

# 変異型 IDH 阻害薬開発の現状と展望

## Development of IDH mutant inhibitors

中川 亮<sup>1</sup> / 北林 一生<sup>2</sup>

Makoto Nakagawa / Issay Kitabayashi

国立研究開発法人国立がん研究センター研究所造血器腫瘍研究分野特任研究員<sup>1</sup>/分野長<sup>2</sup>

### SUMMARY

イソクエン酸脱水素酵素 (IDH) 変異は、急性骨髄性白血病 (AML) やグリオーマ、軟骨肉腫、胆管がんなどさまざまな悪性腫瘍において高頻度にみられる変異である。IDH 変異は機能獲得型の変異であり、2-ヒドロキシグルタル酸 (2-HG) を産生し  $\alpha$ -ケトグルタル酸 ( $\alpha$ -KG) を競合的に阻害することで腫瘍の悪性化に寄与している。IDH 変異をもつ悪性腫瘍においては、変

異型 IDH 阻害薬が有効な治療選択肢となる可能性があり、現在国内外で臨床応用に向け開発が進んでいる。また、2-HG は正常細胞にはほとんど存在しないため、2-HG 値の上昇は IDH 変異を反映し、治療においてもバイオマーカーとなる可能性がある。本稿では、変異型 IDH 阻害薬開発の現状について概説する。

Mutations in isocitrate dehydrogenase (IDH) are observed in acute myeloid leukemia, glioma, chondrosarcoma, and various other malignant tumors. IDH mutations are gain of function type mutations and contribute to the malignant transformation of tumors through the production of 2-hydroxyglutarate (2-HG) and the competitive inhibition of  $\alpha$ -KG. IDH mutation inhibitors have the potential to become effective treatment choices for malignant tumors with IDH mutations, and several are in development all over the world for clinical applications. In addition, elevated levels of 2-HG can be a surrogate biomarker for IDH mutation status and can directly correlate with tumor burden because 2-HG is not normally produced in healthy cells without IDH mutations. In this review, the current status of development of IDH mutation inhibitors will be summarized.

### KEY WORDS

- ◆イソクエン酸脱水素酵素  
isocitrate dehydrogenase (IDH)
- ◆ $\alpha$ -ケトグルタル酸  
 $\alpha$ -ketoglutarate ( $\alpha$ -KG)
- ◆2-ヒドロキシグルタル酸  
2-hydroxyglutarate (2-HG)

### はじめに

イソクエン酸脱水素酵素 (isocitrate dehydrogenase; IDH) 変異は、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) やグリオーマの大規模ゲノムシーケンス解析によって 2008年に同定された遺伝子変異の1つである<sup>1)2)</sup>。その後の解析によって、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL)<sup>3)</sup>、軟骨肉腫<sup>4)</sup>、胆管がん<sup>5)</sup> などさまざまながん腫において高頻度に IDH 変異を認めることが明らかにされた。さらに、IDH 変異は機能獲得型の変異であり、がん化の維持に必須であることが解明され<sup>6)</sup>、IDH 変異をもつ悪性腫瘍の治療標的として注目されている。現在、国内外で変異型 IDH 阻害薬の開発が積極的に進められており、本稿ではその開発の現状について概説する。

### IDH 変異は機能獲得型の変異である

イソクエン酸と  $\alpha$ -ケトグルタル酸 ( $\alpha$ -ketoglutarate;  $\alpha$ -KG) は TCA 回路の中間体であるが、IDH は NADP<sup>+</sup> を補酵素としてイソクエン酸から  $\alpha$ -KG への変換を触媒する酵素であり、IDH1 は細胞質に、IDH2 はミトコンドリアに局在する。変異を生じるアミノ酸に hot spot が存在するのが特徴であり、IDH1 変異は R132 に、IDH2 変異は R140、R172 にほぼ限局している<sup>7)</sup>。AML においては、IDH1 変異、IDH2 変異ともに約 10% の頻度で起こることが知られているが、グリオーマではほとんどが IDH1 変異で、特にその多くは IDH1 R132H に限局している。軟骨肉腫においても IDH1 変異が多く報告されており<sup>4)</sup>、腫瘍により変異の頻度、部位は異なっているが、その理由はまだ明らかにされていない (表 1)。IDH 変異はいずれの変異においても、 $\alpha$ -KG を正常細胞内にはほとんど存在しない 2-ヒドロキシグルタル酸 (2-hydroxyglutarate; 2-HG) に変換する活性をもち、細胞内の 2-HG レベルが著明に上昇している<sup>8)</sup>。 $\alpha$ -KG は TCA 回路で