成功し、MENIN-MLL結合を選択的かつ強力に阻害する化合物群を見いだした。さらにMLL融合遺伝子

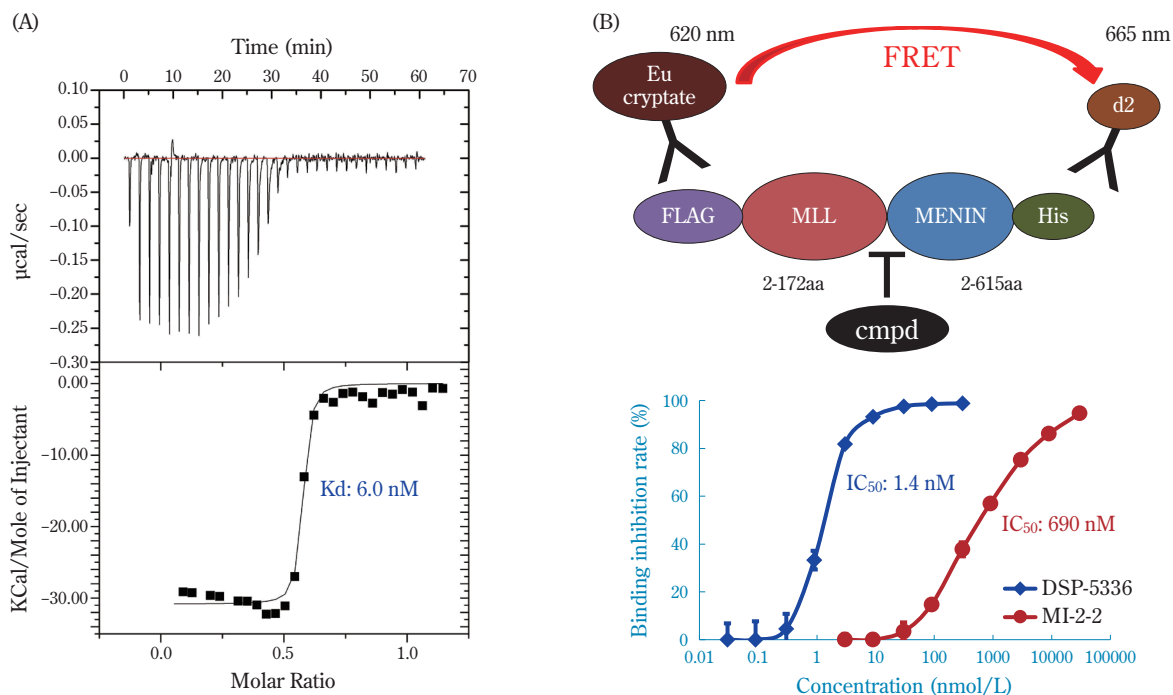
を改変しMENIN結合を介さずにMLL転写経路が活性化している白血病細胞を独自に作製し、化合物スクリーニングにおけるカウンターアッセイとして用いる事で非特異的な作用による細胞毒性が小さい臨床候補化合物DSP-5336の創生に至った。

### DSP-5336の薬理効果

#### A) *in vitro*における薬理効果

・ Cell-free評価系～MENIN-MLL結合阻害評価～

次世代型のPPI分子標的薬として創生されたMENIN-MLL結合阻害剤“DSP-5336”は、等温滴定型カロリメトリー (ITC) 試験においてMENINタンパクに対する強い親和性 ( $K_d = 6.0$  nM) が確認された (Fig. 2A)。続いて、MENIN-MLL結合阻害能をTR-FRET (HTRF法) アッセイを用いて評価した。本アッセイ系は、それぞれ異なる蛍光色素を結合したMENINタンパクとMLLタンパク (N末端領域) の結合に起因するFRETシグナルを用いた化合物評価システムである。本アッセイ系において、DSP-5336は $IC_{50} \leq 10$  nMという極めて低い濃度でMENIN-MLL相互作用を阻害することが示された (Fig. 2B)。以上の結果から、DSP-5336はMENINと結合することで、MLLとのタンパク質相互作用を強力に阻害することが示された。



**Fig. 2** DSP-5336 directly bound to MENIN and inhibited the MENIN-MLL interaction.

(A) Binding isotherm from ITC for DSP-5336 binding to MENIN protein, demonstrating binding affinity ( $K_d$ ).

(B) Inhibition of the MENIN-MLL interaction separates the Europium cryptate donor from the d2 acceptor and decreases the HTRF ratio (emission intensity at 665 nm/emission intensity at 620 nm). Binding inhibition rates were calculated using the HTRF ratio and  $IC_{50}$  values were calculated by logistic curve fitting. Three independent tests were conducted.

**Table 1** DSP-5336 selectively inhibited the cell growth of human leukemia cell lines. Cells were seeded in 96-well plates and DSP-5336 at a range of concentrations was added. After incubating for 7 days, cell viabilities were measured using PrestoBlue Cell Viability Reagent. IC<sub>50</sub> values were estimated based on the cell viability data, using the sigmoid Emax model.

Cell line	MLL- $\gamma$ /NPM1 mutation	IC <sub>50</sub> (nM)
MV4-11	MLL-AF4	10.2
MOLM-13	MLL-AF9	14.7
KOPN-8	MLL-ENL	30.8
OCI-AML3	NPM1 mutation	15.3
HL-60	None	> 10000
MOLT-4	None	> 10000
Reh	None	> 10000

・細胞評価系～白血病細胞に対する選択的薬理効果～

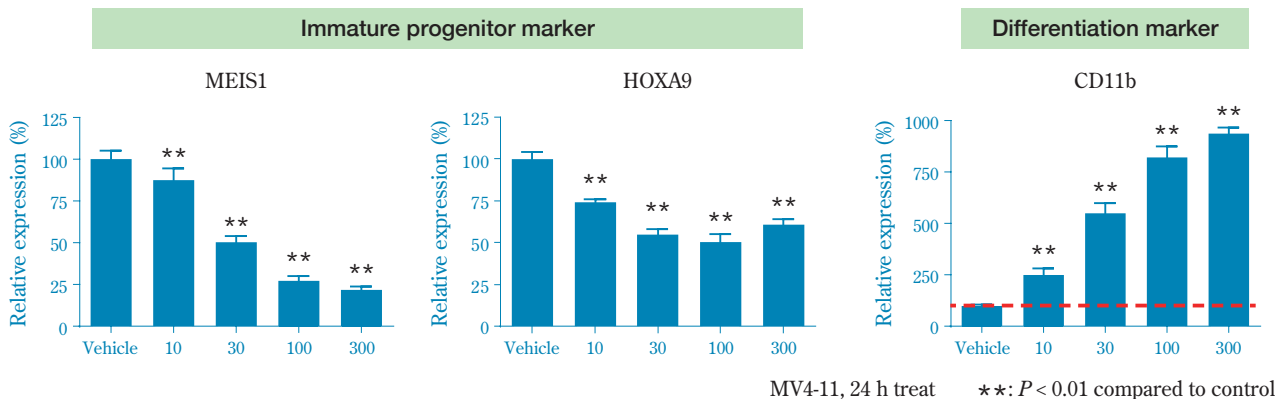
DSP-5336の細胞レベルにおける薬理効果を種々のヒト白血病細胞株にて検証した。DSP-5336は、MLL遺伝子転座を有する3種のヒト白血病細胞株 (MLL-AF4陽性細胞; MV4-11, MLL-AF9陽性細胞; MOLM-13, MLL-ENL陽性細胞; KOPN-8) に対し低濃度 (IC<sub>50</sub>; 10~30 nM) で増殖抑制効果を示す一方、MLL遺伝子転座を有さない3種のヒト白血病細胞株 (HL-60, MOLT-4, Reh) に対しては全く増殖抑制を示さなかった (Table 1)。加えて、NPM1遺伝子変異 (NPM1c) を保有するOCI-AML3細胞 (MLL遺伝子転座なし) に対しても増殖抑制効果を示したことから、野生型MLLの機能を介して増殖する白血病細胞に対しても薬理効果が期待される (Table 1)。以上の結果からDSP-5336がMENIN-MLL結合依存的な白血病細胞

(MLL転座またはNPM1変異を有する白血病細胞) の増殖を選択的に抑制することが示された。

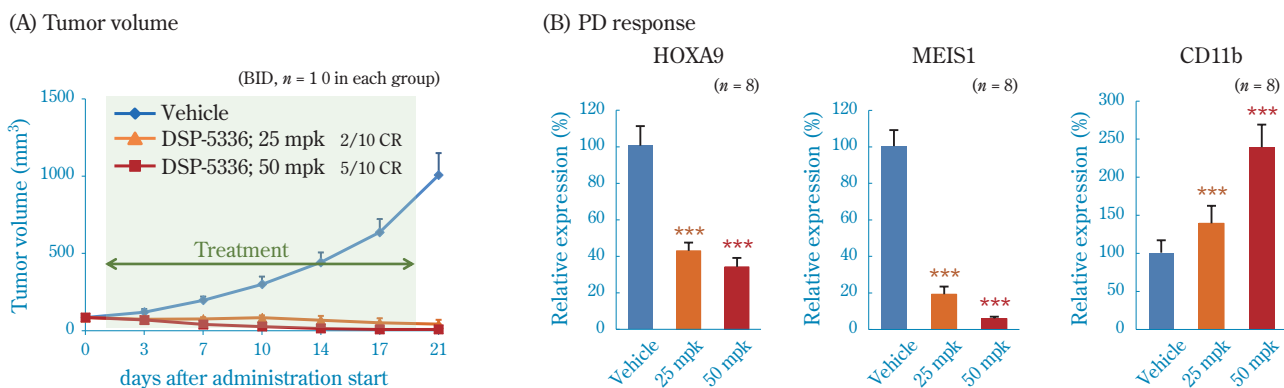
新薬開発におけるPOM (Proof of mechanism) の証明には、薬剤の分子作用機序に基づいた効果指標となる薬力学的バイオマーカー (Pharmacodynamics marker; PDマーカー) が必要となる。DSP-5336は、MENIN-MLL結合阻害により白血病関連遺伝子の発現を抑制し、白血病細胞 (芽球) の増殖を抑制し分化を誘導する作用機序を有する。そこで、ヒトAML細胞株の一つでありMLL-AF4転座を有するMV4-11細胞を用い、DSP-5336処理によるPDマーカー変動を確認した。その結果、MENIN-MLL相互作用に伴い発現するHOXA9、MEIS1などの未分化マーカー遺伝子 (白血病関連遺伝子) において、DSP-5336濃度依存的な発現量減少が確認された。更に、骨髄球系細胞における終末分化マーカーであるCD11bにおいて、DSP-5336濃度依存的な発現量増加が確認された (Fig. 3)。以上の結果は、DSP-5336がMENIN-MLL蛋白結合阻害することで白血病発症に深く関与する未分化マーカー遺伝子の発現を抑制し、分化誘導を引き起こすことを示唆している。

B) *in vivo*における薬理効果

DSP-5336は、経口薬として開発されておりマウスを用いた薬物動態試験において良好なPKプロファイル (薬効発揮に十分な血中暴露) が確認されている。ヌードマウス皮下にMLL遺伝子転座を有するヒトAML細胞株 (MV4-11細胞) を移植した担がんモデル [Cell Line-Derived Xenograft (CDX) model] における薬効試験では、毒性所見が観察されない投与量である50 mg/kg/BID (p.o.) において薬剤投与後10日に全試験個体 (5/5例) での完全な腫瘍縮退が観察され、



**Fig. 3** DSP-5336 modulates the expression of MENIN-MLL-associated PD markers in the MV4-11 cell line. RT-qPCR was performed on MV4-11 cells after treatment with DSP-5336 for 24 hours. The expression levels of HOXA9, MEIS1, and CD11b were normalized to GAPDH and referenced to the vehicle-treated control. Values are presented as mean ± S.D. (n = 6). \*\* P < 0.01 vs vehicle (the Dunnett's test).



**Fig. 4** DSP-5336 demonstrated antitumor activity with a corresponding PD response in a subcutaneous MV4-11 xenograft model.

- (A) MV-4-11 cells were subcutaneously inoculated into NOD/SCID mice. The dosing formulations were administered orally twice daily for 20 days. Values are presented as mean  $\pm$  S.D. ( $n = 10$ ). \*\*\*  $P < 0.001$  vs vehicle group (the Dunnett's test). CR, complete remission.
- (B) MV-4-11 cells were subcutaneously inoculated into NOD/SCID mice. The dosing formulations were administered orally twice a day on days 1 and 2, and once a day on day 3. After administration on day 3, the tumors were collected, and RT-qPCR was performed. The expression levels of HOXA9, MEIS1, and CD11b were normalized to GAPDH and referenced the vehicle-treated group. Values are presented as mean  $\pm$  S.D. ( $n = 8$ ). \*\*\*  $P < 0.001$ , \*\*  $P < 0.01$  vs vehicle group, (the Dunnett's test).

低用量となる25 mg/kg/BID (p.o.)においても投与量依存的に有意な腫瘍増殖抑制が観察された (Fig. 4A)。本薬理試験において残存腫瘍組織におけるPDマーカー変動解析を行ったところ、薬剤投与量依存的な腫瘍の未分化性を示す遺伝子マーカー (HOXA9, MEIS1) の有意な発現低下 (Fig. 4B) と単球・顆粒球系細胞における終末分化マーカー (CD11b) の有意な発現上昇 (Fig. 4B右) が観察されている。以上の結果から、DSP-5336はマウス生体内において薬理効果を示すに十分な薬物動態プロファイルを示すと共に、主だった毒性所見を示さない薬物濃度においてMLL融合遺伝子を有するヒト白血病細胞の増殖を抑制し分化を促すことが確認された。

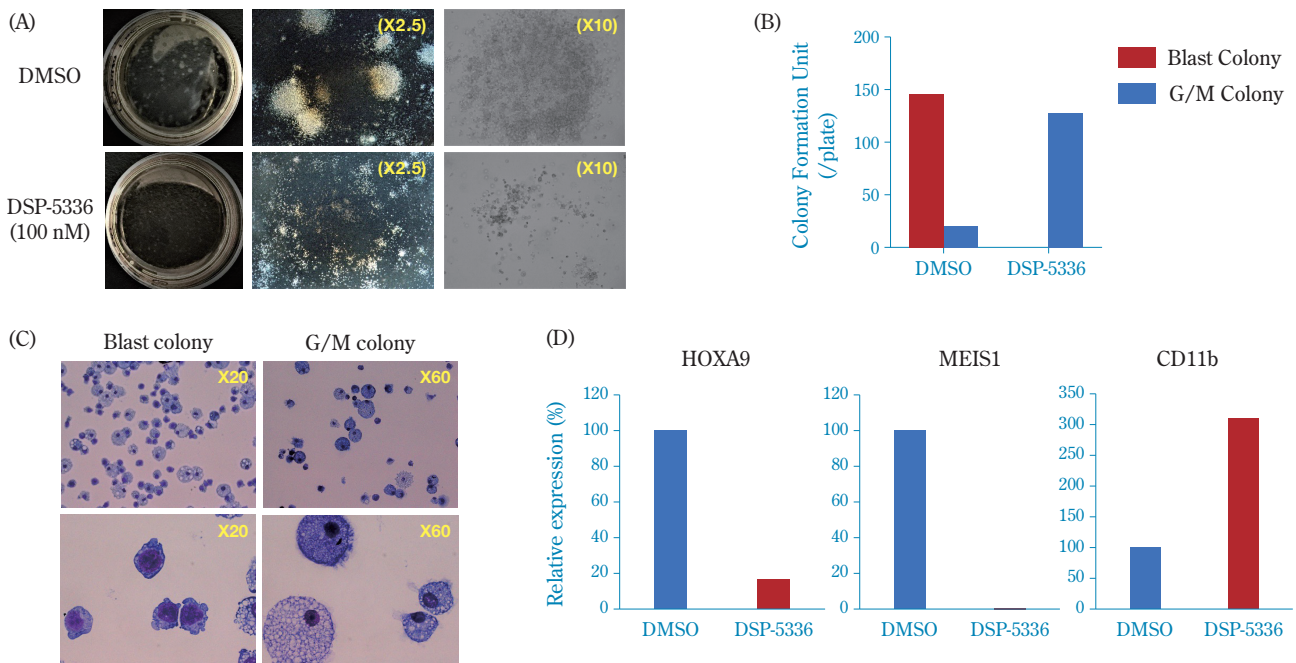
### トランスレーショナルリサーチ；ヒト臨床検体における有効性

新薬の開発において、患者を対象とした臨床試験を行う前にマウスなどのモデル動物を用いた非臨床試験は必要不可欠である。この一方で、実験動物を用いた非臨床試験結果と、患者を対象とした臨床試験結果の乖離が新薬開発における課題となっている<sup>20)</sup>。本課題における原因として、非臨床試験で用いられる“がん細胞株”と“実臨床におけるがん細胞”の違いが考えられる。非臨床試験で汎用される“がん細胞株”は、長期培養を経て樹立される過程において、オリジナルのがん細胞から遺伝子変異やエピジェネティック変化などが加わり、培養条件に適した増殖能の高いクローンとして選択されていることから、実臨床における

がん細胞の性質を必ずしも維持していない。そこで、DSP-5336の開発においては、臨床試験における確度を高める目的から、国立がん研究センターが保有する急性白血病患者検体を用いたトランスレーショナル・リサーチ (橋渡し研究) を行った。

#### A) 白血病臨床検体を用いた *ex vivo* 薬理評価

急性骨髄性白血病 (AML) 患者より採取された骨髄単核球を半固形培地 (SCF, IL-3, GM-CSF含有) に播種すると臨床検体に含まれる白血病幹細胞の強い増殖性に起因する白血病細胞コロニーが形成される (コロニーフォーメーションアッセイ)。本アッセイ系を用いMLL-AF6融合遺伝子を有する急性骨髄性白血病患者検体におけるDSP-5336の薬理効果を検討した結果、DSP-5336を100 nMで処理することで顕著な白血病コロニー形成阻害が観察された (Fig. 5A&B)。この際、白血病コロニーは形態学的に未分化な細胞より構成される大型コロニー形成 (Blastコロニー) を特徴とするが、DSP-5336処理によりBlastコロニーの消失および分化した顆粒球細胞から構成される小型コロニー (G/Mコロニー) への変化が観察された (Fig. 5A&C)。更に、コロニー形成細胞における遺伝子発現変動を確認した結果、PDマーカーとなる腫瘍未分化性を示す遺伝子 (HOXA9, MEIS1) の発現低下と単球・顆粒球系細胞における終末分化マーカー (CD11b) の発現上昇を確認した (Fig. 5D)。以上の結果は、DSP-5336が“実臨床における白血病細胞”に対し十分な薬効を示すと共に、その作用機序が白血病細胞に対する増殖阻害と分化誘導にあることを示している。



**Fig. 5** DSP-5336 showed *ex vivo* efficacy in primary patient samples with MLL-AF6.

Primary patient samples were treated with DSP-5336 (100 nM) or DMSO for 10 days.

Representative images of colonies (A) and Wright-Giemsa-stained cytopsin (C) for primary patient samples with MLL-AF6.

The number of blast and G/M colony formation units was counted (B).

RT-qPCR was performed on primary patient samples after treatment with DSP-5336 for 10 days. The expression levels of HOXA9, MEIS1, and CD11b were normalized to GAPDH and referenced to DMSO-treated controls (D).

また臨床検体において作用機序に基づくPDマーカー変化が観察されたことから、臨床試験におけるPDマーカーとしての有用性を示す結果と考えられる。

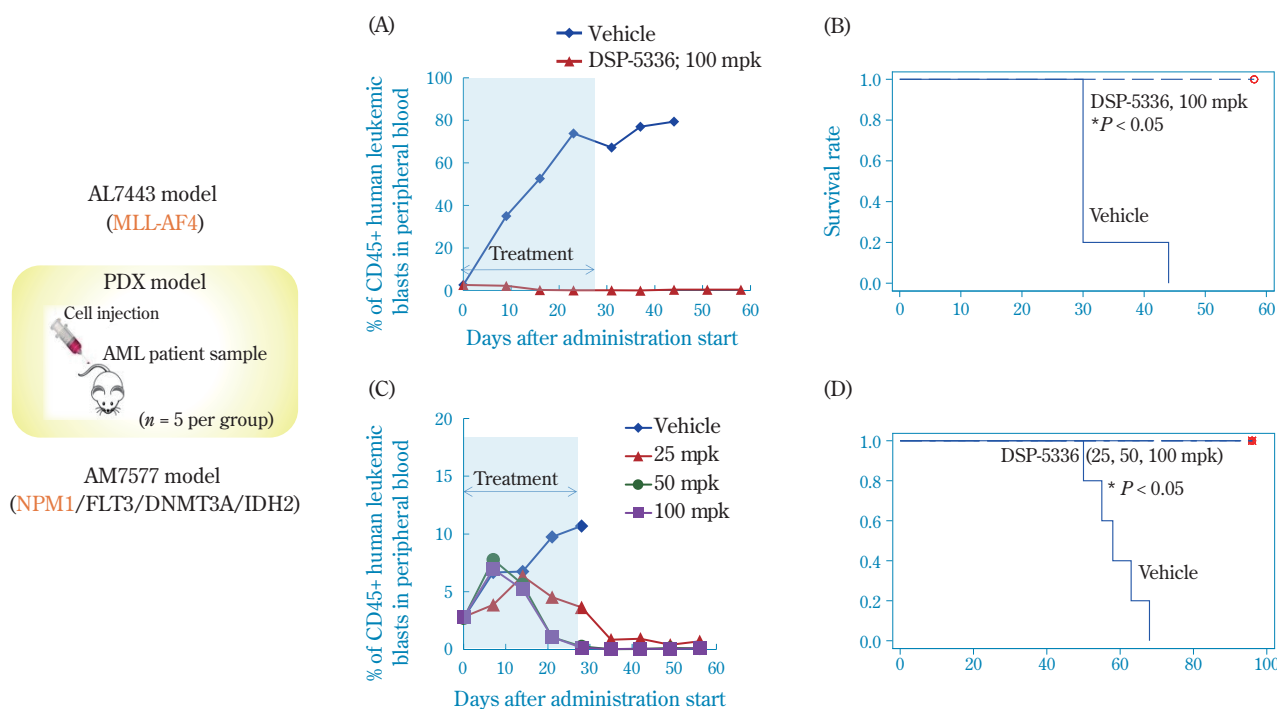
#### B) Patient-derived xenograft (PDX) modelにおける薬理評価

AML患者由来骨髓細胞を高度免疫不全マウスに骨髓移植することで作製できるPDX (Patient derived xenograft) modelは、ヒト急性骨髄性白血病病態を反映した疾患モデルである<sup>(20,21)</sup>。白血病細胞株を免疫不全マウスの皮下に移植するCDX (Cell Line-Derived Xenograft) modelは、簡便な試験であるもののヒト白血病の特徴である、末梢血における白血病芽球の出現、白血球増加、貧血などを伴う正常造血の阻害、肝脾腫といった表現型を呈さない問題点がある。一方、PDXモデルは、ヒトAML幹細胞がマウス骨髓内の至適微小環境に生着することで疾患発症するヒトAML臨床像を模した高次モデルである。このようにして作製されたPDXモデルを用いて薬理試験を行うことで、実際のヒト白血病における高い臨床予測性が期待できる。MLL-AF4融合遺伝子を保有するAML患者検体を用いて作成したPDX modelにDSP-5336を毒性所見が観察されない用量 (100 mg/kg/BID(p.o.)) で

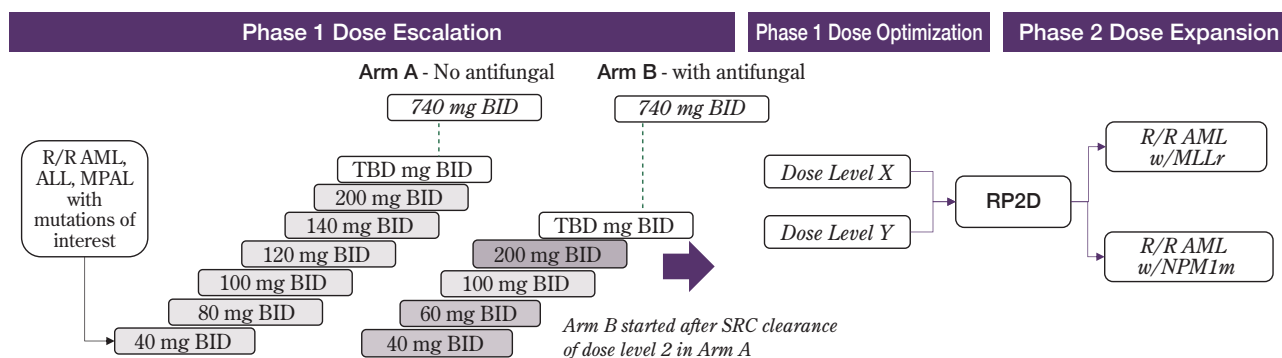
28日間投与した結果、コントロール群は末梢血における白血病芽球 (ヒトCD45陽性細胞) の異常増殖を伴う致死性のAMLを発症するのに対し、DSP-5336投与群では血液学的完全寛解 (末梢血における白血病芽球 (ヒトCD45陽性細胞) の消失) を伴う有意な生存延長が確認された (Fig. 6A&B)。また、NPM1およびFLT3/IDH2/DNMT3Aに遺伝子変異を保有するAML患者由来の骨髓細胞を移植することで作製したPDXモデルにおいても、DSP-5336 (25, 50, 100 mg/kg/BID (p.o.)) を28日間投与することで末梢血中の白血病芽球が消失し、致死性の白血病が寛解することを確認した (Fig. 6C&D)。本モデルにおいては、25 mg/kg/BID (p.o.) という低用量でも完全寛解を誘導していることから本剤の強い薬理効果が確認された。以上の結果は、DSP-5336のヒト白血病に対する高い有効性を示すと同時に臨床試験における高い治療効果を期待させる内容である。

#### 臨床試験

新規MENIN-MLL結合阻害剤として創生されたDSP-5336は、さまざまな非臨床研究の結果を基にグローバル治験申請を行い、米国 (2021年7月) 日本



**Fig. 6** DSP-5336 induced complete remission and significantly prolonged of survival in the PDX models. Primary patient-derived leukemia cells with MLL-AF4 or NPM1 mutations were transplanted into NOD/SCID mice, and the tumor burden was determined by the frequency of human CD45-positive cells in peripheral blood using flow cytometry. Dosing was initiated when the mean tumor burden was approximately 3%. The dosing formulations were administered orally twice daily for 28 d. (A and C) The tumor burden in the peripheral blood was analyzed weekly. Values represent mean (n = 5). (B and D). Kaplan-Meier survival curves of vehicle- or DSP-5336-treated mice in the PDX model. \* P = 0.0037 vs vehicle group, (log-rank test).

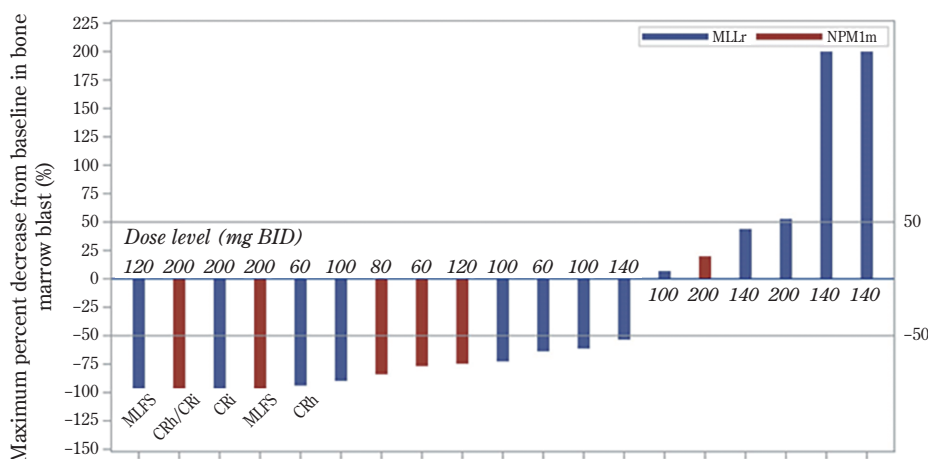


**Fig. 7** Clinical study design of DSP-5336

- Dose escalation is guided by a Bayesian Logistic Regression Model
- Phase 1 was narrowed to include only patients with mutations of interest (e.g., MLLr or NPM1m), as documented by the standard of care testing prior to enrollment.

(2021年12月)、カナダ (2022年2月) において治験申請が受理され、現在臨床第I/II相試験が進行中である。本臨床試験の概要としては、非臨床安全性評価試験の結果を踏まえヒト初回投与量を80 mg/man/dayとし、1480 mg/man/dayを臨床第I相パートにおける最大投与量と設定している。これに加え、白血病患者において感染症予防の観点からしばしば使用されるアゾール系抗真菌薬が、DSP-5336の代謝安定性に影

響を及ぼす可能性を配慮し、臨床第I相パートは全ての再発・難治性急性白血病 (R/R Acute Leukemia) 患者を対象にアゾール系抗真菌剤の有無により2群 (アームAおよびアームB) に分けて用量漸増試験を実施している。本臨床第I相パートにおいて安全性、有効性、薬力学的マーカーの変化、アゾール系抗真菌薬の影響を加味したPK値等に基づき臨床第II相試験推奨投与量 (RP2D) を決定し、臨床第II相パートで



**Fig. 8** Clinical activity in Phase I part

- 17 patients had MLLr, 9 pts had NPM1m, and 17 had other genetic subtypes
- At 200 mg BID/Arm B (highest dose tested), there were 4 evaluable patients at the cut-off (3 w/NPM1m, 1 w/MLLr)
- 1 achieved CRh/CRi, 1 achieved CRi, 1 achieved MLFS, all patients cleared peripheral blasts, and all are ongoing
- 2 additional patients with MLLr also achieved responses per ELN 2017 at lower doses (CRh/CRi and MLFS)

は、MLL遺伝子転座陽性R/R AMLとNPM1変異陽性R/R AMLを対象に2アームに分けての有効性・安全性評価を計画している (Fig. 7)。本臨床試験計画の下、データカットオフ時点までにDSP-5336の投与が行われた患者 (43例) においてMLL転座陽性 (17例) およびNPM1変異陽性 (9例) の一部において本剤の薬理効果が確認されつつある (Fig. 8)。具体的には、アゾール系抗真菌剤併用群 (アームB) において400 mg (200 mg BID)/man/day投与が行われた患者4例 (MLL転座陽性: 1例、NPM1変異陽性: 3例) の内、3例において末梢血中の白血病芽球の完全消失が確認されている。この3症例における詳細としては、正常造血の回復を伴わない血液学的寛解 (CRh/CRiおよびCRi; 2例) と骨髄検査に基づく形態学的寛解 (MLFS: 1例) であり、用量が漸増されることでMLL転座およびNPM1変異を有する白血病における本剤の有効性が示されつつある (Fig. 8)。現在までの用量漸増試験において用量制限毒性は確認されておらず、今後の用量最適化によりさらに明確な薬効が発揮されることが期待される。

## おわりに

MLL遺伝子転座を有するAMLは化学療法の感受性も低く極めて予後不良である。また、MLL転座は小児白血病において非常に多く検出されることから、晩発性障害のない分子標的薬による治療法の確立が求められている。以前よりMLL遺伝子転座の結果生じるMLL融合タンパク質や、MLL融合タンパク質により発現誘導されるHOXA9, MEIS1といった白血病関連

因子を標的とした創薬研究は試みられてきたが、これら転写因子を低分子創薬の標的とすることは難しかった。そこでわれわれはMLL融合蛋白質がMENINと相互作用することで白血病を引き起こす分子機構に着目し、MENINとMLLのタンパク質間相互作用を阻害する低分子によるアプローチに取り組むことでDSP-5336の創生に成功した。DSP-5336は、MLL転座およびNPM1変異を有するAML細胞株に対して特異的に強い薬理効果を示し、明確な作用機序・それに伴う臨床で使用可能な薬力学的マーカーなどが確認されていたことから、非臨床研究段階において臨床試験での強い効果が期待されていた。これに加え本剤の非臨床薬理研究では、トランスレーショナルリサーチを取り入れ、MLL転座およびNPM1変異遺伝子変異を有するAML患者検体における有効性を示すことにより臨床試験における成功確度・期待値を高める取り組みを行った上で臨床研究が開始されている。これら一連の非臨床研究は、京都大学との連携プロジェクト (DSKプロジェクト) において、MENIN-MLLタンパク質結合の発見者である横山 明彦先生 (現国立がんセンター鶴岡) との共同研究からスタートし、トランスレーショナルリサーチにおける北林 一生先生 (国立がんセンター築地) との共同研究および、AMED「産学連携医療イノベーション創出プログラム」基本スキーム (ACT-M) の採択などを通じた産学連携を生かし推進されてきた<sup>22)</sup>。このようにして創生され価値が高められてきたDSP-5336は、臨床第I/II相試験が進行中であり用量を漸増する過程において、対象とする遺伝子変異を有するAML患者における有効性が確認されつつある。MLL転座陽性およびNPM1変異 (併発遺伝子



変異あり)陽性のAMLには有効な治療法が存在しないことから、DSP-5336は革新的治療薬として現行の治療戦略を変え、当該患者の予後を劇的に改善することが期待されている。

## 引用文献

- WHO, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition, (2017).
- H. Dohner *et al.*, *Blood*, 129(4), 424 (2017).
- B. J. Druker *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 355(23), 2408 (2006).
- G. Saglio *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 362(24), 2251 (2010).
- R. Champlin and R. P. Gale, *Blood*, 69(6), 1551 (1987).
- E. Papaemmanuil *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 374(23), 2209 (2016).
- M. L. Gulley *et al.*, *J. Mol. Diagn.*, 12(1), 3 (2010).
- C. S. Chen *et al.*, *Blood*, 81(9), 2386 (1993).
- A. T. Look *et al.*, *Science*, 278(5340), 1059 (1997).
- J. M. Hilden *et al.*, *Blood*, 108(2), 441 (2006).
- J. L. Hess *et al.*, *Trends Mol. Med.*, 10(10), 500 (2004).
- A. Yokoyama, *Cell*, 123(2), 207 (2005).
- A. Yokoyama, *Cancer Cell*, 14(1), 36 (2008).
- Y. Shima, *Leukemia*, 31(10), 2200 (2017).
- O. Chan *et al.*, *Blood Adv.*, 8(5), 1075 (2024).
- O. M. Dovey *et al.*, *Blood*, 130(17), 1911 (2017).
- A. W. White *et al.*, *Expert Rev. Mol. Med.*, 10, e8 (2008).
- B. J. Druker *et al.*, *Nat. Med.*, 2(5), 561 (1996).
- J. Grembecka *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 285(52), 40690 (2010).
- Y. Saito *et al.*, *Trends Immunol.*, 41(8), 706 (2020).
- M. Almosailekh and J. Schwaller, *Int. J. Mol. Sci.*, 20(2), 453 (2019).
- (国研)日本医薬研究開発機構, “産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-M/MS)(医療分野研究成果展開事業) 令和4年度終了課題の事後評価について”, [https://www.amed.go.jp/program/list/19/02/001\\_jjigo2023.html](https://www.amed.go.jp/program/list/19/02/001_jjigo2023.html) (参照2024/4/10).

## PROFILE



清水 崇史  
Takafumi SHIMIZU

住友ファーマ株式会社  
がん創薬研究ユニット  
創薬第1グループマネージャー  
博士 (生命科学)