

まとめ

- 中和活性を持つ抗gp46抗体は、HTLV-Iの新規感染を完全に阻止できる。
- 中和gp46抗体は、感染T細胞の増殖・不死化を抑制する。
- したがって、gp46中和抗体を用いた受動免疫、あるいはそれを誘導/強化する能動免疫(ワクチン)がHTLV-Iの新規感染予防に有効であると推測される。

平成23年度厚生労働科学研究費
「HTLV-I関連疾患領域」研究班合同発表会
平成24年3月3日

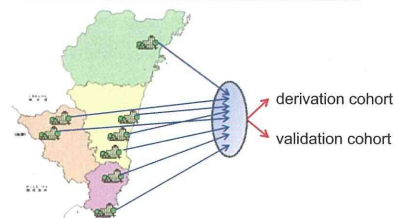
潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査

宮崎大学 消化器血液内科(第2内科)
下田 和哉, 北中 明

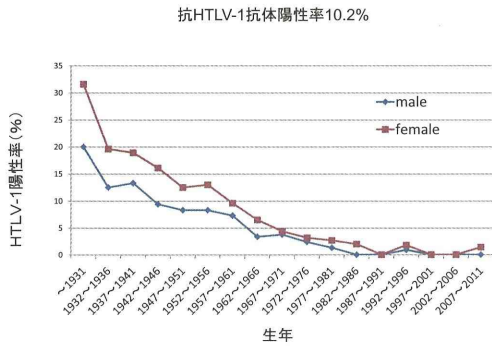
潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査

- 1 すでに確立しているHTLV-1関連疾患
ATLL、HTLV-1関連脊髄症(HAM)、HTLV-1ぶどう膜炎(HU)
- 2 HTLV-1との関連が疑われている疾患
関節炎、シェーグレン症候群、慢性甲状腺炎、結核 など

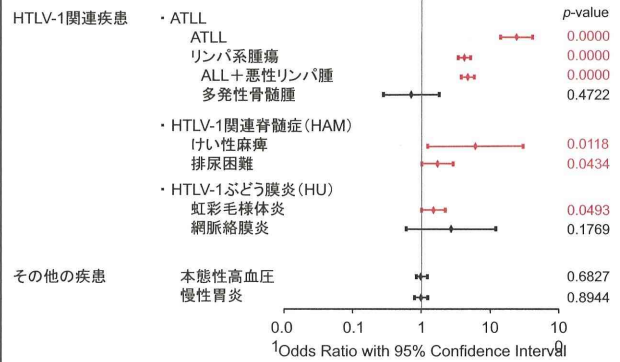
宮崎県全体をフィールドとするコホート研究



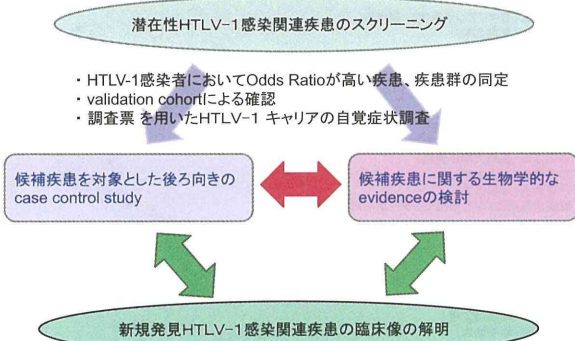
誕生年別HTLV-1抗体陽性率の推移



HTLV-1関連疾患 HTLV-1感染のOdds Ratio



潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査



厚生労働省
HTLV-1関連領域研究合同委員会
2012.3.3更新

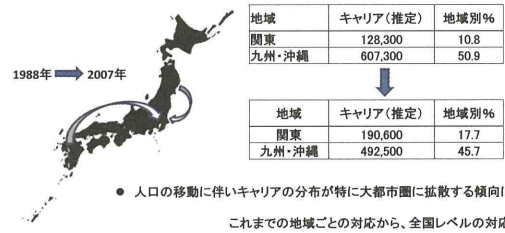
厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

「HTLV-1キャリア・ATL患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」班

(H23-がん臨床-一般-020)

研究代表者

東京大学医学研究所附属病院血液腫瘍内科
内丸 薫



● 人口の移動に伴いキャリアの分布が特に大都市圏に拡散する傾向にある
これまでの地域ごとの対応から、全国レベルの対応へ

HTLV-1総合対策の骨子(案)

資料3-2

推進体制

国、地方公共団体、医療機関、患者団体等の密接な連携を図り、HTLV-1対策を強力に推進

● 厚生労働省

・HTLV-1対策推進協議会の設置

患者、専門家等が参加し、協議会での議論を踏まえて、総合対策を推進

・省内連携体制の確立と、窓口担当者の明確化

● 都道府県：HTLV-1母子感染対策協議会

● 研究班：HTLV-1・ATL・HAMに関する研究班の総合的な班会議 研究班の連携強化、研究の戦略的推進

重点施策

1 感染予防対策

○ 全国的な妊婦のHTLV-1抗体検査と、保健指導の実施体制の整備

○ 保健所におけるHTLV-1抗体検査と、相談指導の実施体制の整備

2 相談支援(カウンセリング)

○ HTLV-1キャリアやATL・HAM患者に対する相談体制の整備

・ 相談従事者への研修の実施やマニュアル等の配布

※ 相談従事者の適性や学習者の状況等において、患者団体等の協力も必要

3 医療体制の整備

○ 検査精度の向上や発症リスクの解明に向け、標準的なHTLV-1ウイルスのPCR検査方法等の研究の推進

○ ATL治療に係る医療連携体制等の整備、地域の中核的医療機関を中心としたHAMの診療体制に関する情報提供

○ ATL及びHAMの治療法の開発・研究の推進、診療ガイドラインの策定・普及

4 普及啓発・情報提供

○ 患者等のホームページの充実等、国民への正しい知識の普及

○ 母子感染予防のため、ポスター、母子健康手帳に挟むリーフレット等を配布

○ 医療従事者や相談担当者に対して、研修等を通じて正しい知識を普及

5 研究開発の推進

○ 実態把握、病態解明、診断・治療等の研究を総合的・戦略的に推進

○ HTLV-1関連疾患研究領域を設け、研究費を大幅に拡充

1. 全国で均一したレベルの相談対応の実施

① 相談に対応する医療従事者への教育ツールの検討及び開発

a) 各地域での研修セミナーの開催

b) 医療従事者教育用eラーニング教材の制作

c) 平成22年度にHTLV-1合同研究班で制作したHTLV-1情報サービスウェブサイトの内容、機能の充実

② 各対象者への相談体制の構築

a) 妊婦健診時診断されたHTLV-1キャリア

b) a)以外のHTLV-1キャリア

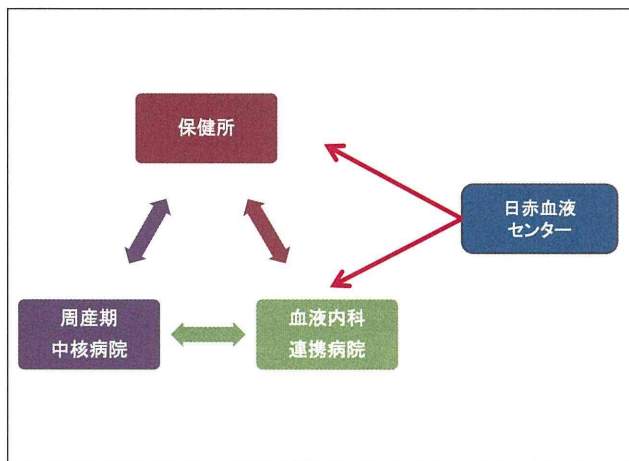
c) HTLV-1関連疾患患者及びその家族

③ キャリア、患者への情報提供を目的とした情報ツールの改定と新規作成

2. 全国的一般市民に対し、HTLV-1ウイルス関連疾患やその治療に関する正しい情報を提供する

① HTLV-1情報サービスウェブサイト内容の充実

② HTLV-1ウイルスに関する情報提供、及び一般市民への啓発を目的としたシンポジウムの開催



情報提供パンフレットの改訂・増刷

患者会と共催の医療講演会・シンポジウムの開催

| | | |
|----------|-----|-------------|
| 2011. 12 | 鹿児島 | 山野 |
| 2012. 2 | 大阪 | 高、山野、内丸 |
| 2012. 4 | 福岡 | 石塚、野坂、一戸、山野 |
| 2012. 5 | 長崎 | 塚崎、森内、山野 |
| 2012. 6 | 札幌 | 田中、山野、内丸 |

研究組織

研究代表者
内丸 薫(東京大学医学研究所)

分担研究者
山野嘉久(聖マリアンナ医大) 副代表
渡邊俊樹(東京大学)
塚崎邦弘(長崎大学)
宇都宮真(今科分院)
鵜池直邦(九州がんセンター)
石塚賢治(福岡大)
岡山昭彦(宮崎大)
高起良(JR大阪鉄道病院)
齋藤滋(富山大学産婦人科)
森内浩幸(長崎大学小児科)
岩月啓氏(岡山大学)
戸倉新樹(浜松医大)
渡邊清高(国立がん研究センターがん対策情報センター)

研究協力者
有馬直道(鹿児島大)
一戸辰夫(佐賀大学)
佐分利能生(大分県立病院)
野坂生樹(熊本大学)
田中淳司(北海道大学)
石田陽治(岩手医大)
石田高司(名古屋市大)

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業

ATL克服に向けた研究の現状調査と進捗状況把握にもとづく効率的な研究体制の構築に関する研究

研究代表者: 渡邊 俊樹(東京大学)

研究分担者: 山口 一成(国立感染症研)
岡山 昭彦(宮崎大学)
飛内 賢正(国立がん研究センター)
岩月 啓氏(岡山大学)
上平 憲(長崎大学)
齋藤 滋(富山大学)
足立 昭夫(徳島大学)
金倉 譲(大阪大学)

研究班の目的

「HTLV-1とそれによって発症するATLについて、感染予防、発症予防、「新規治療法開発、の観点から研究推進の現状と問題点を把握して評価し、「医療行政」と「関連疾患研究」の適正な推進に向けた提言を行う」ことである。

「ATL克服に向けた研究の現状調査と進捗状況把握にもとづく効率的な研究体制の構築に関する研究」

- (1) 「HTLV-1関連疾患研究領域 合同班会議」の開催
- (2) 「シンポジウム」開催や当該領域の研究会の開催支援
- (3) 関係学会・研究会における発表内容の調査
- (4) 国際シンポジウムの開催と国外での研究進展状況の調査
- (5) 年2回の班会議の開催

↓

年次報告

A. 国内外のATL・HTLV-1関連疾患研究の進展状況の把握と評価
B. 「関連疾患研究領域」の研究課題と進展状況の把握と評価

↓

最終年度: 「提言」の取りまとめ

HTLV-1対策推進協議会

情報交換

当研究班(総括班)

主催・後援

「HTLV-1/ATL研究成果発表会」
- 厚生科学研究費「HTLV-1関連疾患研究領域」各班の研究結果

「ATLシンポジウム」等
- 他省庁・組織による研究班
- 各種学会発表

「国際シンポジウム」等
- 国外の研究者による発表

情報

班会議

年次報告(レポート)

研究推進体制に関する包括的な提言 (最終年度)

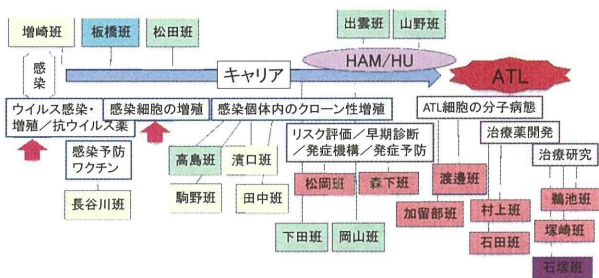
平成23年度(9月～)の実績

- (1)「HTLV-1関連疾患研究領域 合同班会議」の開催:
—平成23年9月18～19日「第4回HTLV-1研究会」と併催
- (2)「シンポジウム」開催や当該領域の研究会の開催支援:
- (3) 関係学会・研究会における発表内容の調査:
- (4) 国際シンポジウムの開催と国外での研究進展状況の調査
—平成23年9月17日「HTLV-1国際シンポジウム」を「第25回国際比較白血病学会シンポジウム(XV IACLRD symposium)」と併催
—平成23年10月19～22日リヨン(フランス)Today ForumでENS LyonのProf. R Mahieuxと情報交換、共同研究打ち合わせ
—平成24年1月27日サンフランシスコ(米国)、T-cell Lymphoma Forumで情報交換
—平成24年1月31日マンハイム(ドイツ)、「国際比較白血病学会」理事会で情報交換
- (5) 年2回の班会議の開催:
—第1回 平成23年10月29日、第2回平成24年3月3日

国内外の研究の現状概略(たたき台)

| | 国内 | 海外 |
|---------------|--|--|
| ウイルス感染機構 | ウイルス学研究グループが減少 ワクチン開発研究がスタート | 細胞受容体、ウイルス産生様式、伝搬様式—ほぼ解明 個体内の感染様式 ワクチン開発の基礎研究進展 |
| ウイルス増殖機構 | ウイルス学研究グループが減少 限られた研究グループのみ アクセリタンパク質の研究無し アンチセンスRNA (Hb2)研究の進展 | 制御タンパク質、アクセリタンパク質の機能解析に貢献、現在は大きな進展無し。 アンチセンスRNA/Proteinの発見、その機能研究が進んでいる |
| 感染細胞の増殖機構 | Taxの研究少し アクセリタンパク質の研究無し アンチセンスRNA (Hb2)研究の進展 宿主免疫学研究 | アクセリタンパク質の同定と機能解析 アンチセンスRNA (Hb2)研究の進展 |
| 感染個体内のクローン性増殖 | 以前は成果あり、 マーカーによる解析法が進展 組み込み部位による解析法確立 | 組み込み部位によるクローン解析法を開発し先行、 前癌病変解析も進行中 |
| リスク評価/早期診断 | 感染細胞での前癌病変解析の試み クローン性増殖からのアプローチ可能になった 蓄積される遺伝子異常の解析の条件が整った | クローン性増殖解析からのアプローチ |
| ATL細胞の分子病態 | 多くの実績あり マテリアルバンクの整備により更に進展中 | 継続的に行われているが、機体の入手が制約 |
| 治療薬開発 | 抗体療法は成果を上げた。 分子病態の知見に基づき(低分子化合物の開発は 蓄つかのグループが取り組んでいるが、前臨床に 限られる | 抗体療法は少ないが、蓄つかの低分子化合物の前臨床研究 |
| 治療研究 | 多剤併用療法の検証、抗ウイルス療法の検証 抗体療法との検証、新規治療薬? | 抗ウイルス療法の成果、多剤併用療法の臨床治療、血液幹細胞移植の臨床治療は無い |

厚生労働科学研究費におけるATL関連研究班の位置付け(マッピング)

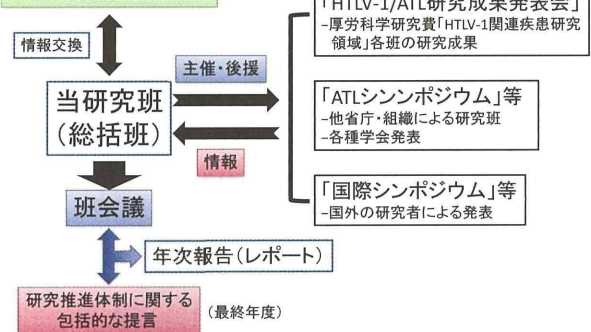


厚生労働科学研究費におけるATL関連研究班の位置付け(マッピング)(2)

現行の研究班の配置に関するまとめ(渡邊私案)

- ・感染予防実施に関しては多数の班がある
- ・ウイルス学/抗ウイルス薬開発にかかわる班が無い
- ・疾患発症にかかわるリスク評価の班は複数ある
- ・早期診断/発症予防を中心課題とした班が無い
- ・病態解析と治療法開発の班の数は適切か?
- ・治療研究は更に多くの視点で研究が必要では?例えば、新規薬剤の治験を推進するなど

HTLV-1対策推進協議会



年次報告

- 国内外のATL・HTLV-1関連疾患研究の進展状況の把握と評価
- 「関連疾患研究領域」の研究課題と進展状況の把握と評価

A. 文献および学会情報収集に加え、合同発表会の内容に基づくまとめを制作。
—国内外の研究の現状を出来るだけ総括

B. 各研究課題に即したまとめとコメントを準備

「国際シンポジウム」等のまとめ

H23年度 厚生労働科学研究費 「HTLV-1関連疾患研究領域」研究班合同発表会
平成24年3月3日(土)
於 東京大学医科学研究所1号館講堂

ATLの診療実態・指針の分析による
診療体制の整備
H23-がん臨床-一般-022

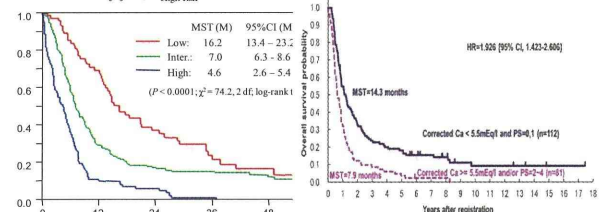
1. 全国の医療機関におけるATLの診療実態と治療成績の分析
2. ATLの発症形態による4病型分類の再検証
3. ATL診療ガイドラインの解説の作成
4. 患者さんの目線から見たATLに対する診療体制のあり方の確立

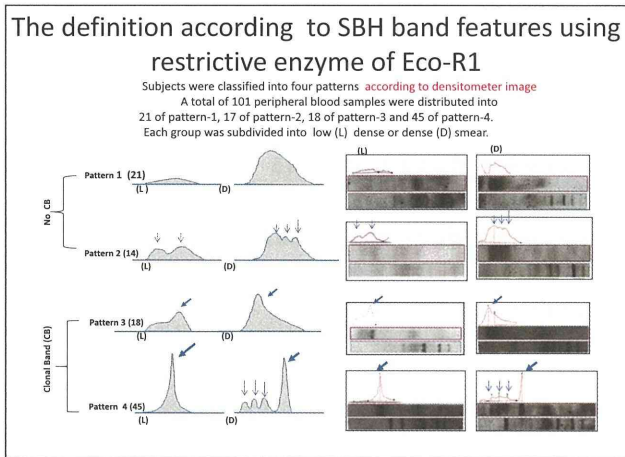
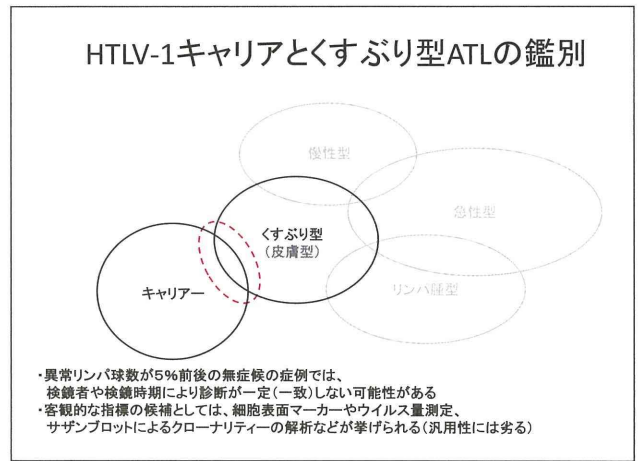
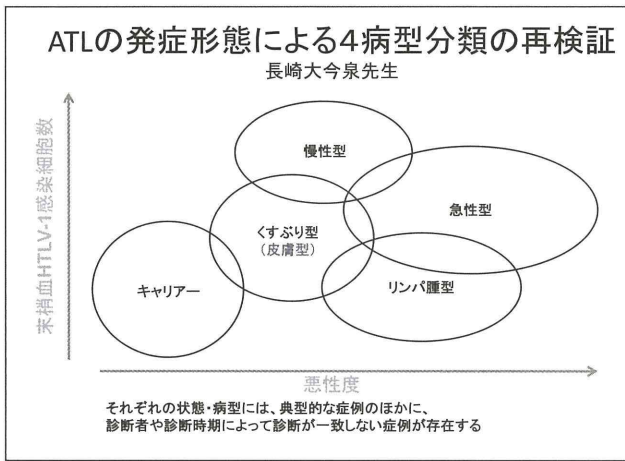
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 原研内科
塚崎 邦弘

高悪性度ATLの予後予測モデル 福岡大石塚先生
2000年以降の後方視的全国調査 1990年代のJCOG-LSGによる3臨床試験

| Prognostic factor | Score |
|----------------------|-------------|
| Stage | III or IV 2 |
| Age (year) | >70 1 |
| Serum Albumin (g/dL) | <3.5 1 |
| ECCO PS | 2 ~ 4 1 |
| ATL-2R (U/ml) | >20,000 1 |

0-1-2 → Low risk
3-4 → Intermediate risk
5-6 → High risk



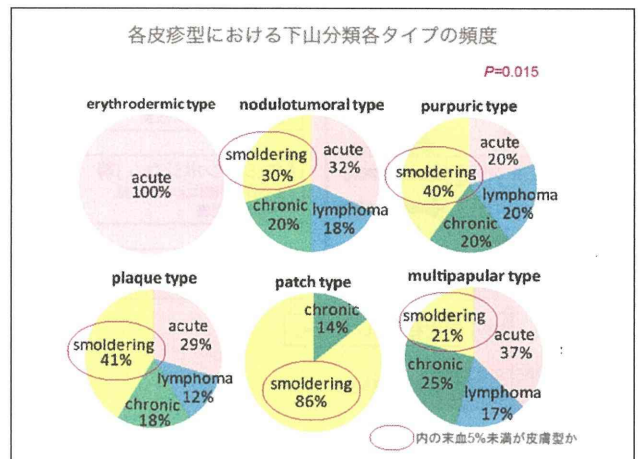


- ### 病型分類の再検証
- 熊本大 野坂先生
- ・治療反応性と予後が多彩
 - 急速な進行症例
 - 長期間安定した症例
 - 急性型の定義(私見)
 - ・皮膚病変などがあるくすぶり型の予後は不良
 - 皮膚優位型(皮膚型)の取り扱い
 - ・末梢血ATL細胞の鑑別
 - HTLV-1キャリアと区分
 - 異常リンパ球の定義
 - ・慢性型の予後不良因子の再評価
 - Crisisの定義(私見)
 - 治療介入の条件

ATLLの皮疹型(119例) 浜松医大 戸倉先生

| | |
|---|-------|
| 斑型 (Patch type) not infiltrating erythema | 6.7% |
| 局面型 (Plaque type) infiltrating erythema | 26.9% |
| 結節腫瘍型 (Nodulotumoral type) with diameters more than 1 cm | 38.7% |
| 紅皮症型 (Erythrodermic type) involving 80% or more of the skin | 4.2% |
| 多発丘疹型 (Multipapular type) with diameters less than 1 cm | 19.3% |
| 紫斑型 (Purpuric type) showing purpura | 4.2% |

Sawada Y et al. Blood 2011



- ### HTLV-1抗体陽性/ATL/PTCL/HL LNでサザンブロットHTLV-1(-) 7例のまとめ
- 長崎大 今泉先生
- ・ATL Necrosis(診断不能)/検体量わずか
1ヶ月後再生検: ML, diffuse pleomorphic cell, T cell type
末梢血に異常リンパ球10%
 - ・ATL Reactive lymphadenitis
1ヶ月後再生検: ML, diffuse pleomorphic T-cell type
末梢血SBH陰性
 - ・ATL ML, peripheral T cell type (ATLL most likely)
(縦隔リンパ節生検/検体の残り)でSBH施行
末梢血SBH陰性、皮疹で再燃時、ATLの病理診断
 - ・ALCL → ATL(6年後) [症例1]
 - ・AITL → ATL(3ヶ月後) [症例2]
 - ・HL Hodgkin lymphoma, lymphocyte-rich type [症例3]
末梢血に異常リンパ少数、末梢血のSBH(+)
 - ・HL Hodgkin lymphoma, [後述: 症例4]

臨床経過からはATLが疑われたが末梢血、リンパ節ともにサザンブロットでクローナリティーが証明されず、ホジキンリンパ腫と診断した症例 症例4

【症例】79歳 男性【主訴】ふらつき、悪心
 【現病歴】2011年4月頃より、ふらつき、悪心が出現。近医でLDH高値、高Ca血症(12.0)、アルブミン2.9、sIL2R19000、抗HTLV-1抗体陽性、肝脾腫、腹腔内LN腫脹を指摘。同年5月当科入院時は、前医でのゾメタ、エルシトニン投与でカルシウム、症状ともに改善。
 【現症】意識 清明, PS 1、左腋窩に2cm大のリンパ節腫大を触知、腹部平坦・軟、右季肋部に抵抗を触知、脾臓は触知せず、他に表在リンパ節触知せず、皮疹を認めず
 【検査値】 WBC 3,900 (Eo 4, Baso 0, St 1, Seg 71, Mo 12, Ly 11, Ab-ly 1), Hb 13.5, LDH 1059, TP 6.0, Alb 2.9, Ca 8.5, CRP 2.71, sIL2-R 15052, 抗HTLV-1抗体陽性
 【経過】2011年6月左腋窩リンパ節生検施行。病理所見・遺伝子検査結果から、ATLの確定診断には至らず、ホジキンリンパ腫として対処する方針とした。高齢であること、近医(血液内科医不在)での診療となったためTHP-COP療法を6コース終了、CR生存中。

病理所見

症例4

HE x40 HE x400

類上皮細胞の増殖、血管増生と小型リンパ球により既存のリンパ節の構築は認めず、明瞭な核小体と核を有する大型異型リンパ球が散見される。

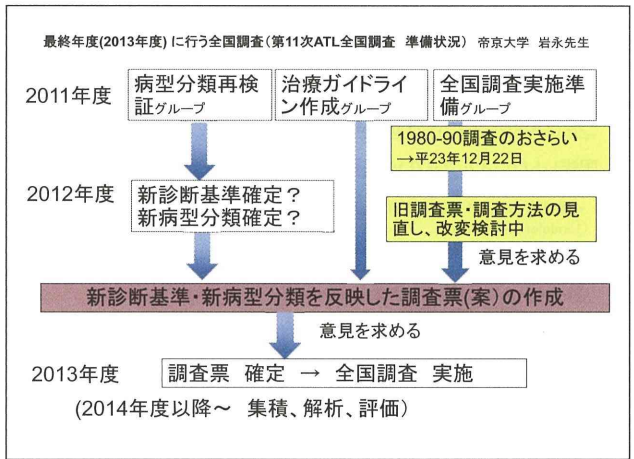
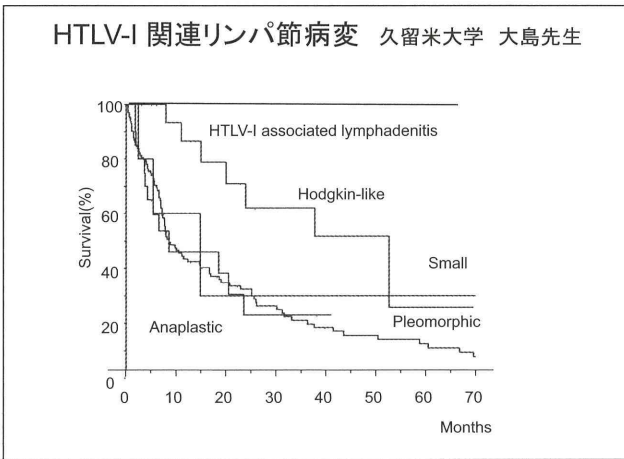
【LN細胞表面マーカー検査 (リンパ球領域)】
 CD2:93.5%, CD3:68.8%, CD4:62.1%, CD8:25.0%, CD25:16.6%, CD30:2.4%, CCR4:12.5%, CD26 35.4%

病理所見

症例4

CD3 x40 CD15 x40
 CD30 x40 EBV-ISH

免疫染色では、小型リンパ球はCD3陽性T細胞が主体でCD20陽性B細胞はまばらに認められる。大型異型細胞はCD15陰性、CD30陽性、CD20に一部陽性でEBV-ISHは陽性 サザンは陰性



「ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備」班 分担研究者の先生方

| | | |
|-------------------|---------|-------|
| 東京大学大学院新領域創成科学研究科 | ウイルス腫瘍学 | 渡邊 俊樹 |
| 国立がん研究センター中央病院 | 血液内科 | 飛内 賢正 |
| 慈愛会今村病院分院 | 血液内科 | 宇都宮 典 |
| 国立病院機構九州がんセンター | 血液内科 | 鶴池 直邦 |
| 東北大学 | 血液内科 | 石澤 賢一 |
| 岩手医科大学 | 血液内科 | 石田 陽治 |
| 東京大学医学研究所附属病院 | 血液内科 | 内丸 薫 |
| 北海道大学 | 血液内科 | 田中 淳司 |
| 福岡大学 | 血液内科 | 石塚 賢治 |
| 名古屋市立大学 | 血液内科 | 石田 高司 |
| 熊本大学 | 血液内科 | 野坂 生郷 |
| 長崎大学病院 | 血液内科 | 今泉 芳孝 |
| 浜松医科大学 | 皮膚科 | 戸倉 新樹 |
| 鹿児島大学 | 皮膚科 | 河井 一浩 |
| 宮崎大学 | 皮膚科 | 天野 正宏 |
| 久留米大学 | 病理 | 大島 孝一 |
| 活水大学 | 疫学 | 岩永 正子 |

所属と専門は略記

H23年度 厚生労働科学研究費 「HTLV-1関連疾患研究領域」 研究協同発表会
 平成24年3月3日(土)
 於 東京大学医学研究所1号館講堂

成人T細胞白血病リンパ腫に対する インターフェロンαとジドブジン併用療法の 有用性の検証

H22-がん臨床-一般-031

1. ATLには標準治療法が確立されていない
2. ATLの慢性型、くすぶり型に有効な治療法が存在する?
3. 高度医療評価制度を利用した開発研究

長崎大学大学院歯薬学総合研究科 原研内科
塚崎 邦弘

成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)

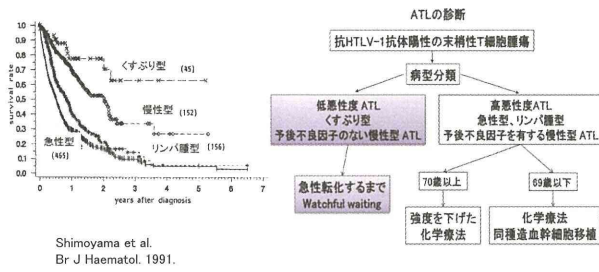
- ・ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)による成熟Tリンパ球腫瘍
- ・西南日本、中南米、アフリカを中心にキャリア数は世界で数千万人
- ・HTLV-1キャリアにおける生涯ATL発症率は約5%
- ・西日本を中心に、日本で年間約1000人が新たにATLを発症

Flower細胞 HTLV1ウイルス サザン解析

1. 臨床病態の異なる4つの病型に分類されている(下山分類)
2. 症例に限りがあり大規模治療研究は容易でない

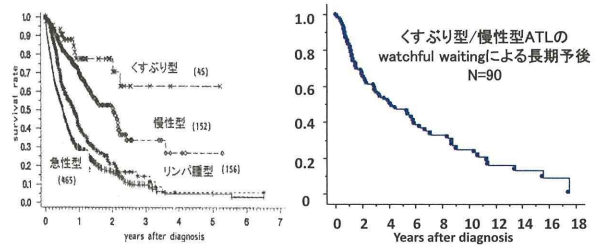
ATLの臨床病型と予後・治療方針

| 臨床病型 | くすぶり型/慢性型 | 急性型/リンパ腫型 |
|----------|-----------|-----------|
| 主要臓器浸潤 | - | + |
| 高LDH血症 | -/+ | -/+ |
| 高カルシウム血症 | - | -/+ |



Shimoyama et al. Br J Haematol. 1991.

くすぶり型/慢性型ATLの長期予後は不良



Shimoyama et al. Br J Haematol. 1991.

Takasaki, et al. Blood 2007.

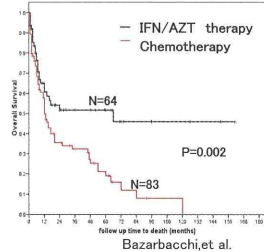
欧米でのATLに対するIFN/AZT併用療法

背景:

欧米では、ATLが他のリンパ系腫瘍と比べ著しく難治性であり、HTLV-I が病因であったことから、1995年のNEJMへの2報以来、抗ウイルス薬のインターフェロンα (IFN)とジドブジン(AZT)の併用療法が汎用されてきた。

国際レトロウイルスHTLV会議のATLL Workshop(2007)での検討:

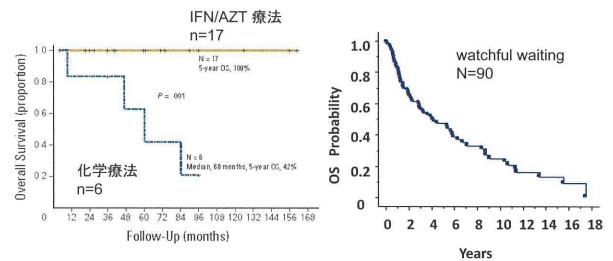
- 一欧米からのIFN/AZT併用療法の解析-
 - ①indolent ATLに有効、aggressive ATLの中ではリンパ腫型よりも急性型に有用
 - ②indolent ATLに対する日本のwatchful waitingによる予後は不良
 - ③化学療法、骨髄移植療法とともにATLに対する標準的治療法の一つと国際的にはみなされているが、毒性がより低いIFN/AZT療法が、本疾患の最多発地域であるわが国で適用できないのが現状



Bazarbachi, et al.

慢性・くすぶり型ATLの生存曲線

IFN/AZT療法、化学療法とwatchful waiting

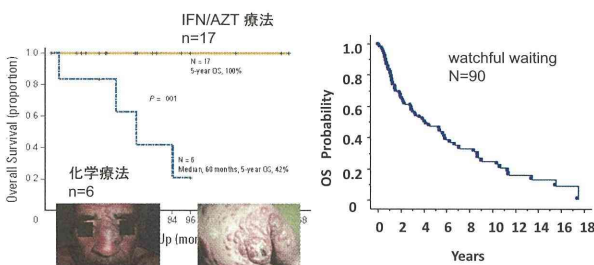


Bazarbachi A, et al: J Clin Oncol. 2010

Takasaki Y, et al: Blood. 2010

慢性・くすぶり型ATLの生存曲線

IFN/AZT療法、化学療法とwatchful waiting



Bazarbachi A, et al: J Clin Oncol. 2010

Takasaki Y, et al: Blood. 2010

ATLに対するインターフェロンα /ジドブジン併用療法と Watchful waiting療法のランダム化比較試験 (JCOG1111)

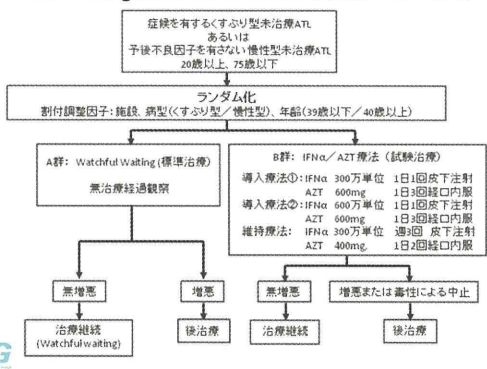
【目的】症候を有するくすぶり型と予後不良因子のない慢性型ATLに対するより有用な初回治療法を開発するため、標準治療であるWatchful Waiting（無全身療法経過観察）群を対照に、天然型インターフェロンα (IFNα) 製剤とジドブジン (AZT) の併用療法 (IFNα/AZT療法) 群の有用性をランダム化比較試験により検証する。

【Endpoint】 Primary endpointは無イベント(増悪)生存期間、Secondary endpointは全生存期間、無全身療法生存期間、無追加治療生存期間、奏効割合、有害事象発生割合とする。

【統計学的考察】 2年無イベント生存割合でWatchful waiting群60%、IFN/AZT療法ではこれに20%の上乗せを期待し、有意水準片側5%、検出力70%、登録期間3年、追跡期間2年とした場合にSchoenfeld and Richterの方法に基づき必要被験者数を算出すると、両群合計で68例(必要イベント数29例)となる。若干の不適合および追跡不能例等を見込み、74例を予定症例数とした。



成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロンα/ジドブジン併用療法と Watchful Wating療法のランダム化比較試験 (JCOG1111)



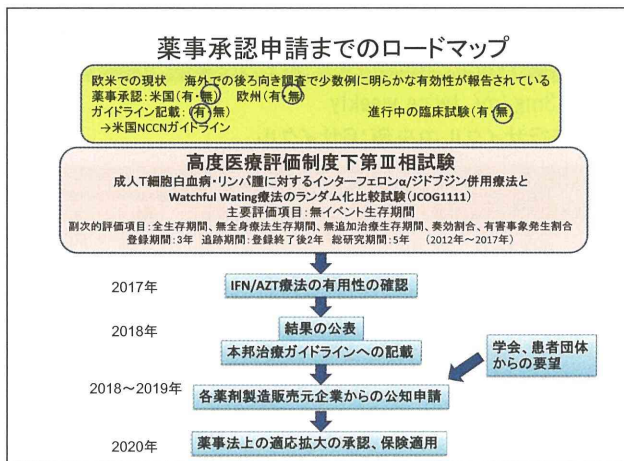
ATLに対するIFN/AZT併用療法の開発研究班 -高度医療評価制度の活用を目指した班研究の流れ-

- 平成20年度: 臨床研究一般-001班 1年班
- 班会議、企業との個別相談
- 高度医療: 厚生労働省 研究開発振興課・審査管理課 事前面談、PMDA 事前相談
- 患者の会からの要望書、学会からの要望書
- プロトコルコンセプトの立案

- 平成21年度: プロトコルコンセプトの承認 (JCOG PC908)
- 平成22年度: H22-がん臨床一般-031班 1年目

- 1) プロトコルコンセプトによりプロトコル案を作成
- 2) チーム形成: 主任研究者と分担研究者、JCOG-DCと製薬企業の研究協力者
 - 厚生労働省医政局研究開発振興課での高度医療について第1回事前相談
- 3) 他のHTLV-1関連班との交流: 臨床試験の検討、ホームページの立上、パンフレット作成

- 平成23年度: H22-がん臨床一般-031班 2年目
- 1) プロトコル作成 (JCOG1111): 1次審査でマイナーな改訂指示→現在2次審査直前
- 2) 附随研究PC作成: 各治療法の効果予測因子の同定
- 3) 高度医療評価制度による本臨床試験の開始準備: 研究開発振興課での第2回事前相談
 - ・JCOG内と高度医療の枠内での有害事象報告の手順、
 - ・高度医療申請後のJCOG試験としてリンパ腫班47施設で試験開始するスケジュール
 - ・試験終了後にIFN/AZT療法が有用であった患者での本療法継続
- 4) 海外のATL研究者との交流: ブラジルのHTLV-1国際シンポジウムで本療法の意見交換



「成人T細胞白血病リンパ腫に対する
 インターフェロンαとジドブジン併用療法の有用性の検証」班
 分担研究者の先生方

国立がん研究センター中央病院
 慈愛会今村病院分院
 国立病院機構九州がんセンター
 福岡大学

血液内科 飛内 賢正
 血液内科 宇都宮 興
 血液内科 鶴池 直邦
 血液内科 石塚 賢治

所属と専門は略記

UMIN000004061
**ボルテゾミブによる
 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)
 救援療法の医師主導治験**
 H23-臨研推一般-011

研究代表者 福岡大学 石塚賢治

ATLに対する治療の現状と課題

- ATLに対する治療成績は向上してきたが、未だ満足できるものではない。
- ATL患者の高齢化に伴い、高齢者でも安全に施行可能な治療の開発がこれまで以上に重要となっている。
- ATLの治療成績改善のためには新規薬剤の導入が急務である。

本臨床試験の目的

- 新規プロテアソーム阻害薬 ボルテゾミブの再発・難治性ATLに対する有用性を検討する。
- 有用性が確認された場合には、本試験の結果を以って薬事法上の適応が承認申請できるように、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守した医師主導治験として実施し、本薬剤の製造販売承認一部変更承認(効能追加)を行う。
- ATLの治療成績の向上のみならず、製薬企業主導の開発治験に依存しないトランスレーショナル研究、あるいは他疾患に対し薬事法上の適応を受けている薬剤を、稀少疾患の治療に導入する新たな手段としての研究者主導型臨床試験を構築・確立する。

本臨床試験の科学的な根拠

- ボルテゾミブは、多発性骨髄腫に対する治療薬として承認・発売されている。その中心的な作用は、プロテアソーム阻害により、I κ B分解が抑制される結果、NF- κ B活性化が阻害されることと考えられる。
- ATL細胞では活性化したNF- κ Bシグナルが腫瘍細胞の生存と増殖に重要な役割を果たしている。
- ボルテゾミブによるNF- κ B経路の阻害は、ATL治療に有効であると期待される。

ボルテゾミブはATLに対する治療薬剤の有力な候補である

- ボルテゾミブは、HTLV-1関連T細胞株の増殖を抑制する。
 Satou Y, Matsuoka M, et al. *Leukemia*. 2004;18:1357-1363.
 Nasr R, Bazarbachi A, et al. *Oncogene*. 2005;24:419-430.
 Shu ST, Rosol TJ, et al. *Cancer Res*. 2007;67:11859-11866.
- ボルテゾミブは、HTLV-1関連T細胞株にアポトーシスを誘導する。
 Satou Y, Matsuoka M, et al. *Leukemia*. 2004;18:1357-1363.
 Nasr R, Bazarbachi A, et al. *Oncogene*. 2005;24:419-430.
- ボルテゾミブは、in vitroで患者由来新鮮ATL細胞にアポトーシスを誘導する。
 Satou Y, Matsuoka M, et al. *Leukemia*. 2004;18:1357-1363.

ボルテゾミブはATLマウスモデルで抗ATL効果を示す

Leukemia. 2004;18:1357-1363.

Blood. 2004;104:802-809.

Cancer Res. 2007;67:11859-11866.

ボルテゾミブの再発・難治性マントル細胞リンパ腫に対する有効性 (P II)

- 1.3mg/m², twice weekly
- 施行サイクル中央値:4サイクル

| response | By Algorithm | | | By Investigator | | |
|----------------------------|--------------|----|----------|-----------------|----|----------|
| | No. | % | 95% CI | No. | % | 95% CI |
| CR+CRu+PR | 47 | 33 | 26 to 42 | 57 | 40 | 32 to 49 |
| CR+CRu | 11 | 8 | 4 to 14 | 11 | 8 | 4 to 14 |
| CR | 9 | 6 | 3 to 12 | 8 | 6 | 2 to 11 |
| PR | 36 | 26 | 19 to 34 | 46 | 33 | 25 to 41 |
| SD | 47 | 33 | 26 to 42 | 46 | 33 | 25 to 41 |
| PD | 35 | 25 | 18 to 33 | 37 | 26 | 19 to 34 |
| No postbaseline assessment | 12 | 9 | 4 to 14 | 1 | <1 | 0 to 4 |

J Clin Oncol. 2006;24(30):4867-74.

ボルテゾミブの再発・難治性cutaneous T-cell lymphomaに対する有効性 (P II)

- 1.3mg/m², twice weekly
- 施行サイクル中央値:6サイクル

| Variable | Overall Response Rate | | Complete Remission | | Partial Remission | |
|--|-----------------------|----|--------------------|----|-------------------|----|
| | No. | % | No. | % | No. | % |
| All patients (n = 12) | 8 | 67 | 2 | 17 | 6 | 50 |
| ≤ Two previous regimens (n = 5) | 4 | 80 | 1 | 20 | 3 | 60 |
| ≥ Three previous regimens (n = 7) | 4 | 57 | 1 | 14 | 3 | 43 |
| Mycosis fungoides (n = 10) | 7 | 70 | 1 | 10 | 6 | 60 |
| Peripheral T-cell lymphoma unspecified (n = 2) | 1 | | 1 | | — | |

J Clin Oncol. 2007;25:4293-4297.

ボルテゾミブのATLに対する有効性 (1) (P II)

- 1.3mg/m², twice weekly

| Malignancy (relapsed/refractory) | No. of Pts. | ORR | | CR/CRu | | PR | | SD | | PD | |
|----------------------------------|-------------|-----|----|--------|---|-----|----|-----|----|-----|---|
| | | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Mantle cell lymphoma | 24 | 7 | 29 | 1 | 5 | 6 | 24 | 4 | 13 | | |
| Follicular lymphoma | 11 | 2 | 19 | 0 | 0 | 2 | 19 | 3 | 6 | | |
| Lymphoplasmacytic lymphoma | 6 | 2 | 33 | 0 | 0 | 2 | 33 | 2 | 2 | | |
| Hodgkin's lymphoma | 5 | 1 | 20 | | | 1 | 20 | | 4 | | |
| DLBCL | 1 | 0 | 0 | | | | | | 1 | | |
| ATL | 1 | 0 | 0 | | | | | | 1 | | |

J Clin Oncol. 2006;24:2105-2112.

ボルテゾミブのATLに対する有効性(2)

- 35歳、男性、リンパ腫型>急性型ATL
- ステロイド治療抵抗性
- 1.3mg/m², twice weekly

| | 白血球数 (/μL) | CD4+CD25+ cells(/μL) | LDH (U/L) | Ca (mol/L) |
|--------------------|------------|----------------------|-----------|------------|
| ステロイド投与中 | 67500 | 39393 | 1694 | 2.81 |
| ボルテゾミブ+ステロイド 3時間後 | 66900 | n.t. | 1784 | 2.24 |
| ボルテゾミブ+ステロイド 72時間後 | 27700 | n.t. | 865 | 2.06 |

Blood. 2009;113:4016-4026.

本臨床試験の概要 (1)

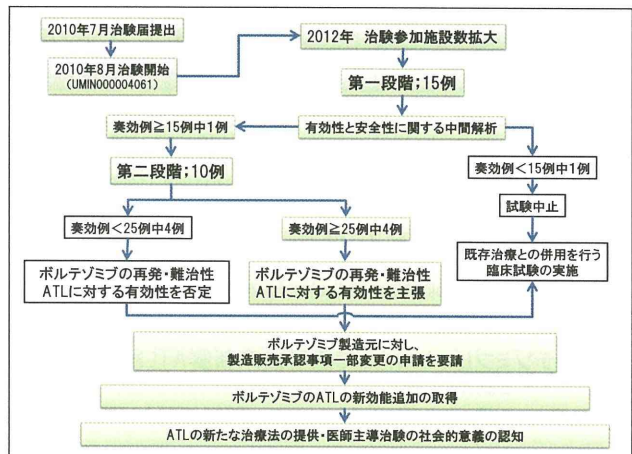
- ▶ 試験区分
 - 臨床第 II 相試験
- ▶ 試験の目的
 - 再発又は難治性ATL患者に対するボルテゾミブの有効性と安全性を評価する。
- ▶ 対象
 - 抗HTLV-1抗体が陽性で、血液細胞学的または病理組織学的に末梢性リンパ系腫瘍と診断され、表面形質からT細胞由来であることが証明されているATLの患者
 - ATLの病型分類で急性型、リンパ腫型、または予後不良因子を持つ慢性型と診断され、1レジメン以上の化学療法歴がある、再発(再燃を含む)あるいは治療抵抗性の患者
 - 20歳以上の患者

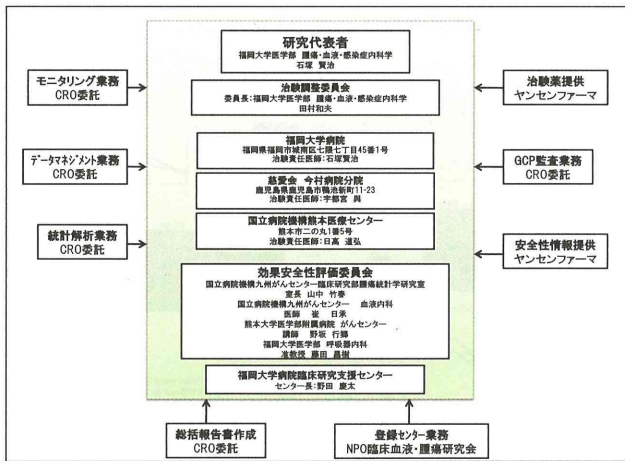
本臨床試験の概要 (2)

- ▶ 試験デザイン
 - 事前登録方式による多施設非ランダム化非盲検試験(2段階デザイン)
- ▶ 評価項目
 - 主要評価項目
 - ▶ 抗腫瘍効果(総合最良効果)
 - 副次評価項目
 - ▶ 安全性
 - ▶ 抗腫瘍効果(部位別最良効果;末梢血、標的病変、皮膚病変)
 - ▶ 無増悪生存期間
 - ▶ 血清LDH
 - ▶ 血清可溶性インターロイキン2受容体(sIL-2R)
 - ▶ 末梢血HTLV-1 provirus DNA量

本臨床試験の概要 (3)

- ▶ 用法・用量
 - 1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(体表面積)を週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内に投与、10日間休薬(12~21日目)を1サイクルとし、最大8サイクル繰り返す。
- ▶ ボルテゾミブは、本邦では多発性骨髄腫に対し承認されており、その用法・用量は1日1回、1.3mg/m²を週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内投与である。
- ▶ 米国では本剤は多発性骨髄腫、治療歴のあるマントル細胞リンパ腫に対し承認され、その用法・用量は本邦と同一で地域差や疾患差はない。
- ▶ ATLはマントル細胞リンパ腫と同じ悪性リンパ腫の範疇に属し、両者の治療において既存の同一化学療法薬(単剤・多剤併用)あるいは同一レジメンが使用される場合の用法・用量は同一である。



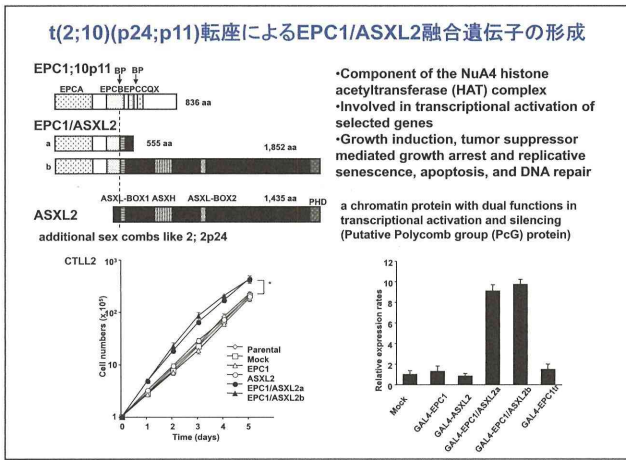
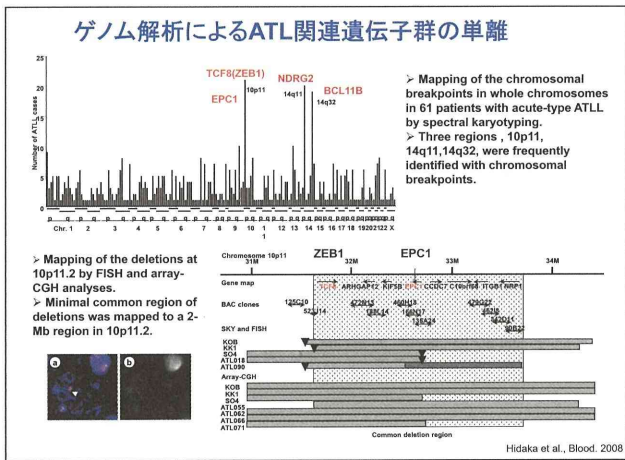
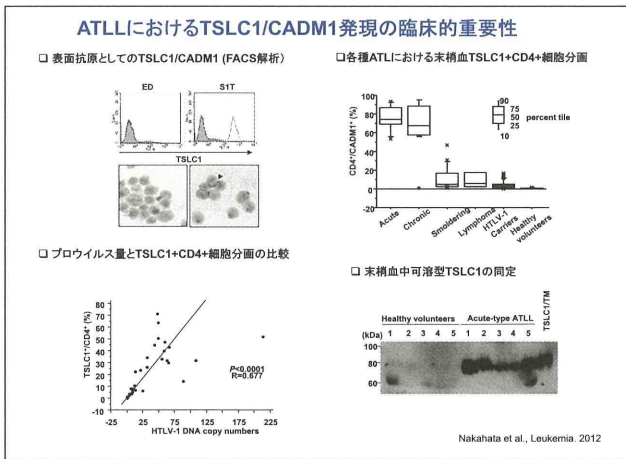
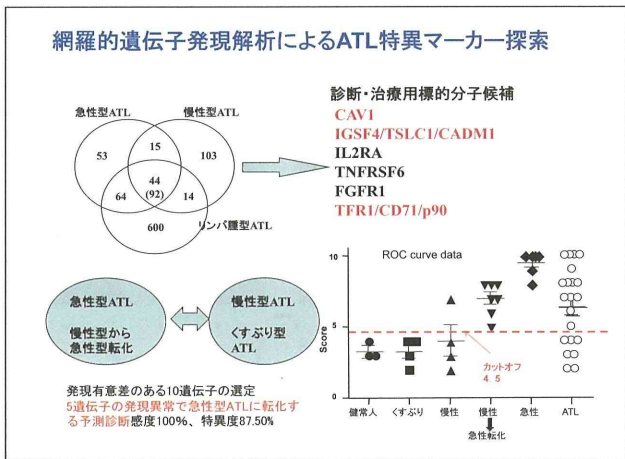
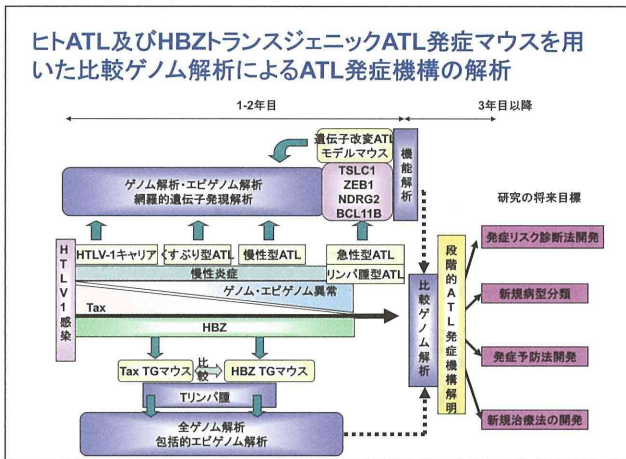


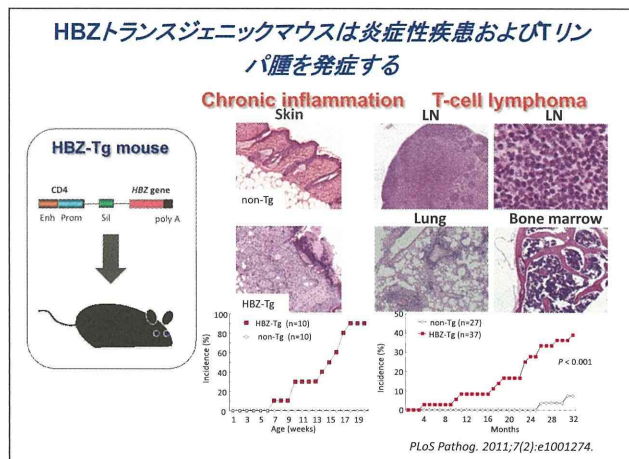
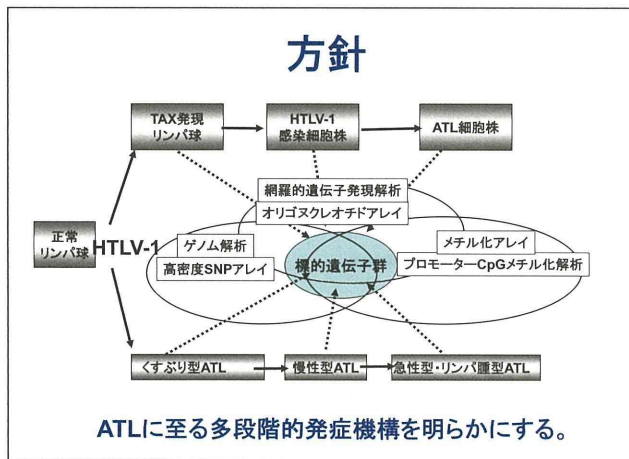
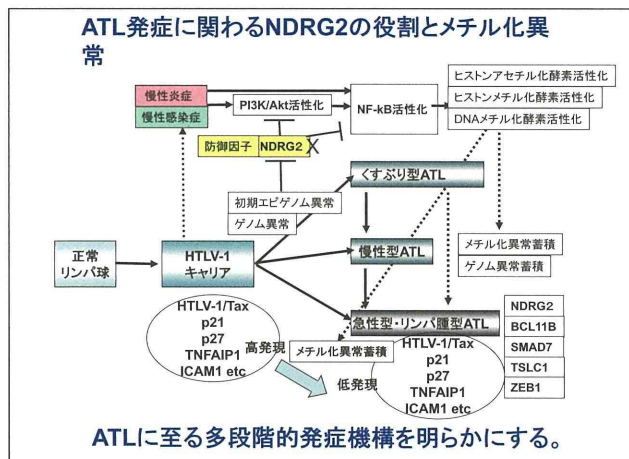
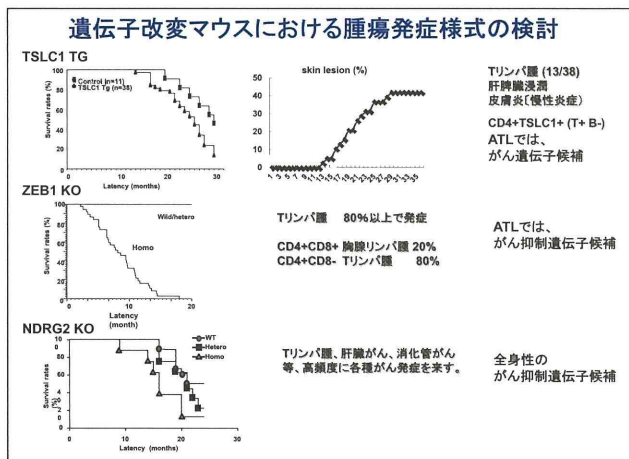
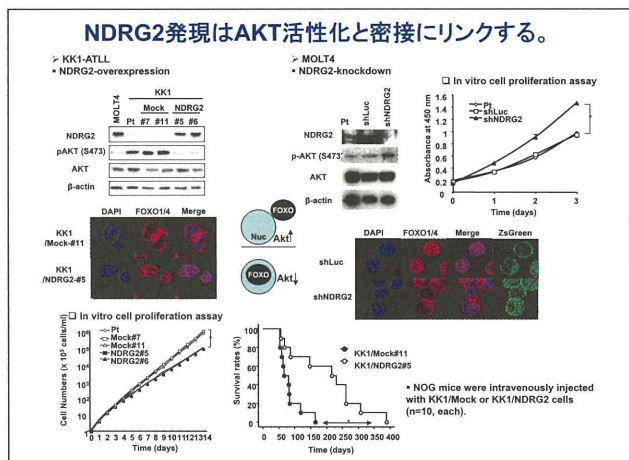
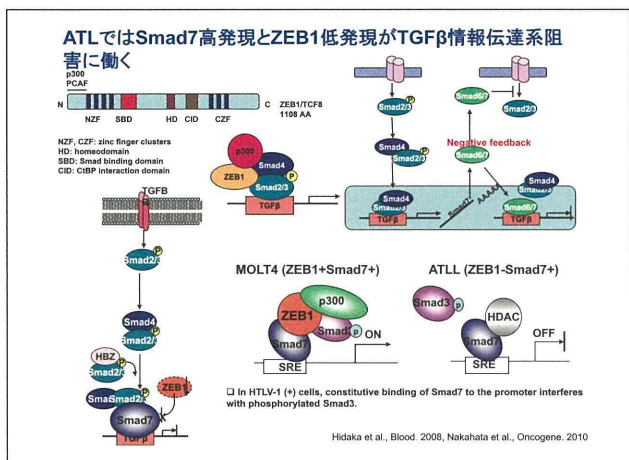
ヒトATL及びHBZトランスジェニックATL発症マウスを用いた比較ゲノム解析によるATL発症機構の解析

宮崎大学医学部機能制御学講座
腫瘍生化学分野

森下和広
京都大学ウイルス研究所
ウイルス制御研究領域

安永純一朗





目的

HBZが惹起するゲノム・エピゲノム異常を同定し、発がんにおける意義について検証する

計画

- ❖ HBZトランスジェニックマウス由来のリンパ腫細胞におけるゲノム異常、エピゲノム変化の探索
- ❖ HBZ-宿主因子 相互作用がゲノム・エピゲノム変化に与える影響の検討

HBZ-Tg由来Tリンパ腫細胞は生体内で継代可能である

今後の研究の流れ

酵母ツーハイブリッド法にてHBZ結合蛋白としてEPC-1を同定した

EPC-1とヒストンアセチル化酵素Tip60は複合体を形成し、様々な分子の活性を制御する

Human NuA4 complex

Tip60と結合

Piccolo NuA4複合体

Y. Dayon, et al. (2003) Mol. Cell. Biol. 1884-1896

平成23年度第3次対がん総合戦略研究事業研究報告

成人T細胞白血病のがん幹細胞の同定とそれを標的とした革新的予防・診断・治療法の確立 (課題番号: H21-3次がん一般-002)

研究代表者: 東京大学大学院新領域創成科学研究科 渡邊俊樹

研究分担者: 中内 啓光 (東京大学医学研究所) 浜口 功 (国立感染症研究所) 長谷川秀樹 (国立感染症研究所) 小川 誠司 (東京大学医学部) 塚崎 邦弘 (長崎大学原研内科)

「がん幹細胞」の同定によるがん幹細胞 (CSC) を標的としたATLの予防・治療法の革新的モデルの開発

研究の目的: 「がん幹細胞」の同定によるがん幹細胞 (CSC) を標的としたATLの予防・治療法の革新的モデルの開発

研究の計画: JSPFAD, ATL患者・検体, マウスモデル(mATL)

臨床病態解析, 末梢ATL細胞, ATL CSC, mATL-CSC同定, mATL-CSC同定

マーカー解析, シグナル異常解析, Omics 解析, Niche 解析

統合解析: ATL CSCマーカーの同定, ATL CSC維持機構の検討, ATL CSC特異的分子病態の解明

患者 in vivoでの検証, 臨床的意義

<研究成果の報告>

- マウスATLモデル(mATL-CSC)の解析
- 免疫不全マウスを用いたヒトATL-CSCの同定
- 抹消ATL細胞の分子病態解析
- ATL患者の臨床病態の解析

ATL癌幹細胞の分子基盤の解明と癌ニッチの同定 分担研究者: 浜口功 (国立感染症研究所)

- Tax-Tgを用いたATL癌幹細胞の同定
- マウスモデルATL癌幹細胞の分子プロファイル

結果: ATLマウスモデルを用いて、ATL癌幹細胞を同定することに成功するとともにその分子プロファイル解析を行い、ATL癌幹細胞特異的分子を同定した。それらの分子を用いて、ATL癌幹細胞ニッチの同定を試みた結果、骨髓の骨内膜及び血管内皮系ニッチにATL癌幹細胞が特異的に存在している事が判明し、分子標的としての有用性を明らかにした。

mATL-CSCでの分子標的となりうる特異的な分子の同定 分担: 長谷川秀樹 (国立感染症研究所)

Mass Spectral Analysis & Label Free Quantification (LTQ Orbitrap Velos / Progenesis LC-MS)

Cancer Stem Cells (CD38⁺, CD71⁺, CD117⁺)

Non-Cancer Stem Cells (CD38⁻, CD71⁻, CD117⁻)

mATL CSCでのカドヘリンの発現

| Protein | Ratio CSC/Non-CSC |
|---|-------------------|
| Alpha-internexin | 2.13 |
| TMED1 | 2.18 |
| Rab8b | 2.43 |
| Rab3c | 2.47 |
| Tubb1 | 2.51 |
| RapGEF1 | 3.26 |
| Tpm1 | 3.71 |
| Gelsolin | 3.90 |
| Vitamin D-binding protein | 4.38 |
| Phospholipase D4 | 7.08 |
| Cell adhesion membrane protein | 9.28 |
| Integrin-linked protein kinase | 10.85 |
| Amyloid beta A4 precursor protein-binding family A member 3 | 13.94 |

53 proteins: CSC/Non-CSC > 2.0

(2) ATL患者検体を用いたがん幹細胞の同定に関する研究 (1) 主任・分担研究者: 渡邊俊樹・中内啓光 (東京大学)

ATLモデルマウス (Tax-Tg) で「がん幹細胞 = SP細胞」同定

1年目 (平成21年度) ATL患者末梢血で「SP解析」 4例中1例でSP抽出

2年目 (平成22年度) SP以外のマーカーの検討が必要

3年目 (平成23年度) ATL患者由来CD4⁺T細胞から「候補マーカーでソーティング」マウスで連続継代した移植細胞の表面マーカーの網羅的解析結果を参考に、プライマリーなATL患者由来CD4⁺T細胞を染色してソーティング

免疫不全マウス (NOJ) への移植実験 (矢持志徳、渡辺俊樹)

免疫不全マウス (NOJ) でATL細胞の4連続継代に成功

しかし、継代細胞でSPは検出されなかった。

継代後の移植細胞で「表面マーカーの網羅的解析」

免疫不全マウス (NOJ) への移植実験

(2)ATL患者検体を用いたがん幹細胞の同定に関する研究 (2)
 主任・分担研究者: 渡邊俊樹・中内啓光 (東京大学)

ATL 癌幹細胞の存在証明 (Serial Transplantation)
 ATL PBMC sorting (CCR4 etc.)
 CD4⁺ T cells
 Sorting, Injection
 NOJ mice
 CD4⁺ T cells
 Spleen
 CD4⁺ T cells
 Serial Transplantation (More than 5 passage)

癌幹細胞候補マーカーのスクリーニング (Preliminary Data)
 Frozen Stock
 Injection
 Spleen MNCs
 Marker Y
 Marker X
 Limiting Dilution
 1X10⁴
 1X10³
 1X10²
 Intra Liver
 49days
 CD45 + cell
 X Lo, Y Lo X Hi, Y Hi cell
 cell

3 serial transplanted cell lines

| ATL (STAGE) | Sorted marker | Passage | Viral load |
|--------------------|---------------|---------|------------|
| ATL (Chronic type) | CD4+ CCR4+ | 9th | 28 |
| ATL (Acute type) | CD3Hi CD4+ | 7th | 51.9 |
| ATL (Chronic type) | CD3Hi CD86- | 5th | 23.3 |

(3) 抹消ATL細胞の分子病態解析: 分担 渡邊俊樹、小川誠司 (東京大学)

I. 遺伝子発現プロファイル
 360 Genes (p=0.00001, *p<0.05)
 Normal (CD4⁺) (n=21) ATL (n=50)

II. miRNA発現プロファイル
 61 miRNA (p < 1x10⁻⁵)
 ATL Cells n=40 60-70 years old
 Normal CD4⁺ T-cells n=22 50-60 years old

III. ゲノムコピー数異常
 ATL 168 cases: whole genome CNA
 Chr6 Chr7

Polycomb-miR-31-NF-κB Cascade in ATL

Yamagishi et al, Cancer Cell 2012

(4)ATL患者の臨床病態の解析: 分担 塚崎邦弘 (長崎大学)

1. くすぶり型/慢性型ATLの長期予後の解明

Overall survival
 5yr survival rate 47.2%
 10yr survival rate 25.4%
 15yr survival rate 14.1%
 (n=90)
 Years since diagnosis
 No. at risk 90 35 12 3 0

Cause of death (n=63)

Transplantation related death (n=2)
 Unknown (n=4)
 Other disease (n=11)
 ATL (n=46)

3; second cancer
 2; chronic pulmonary disease
 2; opportunistic infection
 2; autoimmune disease
 1; myocardial infarction
 1; aging

(Takasaki Y, Tsukasaki K, et al; Blood 2011)

2. ATL患者コホートの形成

まとめ

(1) マウスATLモデル(mATL-CSC)の解析
 -mATL-CSCの同定、細胞特性の解明、ヒ素剤による選択的抗CSC作用
 (Yamazaki J, et al., Blood. 114:2709-2720, 2009. Kawaguchi A, et al., Blood 114:2961-2968, 2009. El Hajj et al., J Exp Med 207, 2785-2792, 2010)

(2) 免疫不全マウスを用いたヒトATL-CSCの同定
 -NOJマウスを用いた継代移植系の確率とATL-CSC候補の同定
 (Yamochi T, et al., 投稿準備中)

(3) 抹消ATL細胞の分子病態解析
 -発現解析、ゲノムコピー数異常のデータベースを基盤とした末梢ATL細胞増殖基盤としてのPolycomb-miR-31-NF-κB cascadeの解明
 (Yamagishi M, et al., Cancer Cell 21:121-135, 2012)

(4) ATL患者の臨床病態の解析
 -コホートの整備、ハイリスクグループの同定、indolent typeの長期予後解明、新規薬剤剤の検討
 (Iwanaga M, et al., Blood. 116:1211-1219, 2010. Takasaki Y, et al., Blood 115: 4337-4343, 2010. Sasaki D, et al., Haematologica. 96:712-719, 2011. Hasegawa H, et al., Leukemia. 25:575-587, 2011)

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------------|---------------------------------|-----------------------|------------------------------|----------|--------------|------|---------|
| 飛内賢正 | 抗体療法。みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床。 | 押味和夫 編集 | みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床 | 医薬ジャーナル社 | 大阪 | 2011 | 206-213 |
| 飛内賢正 | 悪性リンパ腫. 新「名医」の最新治療。完全読本。 | | 週刊朝日MOOK | 朝日新聞出版 | 東京 | 2011 | 202-5 |
| Iwatsuki K | Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. | Eun, Kim, Lee eds. | Asian Skin and Skin Diseases | MEDrang | Seoul, Korea | 2011 | 409-414 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|----------------|--|---------------------|--------|-----------|------|
| Watanabe T | Current status of HTLV-1 infection | Int J Hematol | 94(5) | 430-434 | 2011 |
| 渡邊俊樹 | 特集：成人T細胞白血病(ATL)「1. 日本におけるHTLV-1/ATL研究, 対策の歴史, 現状」 | 血液フロンティア | 22(2) | 21-28 | 2012 |
| Watanabe T | 教育講演特集号「HTLV-1特命チームとHTLV-1/ATL研究」 | 臨床血液 | 52(10) | 27-35 | 2011 |
| 山口一成、倉光 球、佐竹正博 | HTLV-1/ATLの疫学 | 血液フロンティア | 22(2) | 29-35 | 2012 |
| 山口一成 | ATL・HTLV-1研究の歴史—HTLV-1感染症の根絶に向けて— | 神経内科 | 75(4) | 361-68 | 2011 |
| 山口一成 | 成人T細胞白血病の現状と新たな治療法—HTLV-1感染症の根絶のために— | 日本医事新報 | 4541 | 79-84 | 2011 |
| 高城一郎、岡山昭彦 | 特集(1)：HTLV-1感染の検査と臨床 2.HTLV-1感染の疫学 | 医療と検査機器・試薬 別冊 機器・試薬 | 34(4) | 447-452 | 2011 |
| 齋藤 滋 | HTLV-1感染症 | 周産期医学. | 41 | 1099-1103 | 2011 |
| 齋藤 滋 | HTLV-1母子感染予防の現状と対策 | 血液内科 | 62 | 608-613 | 2011 |

総論 VI. 治療

5. 免疫療法

1) 抗体療法

はじめに

2001年9月に、わが国においてキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブの、低悪性度 B 細胞リンパ腫とマントル細胞リンパ腫に対する保険適用下での使用が可能になり、2008年8月より放射性同位元素を標識したマウス型抗 20 radioimmunoconjugate であるイブリツモマブ チウキセタンの国内使用が可能になった。これらに続いて、抗癌剤を抱合した chemoimmunoconjugate, リツキシマブに続く次世代の非抱合型抗 CD20 抗体療法の研究も進められている。本稿では悪性リンパ腫の抗体療法の現状を解説する。

1. 抗体療法の原理

細胞融合法を用いたマウスモノクローナル抗体作成法が Nature 誌に発表されたのは 1975 年であり、それから 35 年が経過した。その後、血液細胞の分化抗原を始めとして、多くの抗原に対するマウスモノクローナル抗体が次々に作製され、造血器腫瘍の免疫学的表現型検索を始めとして、悪性腫瘍の診断面に多大の貢献を果たした。

マウス型抗体の作製が活発に進められた 1970 年代後半から 80 年代前半では、抗体療法は、特異性が極めて高い治療法、すなわち、“毒性が低く、腫瘍細胞に対して選択的に効果を発揮する治療法”になることが期待された。“腫瘍特異的”な抗体療法として展開された研究の一つが、米国スタンフォード大学の Levy, Miller らによる、B 細胞表面免疫グロブリンイディオタイプに対する、抗イディオタイプ抗体を用いた B 細胞リンパ腫の治療研究である。患者個々に対する抗体作製が必要なことが、実用上の大きな問題であった。その後、分化抗原を標的とする方が実際のとの考えから、B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体や抗 CD19 抗体、抗 CD22 抗体、T 細胞リンパ腫に対する抗 CD5 抗体や抗 CD4 抗体、成人 T 細胞白血病リンパ腫に対す

る抗 CD25 抗体などの治療研究が展開された。

現在、悪性腫瘍に対する治療研究の対象となっている抗体治療薬は、非抱合型抗体、イムノトキシンもしくは chemoimmunoconjugate, radioimmunoconjugate の 3 種に大別される。非抱合型抗体の主な作用機序は、抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC) と補体依存性細胞傷害 (complement-dependent cytotoxicity : CDC) である。イムノトキシンや chemoimmunoconjugate では、抗体が反応した際に抗原抗体複合体が腫瘍細胞内に取り込まれる標的抗原が選択されることが多い。B 細胞表面の分化抗原の中では、CD19 や CD22 は取り込まれるが CD20 は取り込まれないため、イムノトキシンもしくは chemoimmunoconjugate としては、抗 CD19 抗体や抗 CD22 抗体の研究が行われてきた。また、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) 治療薬として 2000 年に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) に承認された、ヒト化抗 CD33 抗体 (gemtuzumab ozogamicin)¹⁾ は、カリケアマイシン (Calicheamicin) という抗癌剤を抱合した chemoimmunoconjugate である。

2. キメラ抗体・ヒト化抗体の利点

マウス型抗体には、異種抗体産生によるアナフィラキシーや、抗腫瘍効果が低いなどの問題があった。それらを克服するために開発されたのが、キメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体である。キメラ抗体は抗原と結合する可変部がマウス由来で、補体や ADCC エフェクター細胞と結合する定常部がヒト由来である。

キメラ型抗 CD20 抗体であるリツキシマブは、ヒト IgG1 κ の定常部と IgG1 型マウス抗 CD20 抗体の重鎖および軽鎖の可変部がキメラ化された抗体であり、融合遺伝子を Chinese hamster ovary cell に導入することにより量産される²⁾。図 1 にリツキシマブの構造を、図 2 にその作用機序を示す。異種抗体が産生されにくくなるのがキメラ抗体の第 1 の利点であるが、血中半減期が長くなる利点もある。キメラ化することによって、マウス型抗体に比し、ヒト補体系や ADCC エフェクター細胞の活性化効率が約 1,000 倍に増強される。

3. CD20 抗原

CD20 抗原は、正常 B 細胞と大半の B リンパ腫細胞に発現している約 35 kDa の細胞膜貫通型蛋白である。造血幹細胞、形質細胞、他の血液細胞を含む B 細胞以外のヒト細胞には発現していない。CD20 抗原は、特異抗体が反応しても抗原発現が変調せず、血中に遊離しない抗原であり、radioimmunotherapy においても、しばしば標的とされる。

総論 VI. 治療

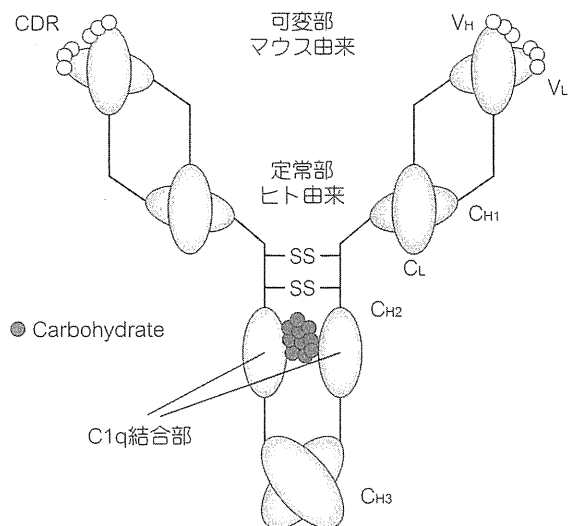


図1 リツキシマブの構造

リツキシマブは、ヒト IgG1 κ の定常部と IgG1 型マウス抗 CD20 抗体の重鎖および軽鎖の変部がキメラ化された抗体である。

CDR : complementarity-determining region

(筆者作成)

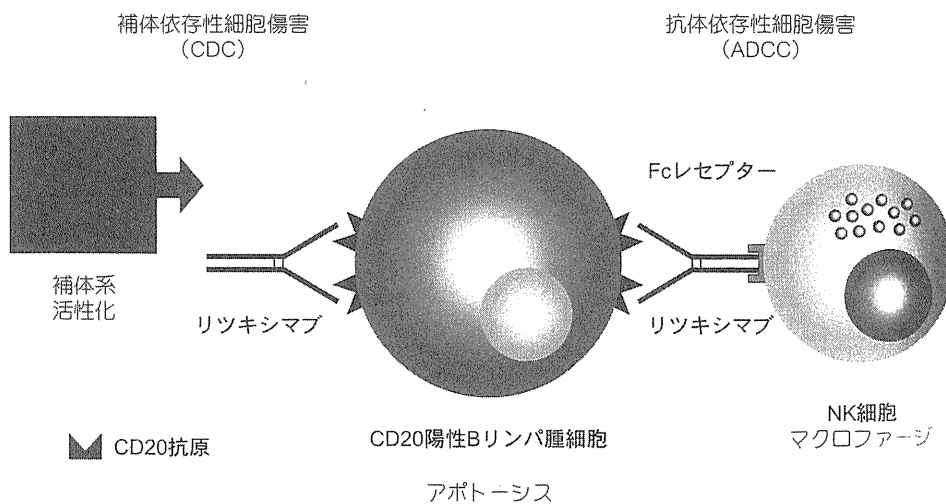


図2 推定されるリツキシマブの作用機序

Bリンパ腫細胞に対するリツキシマブの作用機序として、ADCC, CDC, アポトーシスが推定されている。
(筆者作成)

4. 米国におけるリツキシマブの臨床開発

1 単回投与による第 I 相試験²⁷⁾

再発・再燃 B 細胞リンパ腫 15 例を対象として、単回投与で 10, 50, 100, 250, 500 mg/m² と段階的増量が行われた。発熱、悪心、震え、起立性低血圧などの有害反応が認められたが、いずれも grade 2 以下で、血液毒性は軽微であった。15 例中 6 例に腫瘍縮小効果を認めた。

2 週 1 回 4 週投与による第 II 相試験

再発・再燃 B 細胞リンパ腫 47 例に対し、125, 250, 375 mg/m²/w × 4 weeks と段階的増量が行われ (第 I 相部分)、安全性が確認された 375 mg/m² に 37 例が登録された (第 II 相部分)。全 179 回の輸注により、のべ 234 件の有害反応が認められた。うち 13 件 (6%) が grade 3 で、震え、倦怠感、血小板減少、疼痛、貧血、気管支攣縮などであり、grade 4 の有害反応は 2 件のみであった。大半 (71%) の有害反応が初回投与時に認められ、投与回数を増すほど有害反応が軽減する傾向を示した。初回投与の 24 ~ 72 時間後には血中 B 細胞が急激に減少し、回復までに 5 ~ 7 カ月を要したが、血清免疫グロブリンの低下は認められなかった。47 例中 9 例に、のべ 11 件の感染症が発生したが、いずれも回復した。375 mg/m² の週 1 回 4 週反復投与で治療された 37 例中 34 例が低悪性度 B 細胞リンパ腫であり、うち 3 例 (9%) に完全奏効が、14 例 (41%) に部分奏効が得られ、全奏効割合は 50% (17/34) で、奏効 17 例の腫瘍増悪までの期間の中央値は 10.2 カ月であった。

3 大規模臨床第 II 相試験³²⁾

再発・再燃低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象に、375 mg/m² の週 1 回 4 週反復投与で施行された。166 例中 79 例 (48%) に奏効が得られ、うち 9 例が完全奏効であり、奏効 79 例の腫瘍増悪までの期間の中央値は 13.0 カ月であった。有害反応の大半が初回投与時に観察され、grade 2 までの発熱や悪寒が主なものであった。grade 3 の有害反応を 12% に、grade 4 の有害反応を 3% に認めたが、いずれも一過性であった。リツキシマブの血中半減期は投与回数が増すほど延長し、奏効例、腫瘍量の小さな例に血中濃度が高くなる傾向を示した。

5. わが国におけるリツキシマブの臨床開発

1996 年に、わが国においてリツキシマブの第 I 相試験が開始された⁴¹⁾。30 分前に解熱鎮痛薬と抗ヒスタミン薬を投与しておき、25 mg/hr, 100 mg/hr でそれぞれ 1 時間ずつ安全性を確認した上で 200 mg/hr に段階的に増量した。250 mg/m² の週 1 回 4 週投与群に 4 例、375