

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM/TSP)

HTLV-I associated Myelopathy (HAM)
Tropical Spastic Paraparesis (TSP)

Osame et al. Lancet 1986


1986年 当科前教授
納 光弘によりHAMとして提唱

レトロウイルスであるHTLV-Iの感染者の一部に見られる慢性的の痙性脊髄麻痺

熱帯地方で見られるTSPの一部と同一ウイルスでおこる免疫性疾患

HAM/TSP罹患率: 68.3 / HTLV-I感染者10万人
累積危険度: 0.25%
南九州・沖縄地方に多く分布

現在は 関東、関西地域で増加している



病理: 脊髄; 中部から下部胸髄を中心とした萎縮性変化 発症5年以内: 細胞性炎症性変化が高度



HAM病変は脊髄はCD4陽性細胞やCD8陽性細胞などの炎症細胞が存在する慢性の炎症の痕を呈している

プロウイルスはCD4陽性T細胞の一部にのみ存在していた

Black-CD4+ T-cells
Naito et al. 1998

炎症病変の分布
出雲ら

Mitsuoka E, Takemochi N, Sumo S, Osame M
Acta Neuropathol 4: 247-252, 1998

HAM発症に関連する諸因子

- ◆ HAMの発症に関わると報告された宿主側因子
 - HLA genes
発症抑制: HLA-A*02, Cw*08
発症促進: HLA-DRB1*0101, B*5401
 - Non-HLA genes
発症抑制: SDF-1-801G/A, IL-10 promoter-592A/C SNP: A allele
発症促進: TNF-α-893A/C SNP: A allele
 - HAM患者は無症候性キャリアと比べ末梢血中のHTLV-Iプロウイルス量が高い。
 - HAM患者の家族のキャリアでは一般のキャリアと比べ、Provirus量が多い。

いろんな素因がわかってきたが、より網羅的にもっと強い素因を探せないだろうか

HTLV-I関連脊髄症の遺伝的素因の同定の研究

1. HAMの全ゲノム多型解析
京都大学 松岡雅雄先生 松田文彦先生との共同研究

マイクロアレイ法を用いたGWAS解析

鹿児島大学神経内科から提供サンプル

ファーストセット	HAM 296例	HTLV-Iキャリア 183例
セカンドセット	HAM 200例	HTLV-Iキャリア 104例
合計	HAM 496例	287例
		計 783 例

検体やインフォメーションを提供
本研究は後にエクソーム解析も予定

HTLV-I関連脊髄症の遺伝的素因の同定の研究

2. HAMの家族例の解析
エクソームの解析は、東京大学 辻 省次先生との共同研究

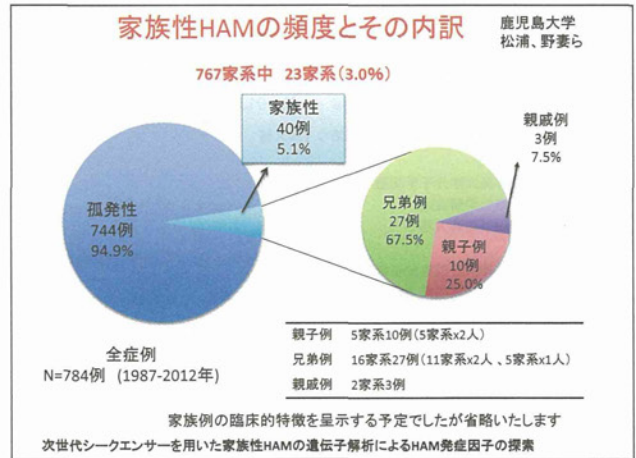
HTLV-Iキャリアの生涯HAM発症率が 0.25%に対して、HAMは家族例が多い

鹿児島大学 HAM患者 767家系中 23家系(3.0%) 40例

明らかな家族性素因の存在

↓

次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析(ヒト全遺伝子の配列を解析)により、HAM家族例が持つ病的意義のある変異に偏りがないか調べ、これまでの解析で得られた多型に比し、より強い影響因子の同定を目指す。



遺伝子解析(対象患者)

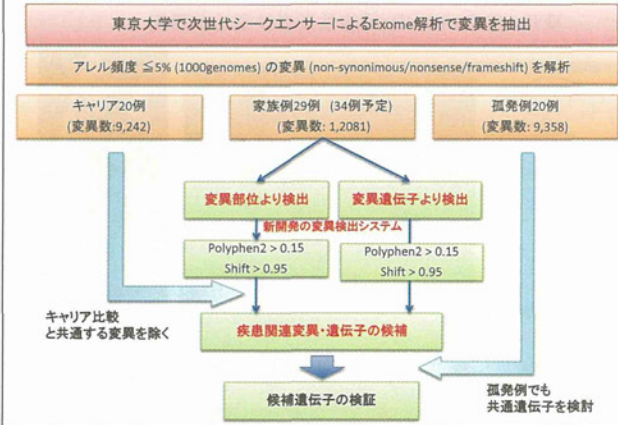
解析対象	症例数
家族例	34例
親子例	8家系11例
兄弟例	14家系20例
親戚例	2家系3例
孤発例	20例
HTLV-Iキャリア	20例

本研究は、患者から文書で同意を得、鹿児島大学遺伝子研究倫理委員会に承諾を得ている。

方法

- 1 対象患者、キャリア、全例エクソーム解析
(東京大学神経内科、ゲノム解析センター)
アジレントSureSelect(All exon V5) x illumina HiSeq2000
- 2 遺伝子変異の抽出
アミノ酸変異を伴うもの
ナンセンス
フレームシフトなど抽出
遺伝子頻度
点数化 Polyphen2, SIFT etc
- 3 家系例HAM、キャリア、孤発例HAM患者で比較
キャリアには低頻度で、家族例が多く 持つ変異を抽出
遺伝子ごとに集計
変異ごとに集計
専用ソフトウェアの開発
- 4 抽出した変異を検証 リスクを計算する

Exome解析フロー (Rare variant 検索)



遺伝子別解析 変異をもつ症例数(家族例HAM)

症例数	変異遺伝子数
9 例 / 29 例	0
8 例 / 29 例	0
7 例 / 29 例	3
6 例 / 29 例	12
5 例 / 29 例	19
4 例 / 29 例	130

今回の上記遺伝子は、HTLV-Iキャリア20例に認められなかったものを抽出した

疾患感受性候補遺伝子

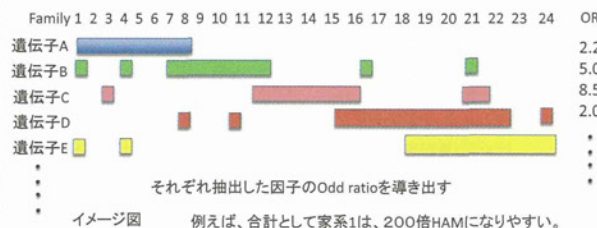
候補遺伝子	家族性HAM	孤発性HAM	キャリア	遺伝子の機能
A	7/29	2/20	0/20	cell growth
B	7/29	1/20	0/20	cell-cell intact
C	7/29	3/20	0/20	cell migration
D	6/29	1/20	0/20	
E	6/29	0/20	0/20	oncogene
F	6/29	4/20	0/20	CNS development
G	6/29	1/20	0/20	
H	6/29	1/20	0/20	
I	6/29	0/20	0/20	
J	6/29	2/20	0/20	the cause of retinitis pigmentosa
K	6/29	2/20	0/20	axon guidance
L	6/29	2/20	0/20	
M	6/29	0/20	0/20	cortical development
N	6/29	2/20	0/20	TNF-α-induced apoptosis
O	6/29	0/20	0/20	inflammatory process

結語

今回の結果から、本法(exome sequence based gene wide association study)で、HAM特異的な変異および多型を探索が可能と思われた

今後、疾患病態および発症機序に基づき、遺伝子を吟味する作業が必要

最終的には結果に基づき、HAMの発症予測および新規治療法の開発へつなげたい



厚生労働省研究費難治性疾患克服研究推進事業 重症度別治療指針作成に資すHAMの新規バイオマーカー 同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発

(H22 - 難治 - 一般 - 013)

主任研究者: 出雲 周二 鹿児島大学難治ウイルス研

分担研究者:

星野洪郎 群馬大学分子予防医学
植田幸嗣 理化学研究所
白木 洋 横浜薬科大学

研究協力者:

中村龍文 長崎大学感染分子病態
久保田龍二 鹿児島大学難治研
齋藤峰輝 琉球大学免疫学
山野嘉久 聖マリアンナ医科大学
竹之内徳博 関西医大

児玉知子(国立保健医療科学院)
渡邊 修(鹿児島大学)
雷竹 基弘(佐賀大学)

中川正法 京都府立医大 神経内科
原 英夫 佐賀大学神経内科
高嶋 博 鹿児島大学神経病学

研究目的

- 1) 全国のHAM 患者に関する臨床・ウイルス・免疫学的情報のデータベース作成
- 2) 疾患活動性評価や予後予測、治療効果判定に有用なバイオマーカーを検索し、早期診断法の確立と「疾患活動性・重症度別治療指針」の作成
- 3) 病因・病態解明・プロテオミクスに基づく新規治療薬開発のための基礎的解析
- 4) 新規治療法の有効性検討

HAMの広報活動

広報用パンフレット作成



あなたの疑問に答えます
HAMと診断された患者さまへ



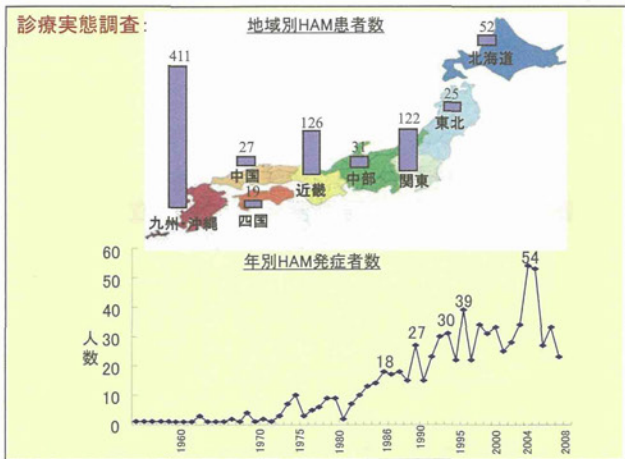
Webページの開設



市民公開講演会・交流会開催



- ### 1) HAM 患者情報の集約とデータベース化:
- ✓ 本研究組織のHAM 専門医各々の情報をネットワークとして共有する体制を構築した。
 - ✓ 診療実態調査を実施し、全国で約900名が神経内科関連診療施設を受診していた。
 - ✓ 大都市圏でのHAM 患者増加傾向、高齢発症の増加、新規発症患者が毎年30名前後あり、減少傾向は無いことを明らかにした。
 - ✓ 臨床研究推進のために、前向きのコホート研究を行う患者登録システムを山野班において整備していくこととした。



HAM発症者の地方別比率

地方	1994以前発症患者数 (%)	1995以後発症患者数 (%)	変動率 (%)
北海道	9 (2.8%)	10 (2.2%)	-0.6%
東北	9 (2.8%)	14 (3.0%)	+0.2%
関東	44 (13.8%)	78 (16.8%)	+3.0%
中部	4 (1.3%)	24 (5.2%)	+3.9%
近畿	46 (14.5%)	71 (15.3%)	+0.8%
中国	9 (2.8%)	14 (3.0%)	+0.2%
四国	9 (2.8%)	10 (2.2%)	-0.6%
九州	176 (55.5%)	233 (50.2%)	-5.3%
合計	317	464	

高齢発症割合 (65歳以上)

1994年前	1995年以降	p
4 / 317例 (1.3%)	122 / 464例 (26.3%)	<0.0001

- ### 2) 重症度診断や治療判定のバイオマーカー同定:
- ✓ 臨床症状や髄液バイオマーカーによりHAMの活動性、非活動性を判断し、治療法を分けて考える必要があることを専門医チームで確認
 - ✓ バイオマーカーとして髄液中のネオプテリン、CXCL9、CXCL10値が疾患活動性の評価に優れ、治療効果判定や予後予測に有用であることを見いだした。
 - ✓ 現時点の適応可能な治療法につき「HAM診療指針」を製作。
 - ✓ 定量プロテオームプロファイリングにより17タンパク質を診断マーカーとしてリストアップした。
 - ✓ 新たなバイオマーカーとしてHBZmRNA、TSLC1、gp46-197抗体を見出した。
 - ✓ 髄液の定量プロテオームプロファイリングにより、重症度を反映するバイオマーカーとして16種の蛋白質を同定し、3種類に関してELISAキットを開発中。

- ### 3) 病態解明、治療法開発の基礎研究:
- ✓ 患者由来感染細胞を用いたマイクロアレイ遺伝子発現解析およびパスウェイ解析により、感染細胞に特異的に発現するアポトーシス関連シグナル伝達分子を特定し、新たな治療標的分子として機能解析を行っている。
 - ✓ 感染拡大を標的とした新規治療薬候補としてフコダイ、コンドロイチン硫酸タイプE、gp46-197ペプチドを見出した。
 - ✓ HAMに適したリハビリテーションプログラムの作成を行い、その有効性を示した。
 - ✓ 患者HTLV-1感染細胞でTCRシグナルが低下し、広範な免疫不全状態が生じていることを見いだした。
 - ✓ 発症していないキャリア脊髄でもHTLV-1を標的とする細胞性免疫応答が生じていることを明らかにした。

達成できた目的・目標

- 重症度診断や治療判定のバイオマーカー同定:
病型に合わせた治療指針を製作。新規バイオマーカーを同定。今後は髄液ではなく、血清を試料としたバイオマーカーの同定が必要。
- 病態解明、治療法開発の基礎研究:
新たにHAMの病態に関する新たな知見を複数発見。新規治療の標的分子を複数同定。病態解明については今後も研究が必要。
- 新規治療の有効性検討:
新たな治療法としてのプロスルチアミンの有効性を臨床試験で証明。今後、新たに同定した治療候補分子に対する治療法の確立が必要。

達成できなかった目的・目標

- HAM患者情報のデータベースの作成:
HAM診療を行っている各施設でのデータベース化、相互利用する体制は構築されたが、全国規模の患者データベースの確立までには至らなかった。各施設間の診療状況の違いもあり、今後、共通のデータシートのすり合わせが必要。

HTLV-1総合対策以降の展開(2011年～)

- ✓ 全国疫学調査 (出雲班)
 - 有病率人口10万人あたり3人
 - 全国で3000-3600人と推定
 - HTLV-1感染者、HAM患者の大都市圏での増加
- ✓ 診療体制の充実 (出雲班)
 - 重症度・疾患活動性のマーカーの検索
 - 重症度・疾患活動性別治療指針の作成
 - 認知度を高める広報活動
- ✓ 病態解明・新規治療薬開発 (出雲班・山野班・楠班)
 - プロスルチアミン等、既存薬のHAMに対する効果の検証
 - 発症病態の中核分子の探索と分子標的治療法の開発
- ✓ 治療薬開発体制の整備
 - 臨床試験患者登録システム(山野班)
 - 動物モデルの開発
- ✓ 発症予測、発症予防法の開発
 - キャリアの長期追跡体制の整備次世代シーケンサーを用いたゲノム解析による発症因子の探索(松田班・高嶋班)

HAM診療の近未来

✓ 疾患活動性のマーカー同定と、それを指標とした診療指針の確立

→ HAM治療の標準化による地域間格差の是正と未治療重症者の低減

✓ 新規治療法の開発

- ① 感染者生体内での感染拡大阻止、プロウイルス量の抑制を標的とした治療法の開発
- ② 発症病態の中核分子同定と分子標的治療の開発

→ HAMの進行・増悪の阻止による長期予後改善

✓ HAM発症の危険因子、遺伝的背景の解明

→ 発症予測と早期診断、早期治療、発症予防

2013年2月16日

H24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
於 東京大学医科学研究所

網羅的統合オミックス解析を用いた
難病の原因究明と新規診断・治療法の確立
難病・がん等の疾患分野の実用化研究事業の成果を
基にした原因遺伝子変異データベースの構築

京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター

松田 文彦

Inserm



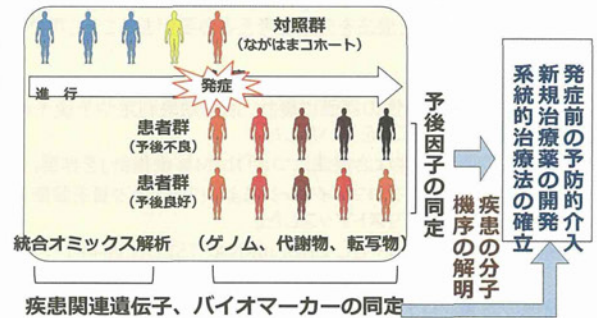
INSERM U1065

網羅的統合オミックス解析を用いた
難病の原因究明と新規診断・治療法の確立

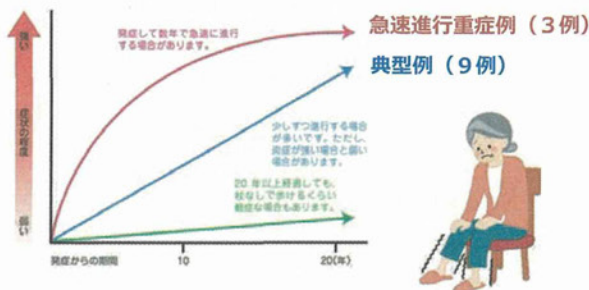
プロジェクトのねらい

1. ゲノム配列を決定しさえすれば、難病関連遺伝子がわかるのか
何をもって疾患関連遺伝子と結論するか
対照群との比較、機能評価、前向き証明
2. 疾患関連遺伝子がわかれば、治療・創薬にすぐに結びつくか？
遺伝子の機能から疾患の分子機序の解明への道りは長い
創薬（治療、診断）に直接結びついた例はごく僅か
3. 発症前診断・予防はゲノム情報のみで可能か？
ゲノム情報は、病気の罹りやすさを語っているにすぎない
ゲノムのみならず、遺伝子発現、蛋白、代謝物などを総合的に理解してはじめて、難病への効率的なアプローチが可能

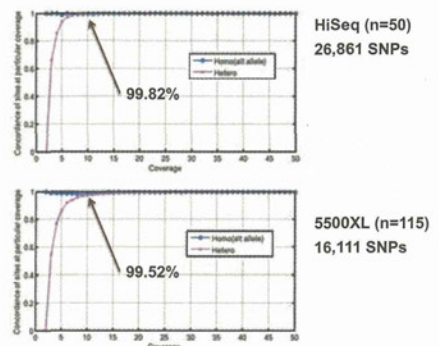
統合オミックス解析のストラテジー



HAMのエクソン塩基配列(エクソーム)解析

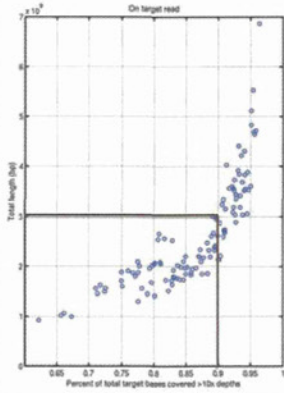


シーケンスのカバー率と変異情報の信頼度



10x以上のカバー率があれば、100%に近い精度が得られる

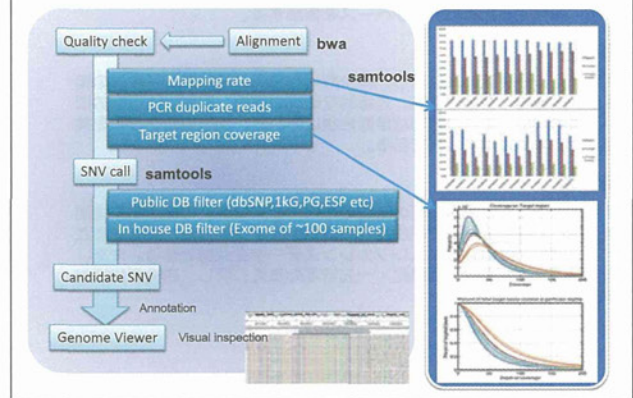
シーケンスのカバー率と変異情報の信頼度



- ・ 標的エクソンの全長は 3.7×10^7 塩基
- ・ 標的エクソンのうち90%以上を10xのカバー率で読むのに、標的エクソン領域を $2 \sim 3 \times 10^9$ 塩基読む必要がある
- ・ 全リード数のほぼ60%が標的エクソンに対応

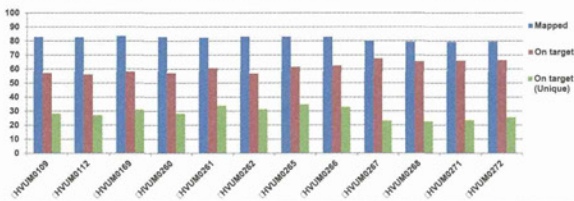
標的エクソンの全長の100~130倍の塩基数 ($3 \sim 5 \times 10^9$ 塩基)

エクソーム解析のデータ解析ワークフロー

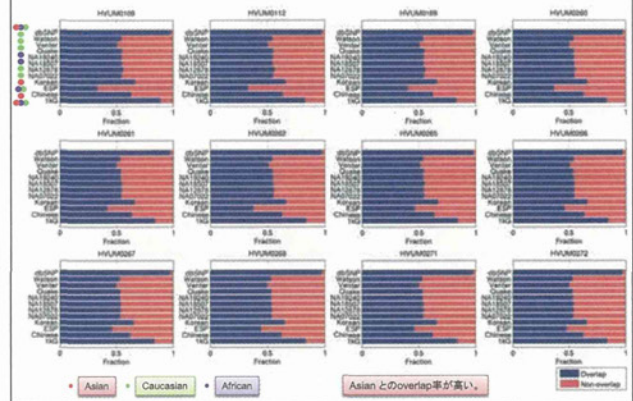


12検体のエクソーム解析の統計値

Sample ID	Number of Read			Total length (bp)		% of read		Coverage	
	Total	Mapped	On target	Mapped	On target	Mapped	On target	Mapped	On target
HVUM0109	7.7.E+07	6.4.E+07	3.7.E+07	4.8.E+09	2.7.E+09	82.76	56.98	129.1	73.56
HVUM0112	7.9.E+07	6.6.E+07	3.7.E+07	4.9.E+09	2.8.E+09	82.62	56.05	132.15	74.07
HVUM0169	5.5.E+07	4.6.E+07	2.7.E+07	3.5.E+09	2.0.E+09	83.49	58.02	93.1	54.02
HVUM0260	7.1.E+07	5.9.E+07	3.4.E+07	4.4.E+09	2.5.E+09	82.92	57.04	118.62	67.65
HVUM0261	5.9.E+07	4.9.E+07	3.0.E+07	3.7.E+09	2.2.E+09	82.35	60.56	98.09	59.41
HVUM0262	6.8.E+07	5.6.E+07	3.2.E+07	4.2.E+09	2.4.E+09	83.07	58.71	113.22	64.21
HVUM0265	5.5.E+07	4.6.E+07	2.8.E+07	3.4.E+09	2.1.E+09	82.99	61.45	91.85	56.44
HVUM0266	7.1.E+07	5.9.E+07	3.6.E+07	4.4.E+09	2.7.E+09	82.84	62.25	117.89	73.39
HVUM0267	9.5.E+07	7.8.E+07	5.1.E+07	5.7.E+09	3.8.E+09	79.91	67.3	153	102.97
HVUM0268	9.9.E+07	7.8.E+07	5.1.E+07	5.9.E+09	3.8.E+09	79.13	65.33	157.48	102.88
HVUM0271	9.1.E+07	7.2.E+07	4.7.E+07	5.4.E+09	3.6.E+09	79.23	65.8	144.99	95.41
HVUM0272	7.2.E+07	5.7.E+07	3.8.E+07	4.3.E+09	2.8.E+09	79.42	66.17	114.52	75.78



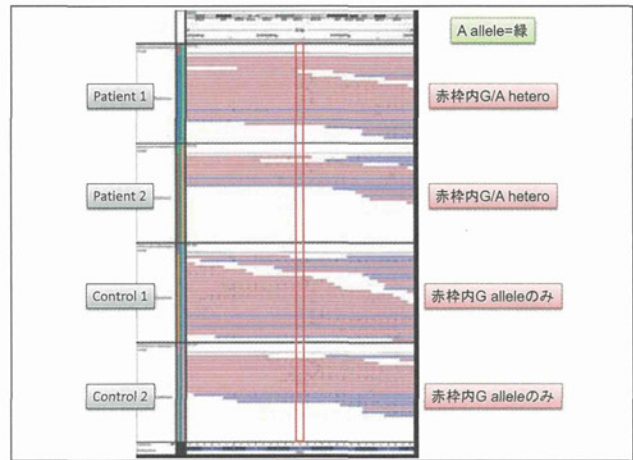
公開データにより既知のゲノム変異を除外



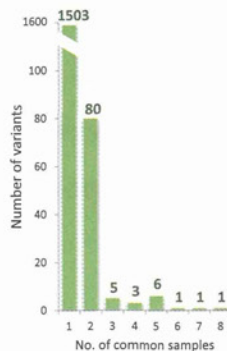
HAM患者特異的遺伝的変異の探索

Sample ID	Single nucleotide variations			Deleterious variations			Total	Not in in-house DB
	Total	Novel	Novel NS/SS	Total	Novel	Novel coding/SS		
HVUM0109	22,681	649	336	539	34	23	359	178
HVUM0112	22,608	644	345	552	31	19	364	184
HVUM0169	21,726	593	335	531	43	32	367	202
HVUM0260	22,522	647	347	537	23	13	360	179
HVUM0261	22,292	648	361	533	26	15	376	190
HVUM0262	22,062	655	364	511	21	15	379	193
HVUM0265	20,945	530	288	487	26	18	306	159
HVUM0266	21,092	597	335	467	22	15	350	191
HVUM0267	22,748	534	287	565	30	18	305	186
HVUM0268	22,866	679	381	576	30	21	402	222
HVUM0271	22,645	643	329	592	30	18	347	204
HVUM0272	21,699	603	327	525	30	20	347	178

NS: Non-synonymous variants
SS: splice-site acceptor/donor variants



HAM患者特異的遺伝的変異の探索



	Ref.	Var.	急速進行例 (3例中)	典型例 (12例中)
Gene A	C (Arg)	G (Pro)	3	0
Gene B	A (Thr)	G (Ala)	2	1

難病・がん等の疾患分野の実用化研究事業の成果を
基にした原因遺伝子変異データベースの構築

目的

稀少難治性疾患研究拠点が連携し、疾患と関連する遺伝子変異情報を集約・共有するためのデータベースを構築する。

必要性

全ゲノムシーケンスにより、稀少難治性疾患の原因遺伝子変異の情報が加速度的に蓄積される。効率的な研究の実施、医科学的価値の高い成果の創出、患者の適切な診断治療において、疾患遺伝子情報を共有するシステムは不可欠である。

特色

「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業」の拠点研究機関が連携して各研究機関で蓄積された遺伝型データを連結、共有することで、情報を集約し日本人レファレンスデータを共有できる。また、個人情報保護のもと、標準化・一元管理のうえ公開し、研究者に提供する。

期待される成果

- ・ 日本人レファレンスデータの共有と利活用が進む。
- ・ 稀少難治性疾患の遺伝子データベースが構築され、遺伝子診断における標準化と診断技術の普遍化が進む。
- ・ 疾患遺伝子情報を手がかりとして、稀少難治性疾患の病理理解が進む。
- ・ 研究班のみならず、他の学術団体や関係機関、患者団体との連携が整備され、当該疾患領域の医療・研究が推進される。
- ・ 稀少難治性疾患の全体像の理解が進み、適切な医療体制を敷く上で基準となるデータを提供できる。

区分	氏名	所属等
研究代表者	松田 文彦	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
研究分担者 (拠点班)	梅澤 明弘	独立行政法人国立成育医療研究センター
	松原 洋一	東北大学大学院医学系研究科
	松本 直通	横浜市立大学大学院医学研究科
	辻 省次	東京大学大学院医学系研究科
	山田 亮	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
研究協力者 (一般班)	寺尾知可史	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
	日笠幸一郎	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
	岩田 岳	独立行政法人国立病院機構東京医療センター
	岩本 幸英	九州大学大学院医学研究院
	小崎健次郎	慶応義塾大学医学部
	小島 勢二	名古屋大学大学院医学研究科
	小室 一成	大阪大学大学院医学系研究科
	高嶋 博	鹿児島大学大学院 歯学部総合研究科
	戸田 達史	神戸大学大学院医学研究科
	西野 一三	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター
長谷川奉延	慶応義塾大学医学部	
吉浦孝一郎	長崎大学大学院歯学部総合研究科	

難治性疾患等臨床研究事業
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業の成果を基にした原因遺伝子変異データベースの構築

厚生労働省研究費補助金「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業」

疾患群別の集中的な遺伝子解析及び 網羅的発現に関する研究(拠点研究)

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業の成果を基にした原因遺伝子変異データベースの構築

http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/IntractableDiseases

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業の成果を基にした原因遺伝子変異データベースの構築

難病・がん、肝炎等の疾患の克服(難治性疾患克服研究関連分野)採択機関

研究機関名	研究分野	採択機関
京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター	ゲノム医学	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
独立行政法人国立成育医療研究センター	小児科	独立行政法人国立成育医療研究センター
東北大学大学院医学系研究科	小児科	東北大学大学院医学系研究科
横浜市立大学大学院医学研究科	小児科	横浜市立大学大学院医学研究科
東京大学大学院医学系研究科	小児科	東京大学大学院医学系研究科
京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター	ゲノム医学	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
独立行政法人国立病院機構東京医療センター	小児科	独立行政法人国立病院機構東京医療センター
九州大学大学院医学研究院	小児科	九州大学大学院医学研究院
慶応義塾大学医学部	小児科	慶応義塾大学医学部
名古屋大学大学院医学研究科	小児科	名古屋大学大学院医学研究科
大阪大学大学院医学系研究科	小児科	大阪大学大学院医学系研究科
鹿児島大学大学院 歯学部総合研究科	小児科	鹿児島大学大学院 歯学部総合研究科
神戸大学大学院医学研究科	小児科	神戸大学大学院医学研究科
独立行政法人国立精神・神経医療研究センター	小児科	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター
慶応義塾大学医学部	小児科	慶応義塾大学医学部
長崎大学大学院歯学部総合研究科	小児科	長崎大学大学院歯学部総合研究科

http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/IntractableDiseases

難治性疾患等臨床研究事業
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業の成果を基にした原因遺伝子変異データベースの構築

セミナー

『次世代遺伝子解析を駆使した難病研究』
平成24年度第1回ワークショップ

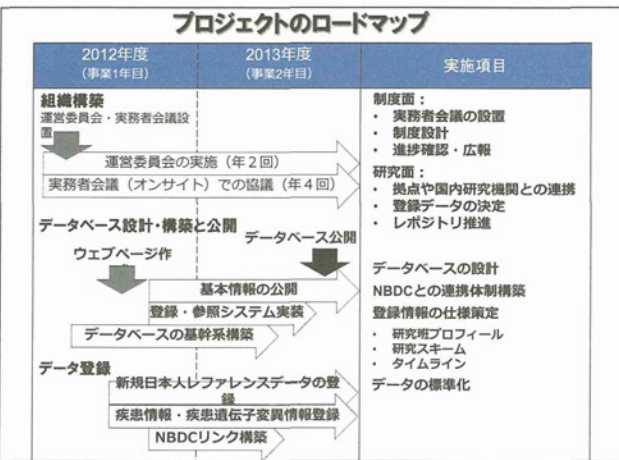
12月11日(水) 13:00 - 17:00
独立行政法人国立成育医療研究センター

12月12日(木) 13:00 - 17:00
独立行政法人国立成育医療研究センター

12月13日(金) 13:00 - 17:00
独立行政法人国立成育医療研究センター

12月14日(土) 13:00 - 17:00
独立行政法人国立成育医療研究センター

http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/IntractableDiseases



提供サービス (公開情報)

2012年度

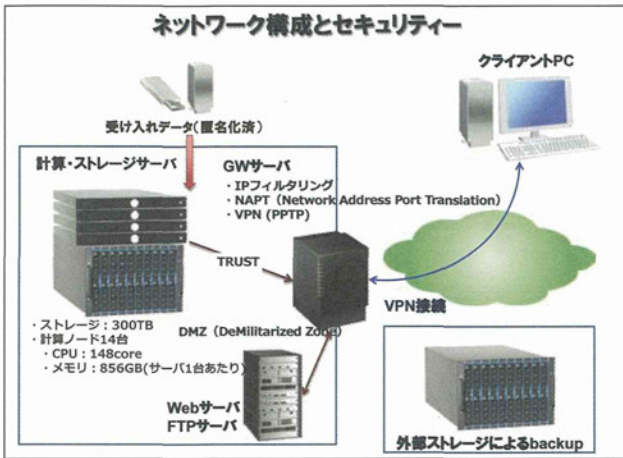
- ・ 日本人対照群アレル頻度 (1200検体)
- ・ 対照群遺伝子発現 (300検体)
- ・ eQTL データ (300検体)
- ・ 疾患関連変異情報 (拠点データ)
患者で同定された変異の位置、種類など、個人を特定不可能な情報のみ

2013年度

- ・ 日本人対照群アレル頻度情報の充実化 (受入れも含む)
- ・ 遺伝子発現 (200検体追加予定)
- ・ eQTL データ (200検体追加)
- ・ 疾患関連変異情報 (拠点+研究班データ)

統合・維持 (外部Depository機関)

対照群の情報は、集団におけるゲノム多型の頻度情報のみとし、現段階では個人のジェノタイプ情報は公開しない。



Human Genetic Variation Browser

Home About Statistics Link Contact Message

Welcome to Human Genetic Variation Browser

Human Genetic Variation Browser is created by Kyoto University. This database includes genotype data from 1000 Genomes Project.

Search

You can search the SNP database. Please input the location (e.g. chr1:100000000-100000000) and press the Search button.

Keyword Search:

View

You can see the marker details by clicking the chromosome number below.

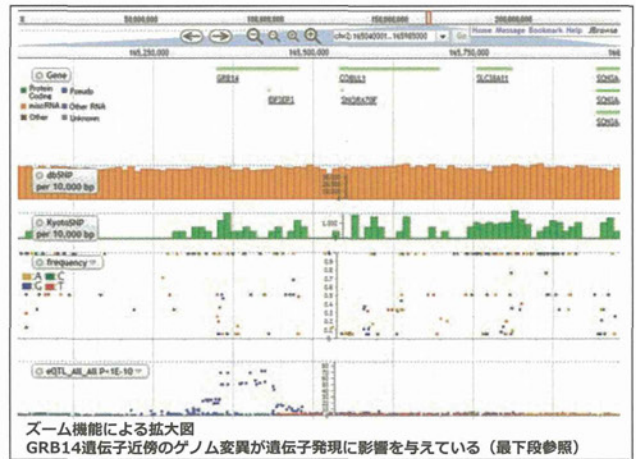
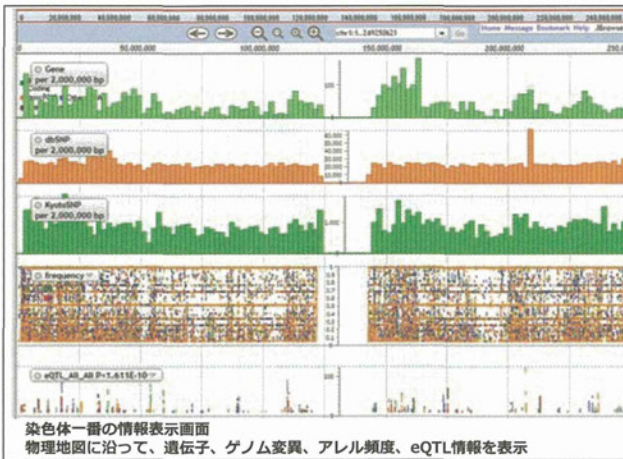
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y

What's New?

- ・ 2018.08.28(Thu) is updated.

染色体番号、遺伝子名による検索機能を実装

Copyright © Kyoto University. All rights reserved.



Human Genetic Variation Browser

Home About Statistics Link Contact Message

Allele Frequency

Showing 1 results

SNP Position	rsID	Alt Allele	Frequency	Genotype	# of Samples Covered	Sample Read Depth	Alt Allele
chr1:100000000-100000000	rs12345678	A	0.5	A,A	10	100	A

eQTL

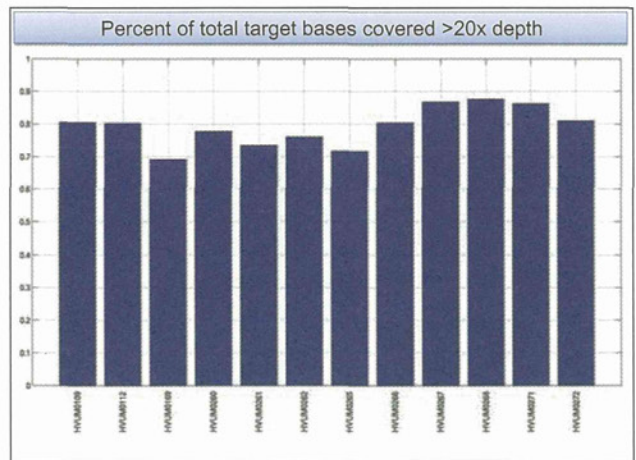
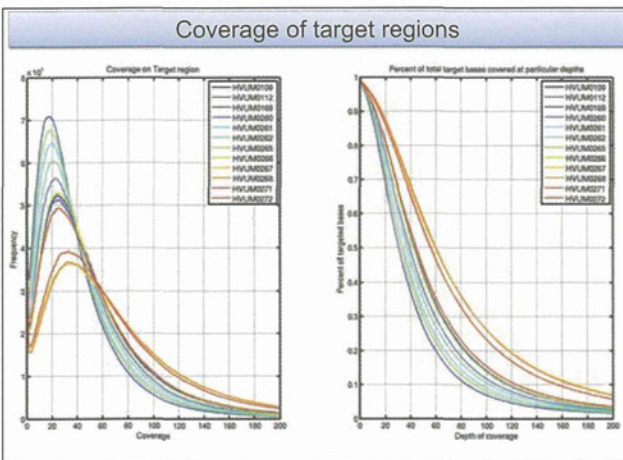
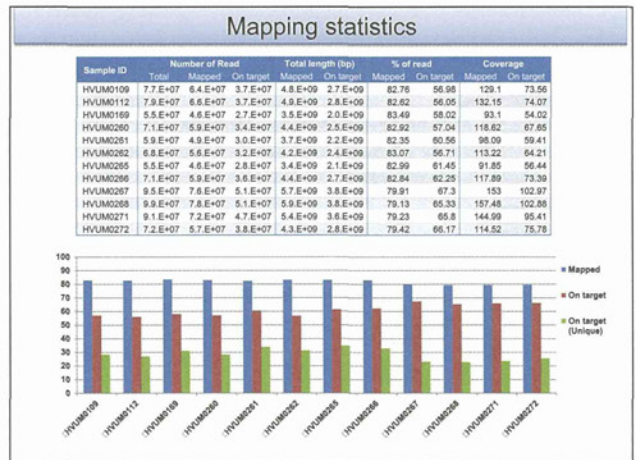
Showing 11 results

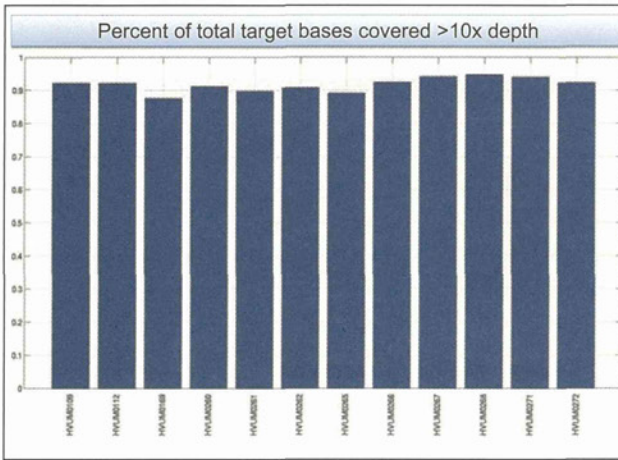
Position	rsID	Alt Allele	Frequency	Genotype	# of Samples Covered	Sample Read Depth	Alt Allele
chr1:100000000-100000000	rs12345678	A	0.5	A,A	10	100	A

特定のゲノム変異情報とeQTL情報の詳細

各テーブルに、ソート、一括ダウンロード機能を実装

Copyright © Kyoto University. All rights reserved.





Narrow down of candidate SNVs and indels

Platform	Read info	Sample	SNVs			Indels			Total Functional rare variants	After in house DB filter
			Total	Rare	Rare NS/SS	Total	Rare	Rare coding		
SOLID TargetSeq	75bp SE (ECC)	HVM0109	22,081	649	338	539	34	23	359	178
		HVM0112	22,008	644	345	552	31	19	304	184
		HVM0159	21,726	593	335	531	43	32	307	202
		HVM0200	22,522	847	347	537	23	13	300	179
		HVM0201	22,292	648	361	533	26	15	376	190
		HVM0202	22,092	655	364	511	21	15	379	193
		HVM0206	20,945	530	288	487	26	18	306	159
		HVM0206	21,092	587	335	487	22	15	350	191
		HVM0207	22,748	534	287	505	30	18	305	186
		HVM0208	22,896	679	381	576	30	21	402	222
HVM0271	22,545	643	329	562	30	18	347	204		
HVM0272	21,699	603	327	525	30	20	347	178		

NS: Non-synonymous variants
SS: splice-site acceptor/donor variants

2013.2.5
がん臨床研究事業報告書
報告書第2号

厚生労働省科学研究費補助金 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」

(H23-がん臨床一般-020)

東京大学医学部附属病院 血液腫瘍内科
内丸 薫



2013.2.5
がん臨床研究事業報告書
報告書第2号

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、患者団体等の適切な連携を図り、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
- 関係省庁との連携強化
- 官民連携体制の確立と、窓口担当者の明確化

●国連政府: HTLV-1母子感染対策協議会

●研究機関: HTLV-1/ATL/HAMに関連する研究班の継続的な設置 研究班の連携強化、研究の組織的推進

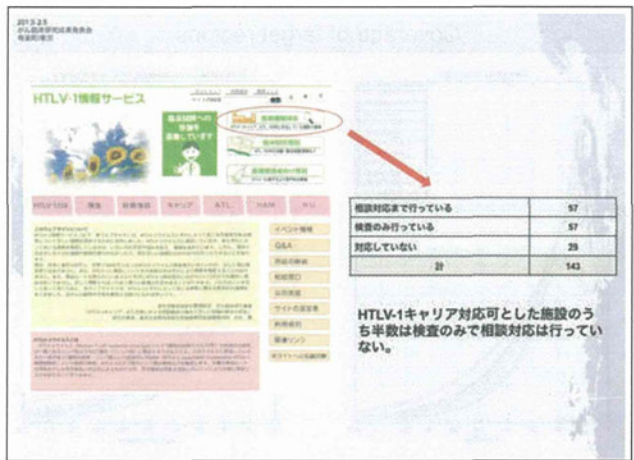
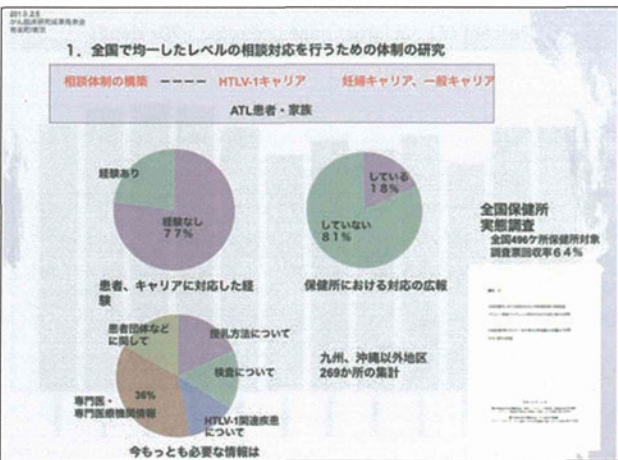
重点施策

- 感染予防対策**
 - 全国的なHTLV-1感染検査と、感染診断の高度化の推進
 - 献血者に対するHTLV-1抗体検査と、献血者からの感染防止の推進
- 相談支援(カウンセリング)**
 - HTLV-1キャリア者・ATL患者に対する相談体制の整備
 - 相談支援者の養成やキャリア・ATL患者の相談支援体制の強化
- 医療体制の整備**
 - 患者の病状の早期発見と治療の促進、標準的治療法の確立と治療法の改良
 - HTLV-1感染による血液腫瘍等の発生、地域の中心医療機関を中心としたATLの診療体制の構築
 - ATL/HTLV-1感染治療法の開発・研究の推進、診療ガイドラインの策定・普及
- 普及啓発・情報提供**
 - 患者のホームページの充実等、適切な正しい知識の普及
 - 患者の権利の確保、安心して治療を受ける権利の確保
 - 患者の生活や就業環境の向上、社会生活への参加を促すための支援
- 研究開発の推進**
 - 新薬開発、診断薬開発、治療法の開発など、研究開発の推進
 - ATL/HTLV-1感染治療法の開発、研究開発の推進

2013.2.5
がん臨床研究事業報告書
報告書第2号

- 全国で均一したレベルの相談対応を行うために**
 - 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
 - 医療従事者教育ツールの検証と相談対応に必要なminimum requirementの検討
 - 各地域での教育セミナーの開催
 - 平成22年度にHTLV-1合同研究会で制作したHTLV-1情報サービスウェブサイトの内容、機能の充実
 - 医療従事者ページへの最新情報の追加及び新規ページ作成の検討
 - 医療従事者ページ内に相談担当者のためのページを設置する。
- 各対象者への相談体制の構築
 - 妊婦キャリア
 - 妊婦以外のHTLV-1キャリア
 - HTLV-1関連疾患患者及びその家族
- 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

- キャリア、患者、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ために**
 - HTLV-1情報サービスウェブサイト内容の充実
 - HTLV-1ウイルスに関する情報提供、及び医療従事者を含む一般市民への啓発を目的とした医療講演会、シンポジウムの開催



2013.2.28
HTLV-1関連疾病研究推進委員会
研究組織

研究代表者
内丸 薫 (東京大学医学研究所)

分担研究員
山野高久 (聖マリアンナ医科大学) 副代表
斎藤俊樹 (東京大学)
藤崎邦弘 (国立がん研究センター-東病院)
宇都宮典 (今村分院)
藤崎直邦 (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大塚鉄道病院)
齊藤滋 (富山大学産婦人科)
森内浩幸 (長崎大学小児科)
若月啓氏 (岡山大学皮膚科)
戸倉新徳 (浜松医科大学)
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)
一戸英夫 (広島大学)
佐分利能生 (大分県立病院)
野茂生郎 (熊本大学)
田中淳司 (北海道大学)
石田周治 (岩手県大)
石田尚司 (名市大)



厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業
(H23-がん臨床-一般-O21)

**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)
堀内 賢正 (国立がん研究センター)
若月 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 謙 (大阪大学)

研究計画の目的

「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

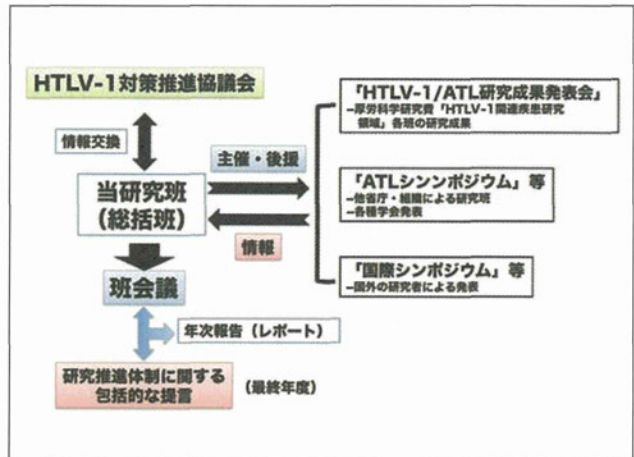
↓

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

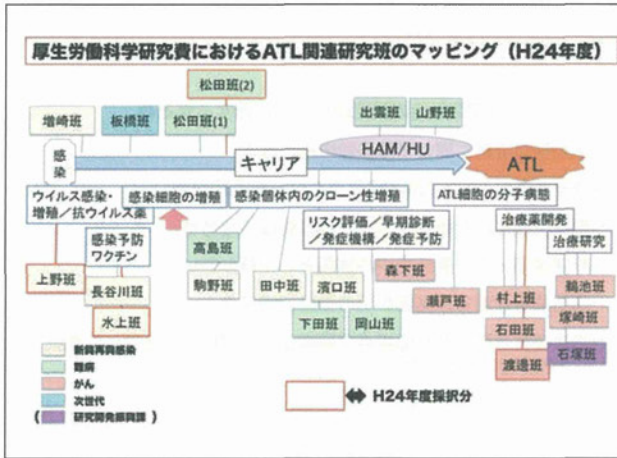


平成23年度の実績

- (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 IACRLRD 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

	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、複製様式-宿主細胞内感染様式 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 アクセサリタンパク質の研究無し アンチセンスRNA (ASNA) 研究の進展	制御タンパク質、アクセサ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の研究が少 アクセサリタンパク質の研究無し アンチセンスRNA (ASNA) 研究の進展 宿主免疫抑制研究	アクセサリタンパク質の関与と機能解析 アンチセンスRNA (ASNA) 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。 前症候発症前も進行中
リスク評価/早期診断	感染細胞での前症候発症材料の組み クローン性増殖からのアブローチ 新規な遺伝子異常の解析の条件が整った	クローン性増殖からのアブローチ
ATL細胞の分子病態	多くの実証有り マリアンナ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	抗体療法は成果も上げた。 分子病態の知見に基づき分子化合物の開発は いくつかのグループが取り組んでいるが、前臨床に 進められる	抗体療法の報告 報告は少ないが、いく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、HTLV-1ウイルス療法の検証 抗体療法の検証、新規治療薬?	HTLV-1ウイルス療法の成果、多剤併用療法の臨床試験、血液幹細胞移植の臨床試験は無い



厚生労働省科学研究費におけるATL関連研究班のマッピング (2)

H24年度の研究班の配置に関するまとめ

- ・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: 小規模班1のみ
- ・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

平成24年度 厚生労働省科学研究費 HTLV-1関連疾患研究領域 研究班合同発表会
平成25年2月16日(土)
於 東京大学医学研究所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. 患者の目線から見たATLに対する診療体制のあり方の確立

独立行政法人国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科 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

1. ATLは病型によって様々な治療が試みられているが、未だ良好な治療成績が得られておらず、進行も早い
2. このため、患者への身体的苦痛や精神的負担も大きいなど、抱える問題も多い

全国実態調査結果に基づく ATLの発症形態による臨床病型と予後

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.

「ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備」班

H23-がん臨床-一般014

- 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 (血液内科・皮膚科・疫学)
- ②ATLの発症形態による4病型分類の再検証 (血液内科・皮膚科・病理学・ウイルス腫瘍学)
- ③ATL診療ガイドライン(GL)解説の作成 (血液内科・皮膚科)

- ・実態・予後調査結果とまとめ
- ・Endemic/ non-endemicの比較
- ・血液内科/皮膚腫瘍科の比較
- ・全国診療実態調査内容の検討と
- ・症例提示による問題点の洗い出し
- ・各病型内での多様性の検討
- ・皮膚型の埋込みについての検討
- ・キャリアとくすぶり型の区分のための末梢血ATL細胞の評価
- ・限局リンパ腫型の病理診断の再評価
- ・ATLの病型分類の再検証に基づくGLの評価
- ・造血器腫瘍と皮膚悪性腫瘍のそれぞれのGLの複合的な解説
- ・一般内科医/皮膚科医とATL専門医を対象
- ・解説の概要書を患者向けに作成

④患者の目線から見たATLに対する診療体制のあり方の確立 (全員)

- ・①の診療実態の調査結果による問題点の抽出
- ・②、③での対策を踏まえた診療体制の整備
- ・がん対策-ATLV-1/ATL対策のグループ、学会、患者団体などとの連携

ATLに対する適切な診療体制の構築

アグレッシブATLの予後予測モデル

2000年以降の後方視的全国調査 (n=807) 1990年代のJCOG-LSGによる3臨床試験 (n=276; JCOG9109, 9303, 9801)

Prognostic factor	Score	Sum of the scores
Stage	III or IV	2
Age (yrs)	>70	0+1=1
Sexes (Men/women)	<3.5	1
ECOG PS	2~4	1
HL-28 (U/mL)	>20,000	1

修正カルシウム(Ca)値: ≥ 5.5 mEq/L (vs. < 5.5 mEq/L) 1.688 (1.156-2.466) 0.007

パフォーマンスステータス(PS): 2, 3, 4 1.493 (1.073-2.078) 0.018

B症状あり (vs. 無し) 1.288 (0.945-1.755) 0.109

Katsuya H, Tsukasaki K, et al. JCO 2012 Fukushima T, Tsukasaki K, et al. ASH 2011

最終年度(2013年度)に行う全国調査(第11次ATL全国調査 準備状況)

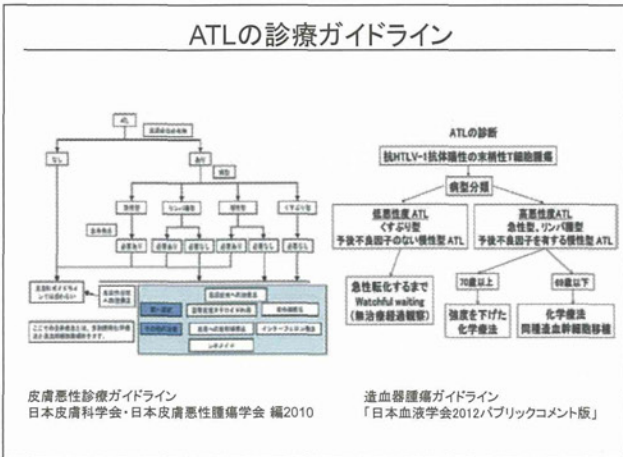
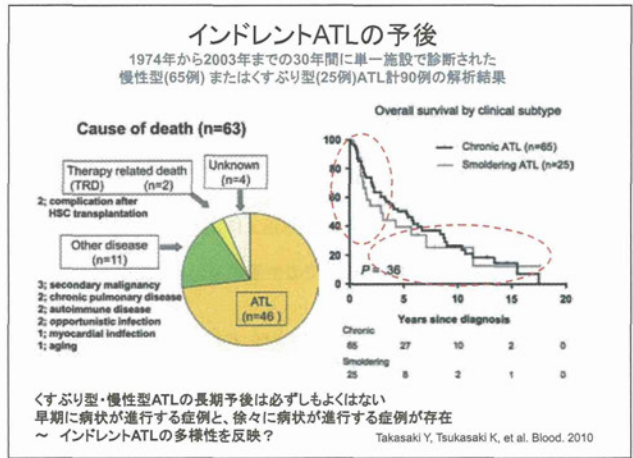
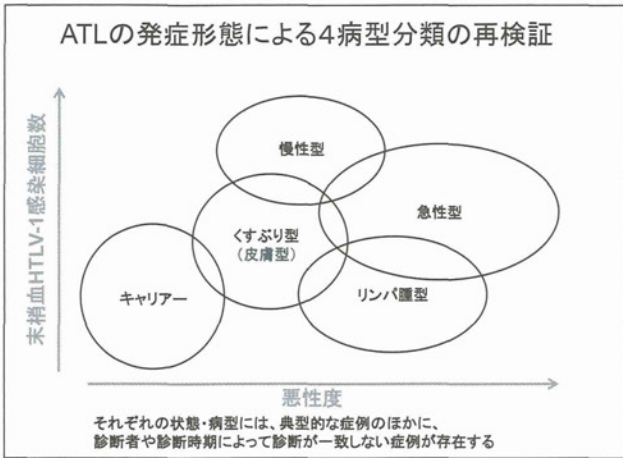
2011年度 全国調査実施準備グループ

1980-90年代の調査のおさらい

2012年度 旧調査票・調査方法の見直し、改変検討

病型分類の見直しの過程で浮かび上がった検討事項(皮膚病変、病期など)を反映した調査票の作成

2013年度 アンケート後に調査票発送→全国調査実施 (2014年度以降～ 集積、解析、評価)



- ### ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備
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. 患者の目線から見たATLに対する診療体制のあり方の確立
- 平成23年度: H23がん臨床一般-022班 1年目
- 1) ATL患者/HTLV-1キャリア診療実態のアンケート: 血液内科・皮膚科の1310施設: 約35%から回答: ATLの多発地域と非多発地域では、その病型ごとの治療方針に少なからぬ差異。
・アグレッシブATLの予後予測モデル: 予後良好群であっても生存期間中央値は2年未満。
 - 2) ATLの末梢血・リンパ節・皮膚病変について班員施設の症例を検討。
→それぞれ、HTLV-1キャリアとの異同、ATL以外のリンパ腫との異同、予後との関連。
 - 3) 血液内科/皮膚科で作成/改訂中のガイドラインにつき、一般内科医・皮膚科医とATL専門医を対象として、複合的に幅広くその解説を取りまとめるための調整を開始。
 - 4) (H23がん臨床一般020)内丸班と連携し、WebsiteでATL臨床試験情報の整備などに協力。
- 平成24年度: H23がん臨床一般-022班 2年目
- 1) 1988-98年に行われたATL全国実態・予後調査に関連する資料の問題点を抽出。
→近年の新しい診療技術に対応し、病型分類の問題点を評価する新しい調査票を作成。
 - 2) 皮膚病変を有するくすぶり型の一部が予後不良か、消化管に限局した急性型の一部が予後良好か、限局期リンパ腫型ATLが予後良好か? →症例検討会を計画。
 - 3) 2つのガイドラインの解説の取り纏めとその概要書を患者向けに作成。
 - 4) 他院・患者団体・学会とも連携して、ATLを含むHTLV-1関連疾患の診療体制の整備の推進。

平成24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
がん臨床研究

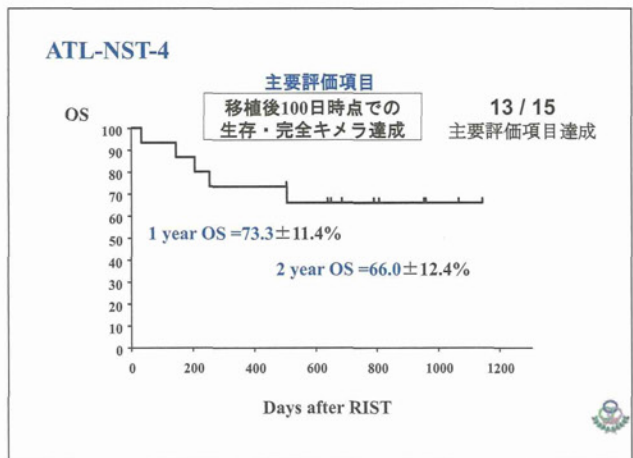
研究課題名: 成人T細胞白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法確立およびそのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究

課題番号: H22がん臨床一般-028
研究代表者: 九州がんセンター血液内科部長 輪池 直邦

2013年2月16日
東京大学医科学研究所1号館講堂

研究班による臨床研究(24年度)

試験	第3期 (NST-3)	第4期 (NST-4)	第5期 (NST-5)	免疫療法 (ATL-DC-1)
デザイン	第II相	第I相	第I相	第I相
幹細胞源	血縁末梢血	非血縁骨髓	非血縁臍帯血	自家樹状細胞+ペプチドワクチン
対象病型	急性型リンパ腫型	急性型リンパ腫型	急性型リンパ腫型	再発症例 HLA-A 2402 HLA-A 0201 HLA-A 1101 を有する症例
前処置	Fludara BU	Fludara BU TBI	Fludara L-PAM TBI	
進捗状況	新規登録終了	新規登録終了	実施計画書作成	実施計画書作成
primary endpoint	2年全生存率観察中	primary endpoint達成(ASH 2011)	5例登録(4例移植終了)	4例登録(2例終了, 2例仮登録) 1例: PR, 1例: SD



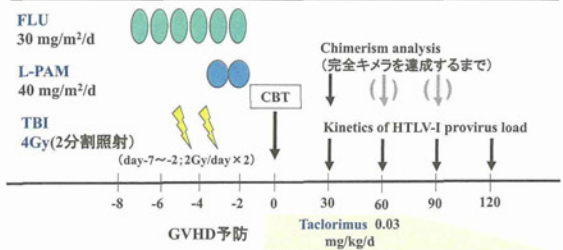
ATL-NST-5; 臨床第1相試験

急性型・リンパ腫型ATLに対して、**非血縁臍帯血**を用いた RISTの安全性を検討する

- 適格基準
急性型・リンパ腫型のATL患者
適切な血縁・非血縁(JMDP)ドナーを有さない
化学療法などで現病がCRまたはPR以上にコントロールされている
- 主要評価項目: 移植後100日時点での生着達成および生存
- 予定登録数: 15例
- 登録期間: 試験開始から2年間、追跡期間: 最終症例登録から2年間
- データセンター: 日本臨床研究支援ユニット



NST-5前処置および観察計画



ATL-NST-5-01R (さい帯血移植移植第一例目の経過)

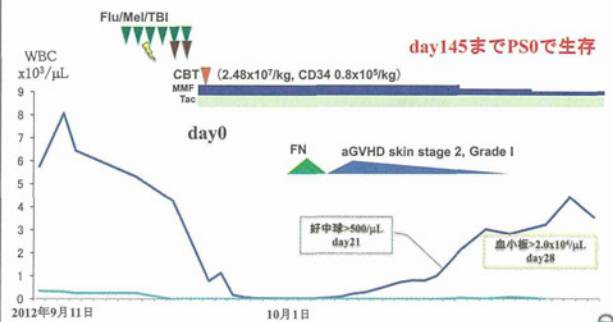
	移植前	day30	day90
キメリズム (recipient%)	MNC	< 5 %	< 5 %
	T cell	< 5 %	< 5 %
HTLV-1プロウイルス定量 (コピー/100MNC)	54.9	0.0	0.0

ATL-NST-5進捗状況

症例	施設	移植	
01R	九州がんセンター	終了	day145 生存
02R	国立がん研究センター中央病院	終了	day32 生存
03R	熊本医療センター	終了	day23 生存
04R	久留米大学病院	終了	day10 生存
05E	熊本医療センター	本登録後、他治療へ	



ATL-NST-5-01R 経過 (第1例目; 65歳男性 ATL急性型)



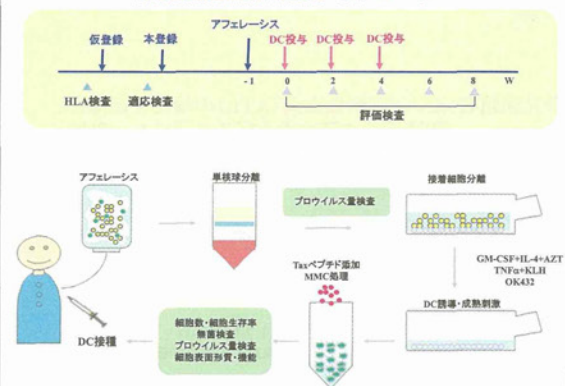
ATLに対するHTLV-1 Tax特異的T細胞応答賦活化ペプチドパルス樹状細胞を用いた免疫療法

ATLの新規治療法の開発を目的とし、ATL患者に対する Taxエピトープペプチドパルス樹状細胞療法の安全性を検討する

- 対象: 既治療のATL患者
HLA-A*2402, HLA-A*0201, HLA-A*1101を有する患者
- 登録期間: 2010年9月から2年間
- 追跡期間: 最終症例登録から2年間
- 試験デザイン: 樹状細胞2段階投与漸増試験
- 予定登録数: レベル1(3名)、レベル2(3名)(計6~12例)
- 主要評価項目: 既治療ATL症例におけるペプチドパルス樹状細胞ワクチン投与の安全性の検討
- 副次評価項目: ATL患者における樹状細胞製造の実現可能性
Tax特異的T細胞応答の誘導
抗ウイルス(HTLV-1)効果
抗白血病(腫瘍)効果
(実施予定施設: 九州大学、東京医科歯科大学)



免疫療法臨床試験スケジュール



患者背景・HLA検査・適応検査結果

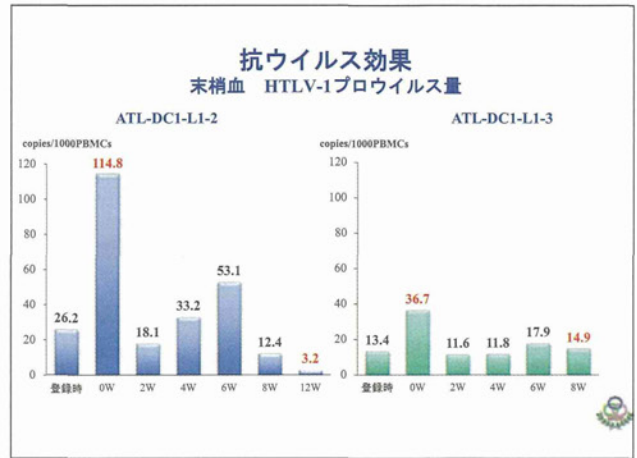
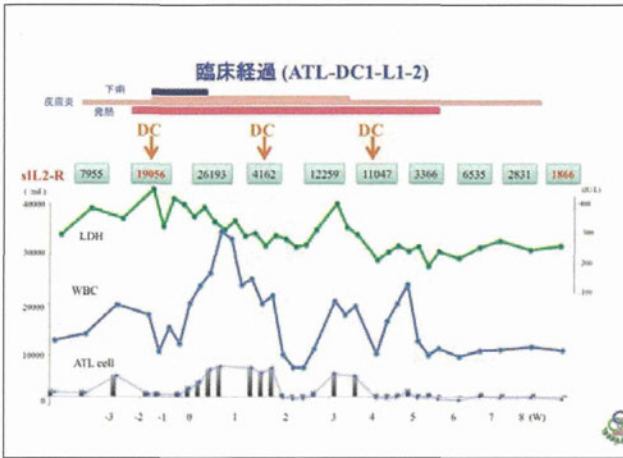
	ATL-DC1-L1-2	ATL-DC1-L1-3
病型/年齢/性別/PS	急性型/70/M/1	急性型/68/F/1
移植前病態	mEPOCH, LEV→SD	mEPOCH, Poteligio+PVP→PR
HLA-A	2402	2402
Tax特異的T細胞 応答機能	ATL細胞のTax発現(+) IL7トP部位75/酸配列(正常)	ATL細胞のTax発現能(+) IL7トP部位75/酸配列(正常)
最終DC細胞数	5X10 ⁶ X3	5X10 ⁶ X3
DC表面マーカー	CD11c+CD14-HLA-DR+ CD80+CD83+CD86+CD40+	CD11c+CD14-HLA-DR+ CD80+CD83+CD86+CD40+
HTLV-1 provirus (in vitro)	PBMC DC 114.8 → 5.9	PBMC DC 36.7 → 5.0 copies/1000cells



有害事象

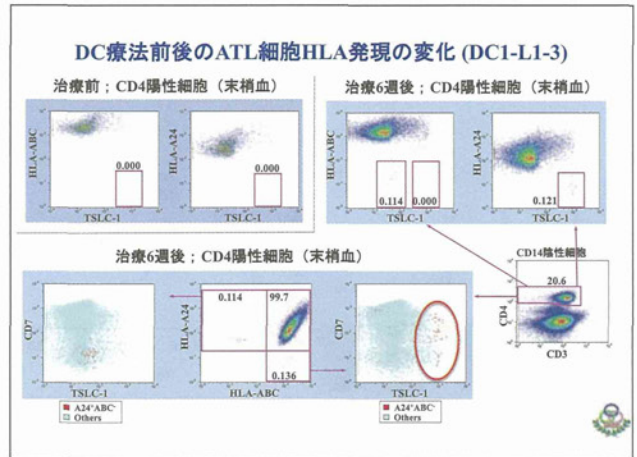
	ATL-DC1-L1-2	ATL-DC1-L1-3
臨床症状		
注射部位反応	G1 発赤、硬結	G1 発赤、硬結
発熱	G1 38~39℃	+ 発熱
皮膚炎/皮疹	G2 発疹、皮膚炎	G2 皮疹
口内炎	G1	—
下痢	G1	—
膀胱炎	—	G2
検査値異常		
非血液毒性		
アルブミン低下	G2	—
肝機能異常	G2	—
ALP上昇	G2	—
AMY上昇	G2	—
Cr上昇	G2	—
K上昇	G2	—
CRP 上昇	G2	—
血液毒性		
Hb低下	G3	—
Plt低下	G2	—





抗腫瘍効果

	ATL-DC1-L1-2		ATL-DC1-L1-3	
	治療前	8W	治療前	8W
ATL cells /mL	1081.8 (6%)	327.9 (3%)	0 (0%)	30.4 (1%)
LDH IU/L	473	245	250	326
sIL-2R U/mL	19056	1866	806	1462
LN腫大	PR (4W持続)		SD(4W持続)	
総合判定	PR 20週後までPRでPS良好		SD 13週後までSDでPS良好	



平成24年度 厚生労働科学研究費 HTLV-1関連疾患研究領域 研究組合発表会
平成25年2月16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

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

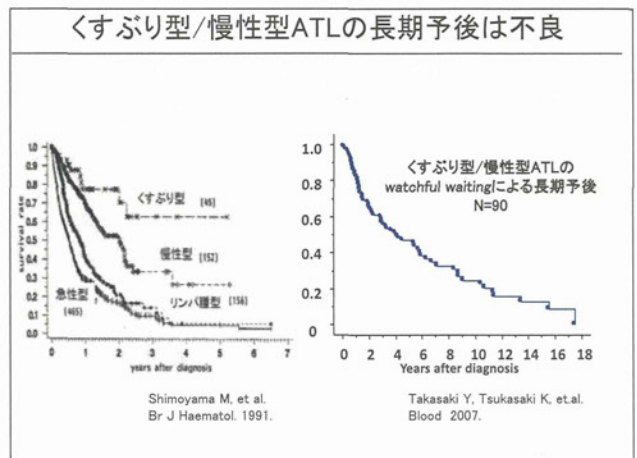
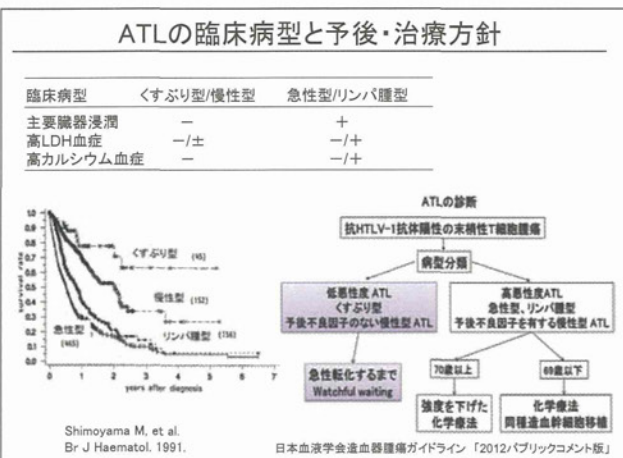
独立行政法人国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科
塚崎 邦弘

成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)

- ヒト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

- 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)
- 症例に限りがあり大規模治療研究は容易でない



欧米でのATLに対するIFN/AZT併用療法

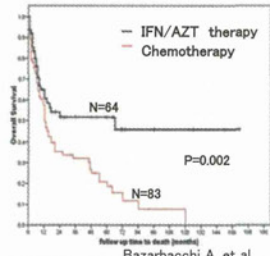
背景:

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。

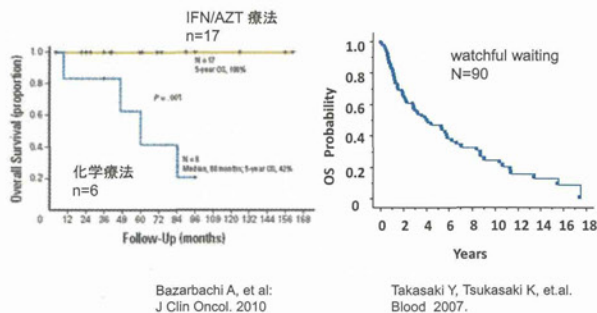
国際レトロウイルスHTLV会議のATLL Workshop(2007)での検討:

一欧米からのIFN/AZT併用療法の解析-

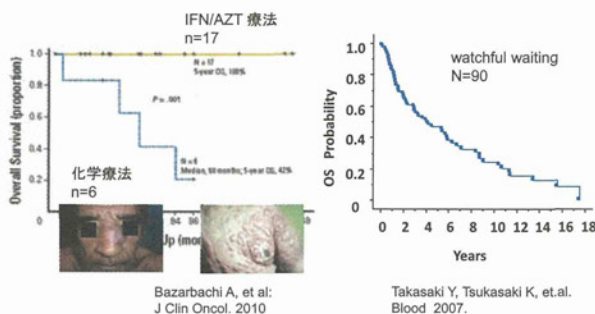
- ①indolent ATLに有用、aggressive ATLの中ではリンパ腫型よりも急性型に有用
- ②indolent ATLに対する日本のwatchful waitingによる長期予後は不良
- ③化学療法、骨髄移植療法とともにATLに対する標準的治療法の一つと国際的にはみなされているが、毒性がより低いIFN/AZT療法が、本疾患の最多発地域であるわが国で保険適用できないのが現状



慢性・くすぶり型ATLの生存曲線(後方視的解析) IFN/AZT療法、化学療法とwatchful waiting



慢性・くすぶり型ATLの生存曲線(後方視的解析) IFN/AZT療法、化学療法とwatchful waiting



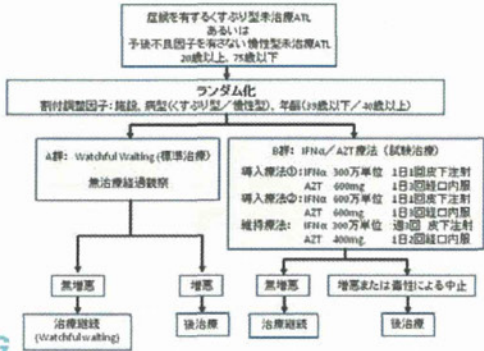
ATLに対するインターフェロンα/ジドブジン併用療法と Watchful waiting療法のランダム化比較試験(JCOG1111)

【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。

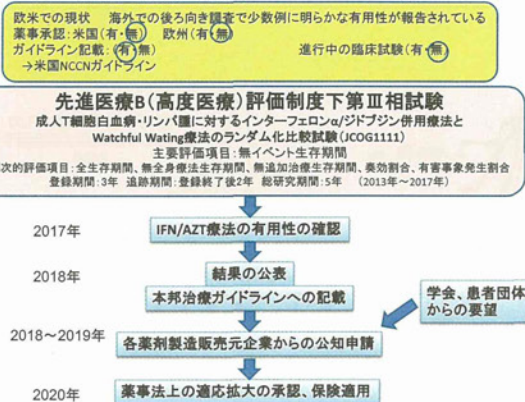
成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロンα/ジドブジン併用療法と Watchful Wating療法のランダム化比較試験(JCOG1111)



ATLに対するIFN/AZT併用療法の開発研究班

- 先進医療B(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、製薬企業協力者との研究開発振興課・審査管理課 事前面談、PMDA 事前相談
- プロトコルコンセンサスの立案→平成21年度に承認(JCOG PC908)
- 平成22年度:H22がん臨床一般-031班 1年目
- 1)JCOG PC908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回事前面談
- 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
- 2)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回事前面談
- ・JCOG内と高度医療の枠内での有害事象報告の手順、リンパ腫班47施設で試験開始するスケジュールと、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について
- 平成24年度:H22がん臨床一般-031班 3年目
- 1)プロトコル作成(JCOG1111):1次審査でマイナーな指示→4月に改訂版の承認
- 2)先進医療B評価制度による本臨床試験開始準備: 研究開発振興課での第3回事前面談
- ・8月:施設IRB承認を受けた3施設が申請・調整・協力医療機関として申請を行うための最終協議:主任・分担研究者と各施設の事務・薬剤師担当者、JCOG-DC・製薬企業の協力者
- 3)Start-up meeting: 11月にLSG40施設の研究者、CRC、薬剤師、事務担当者、JCOG-DC・製薬企業の研究協力者と実施: 専門医による薬剤師の講習、研究費による薬剤購入と配送・管理、試験に関わる人件費算定と支払いの説明

薬事承認申請までのロードマップ



平成23年度厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

**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

福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科
石塚賢治

本臨床試験の目的

- 前臨床試験で有効性が期待されている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し、有用性が確認された場合には、本試験の結果をもって薬事法上の適応が承認申請できるように、GCPを遵守した医師主導治験を実施する。
- 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。

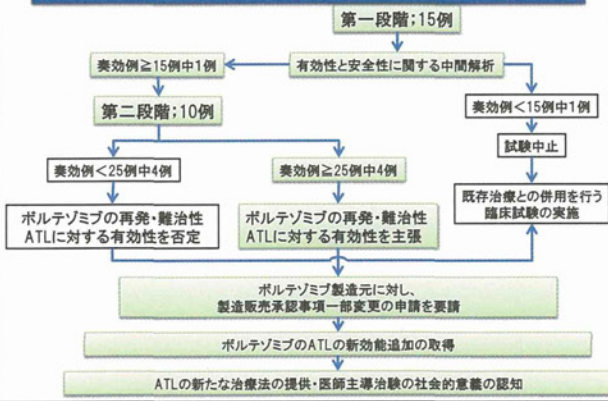
本臨床試験の概要 (1)

- 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

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

本研究のロードマップ

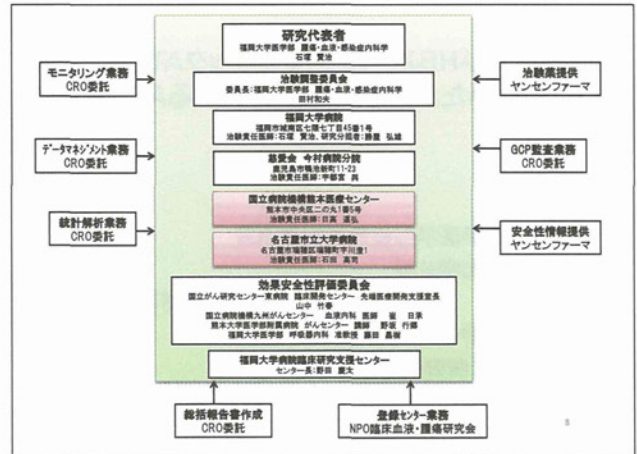


**本研究の成果(1)
臨床試験の経緯**

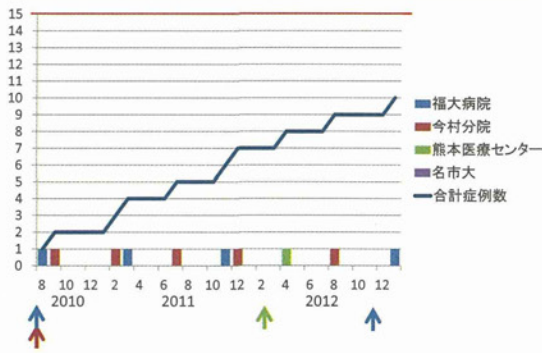
- 2008年6月 第1回打合せ
 - 高度医療評価制度下での実施を前提
- 2008年8月 第2回打合せ
- 2008年10月 高度医療評価制度事前相談;第3項先進医療 厚労省 研発課……………却下
- 2009年10月 医師主導治験事前相談
- 2010年2月 医師主導治験対面助言
- 2010年7月 福岡大学病院・今村病院分院倫理審査委員会承認
- 2010年7月 治験届提出
- 2010年8月 治験開始(UMIN000004061)
- 2011年3月 GCP外部監査(福岡大学病院)

**本研究の成果(2)
臨床試験の経緯**

- 2011年4月 厚労科研 医療技術実用化総合研究事業 臨床研究推進研究に採択
- 2011年11月 効果安全性評価委員による評価(症例1~5)
- 2012年2月 国立病院機構熊本医療センター倫理審査委員会承認
- 2012年2月 国立病院機構熊本医療センター治験届提出
- 2012年11月 名古屋市立大学病院倫理審査委員会承認
- 2012年11月 治験参加4施設を併合し治験変更届提出
- 2013年3月 GCP外部監査(慈愛会今村病院分院)



本研究の成果(3) 臨床試験進行状況



本研究の成果(4) 遂行状況

	計画	実際
施設の追加	平成23年度下期	平成23年度下期1施設 平成24年度下期1施設
15例登録	平成24年度末	平成25年度上期
中間解析	平成25年度上期	平成25年度上期
25例登録	平成25年度末	

質の高い医師主導治験を行うために 班会議で実施したこと

- 医師・担当CRCに対し、モニタリング結果の検討、有害事象に関する情報交換のほか、GCP教育を行った。
- 医師・担当CRCに対し、医師主導治験実施上の事務的手続き等について、実務担当者が説明し、医師主導治験の方法論について、情報を共有した。

症例登録促進のために実施したこと

- 参加施設の追加
 - 福岡大学病院臨床研究支援センターで手順書等を整備し、参加施設は当該施設の規定との整合性を確認する程度の作業とし、負担を企業治験と同程度に軽減した。
- プロトコル改定
 - 年齢上限の撤廃
 - 同種移植後増悪した患者を除外する規定の撤廃
- 治験参加施設近隣の医療機関(血液内科、皮膚科)医師への治験の案内

医師主導治験実施上の問題点

- 企業治験と異なり、医療機関(や医師)に対するincentiveがない。
- ATLの患者発生の地域的偏在から、患者数の多い医療機関に参加を打診したが、医師は参加しようとしても、各医療機関の臨床試験や治験をサポートする部門の協力が得られず、参加に至らなかった医療機関が複数あった。

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

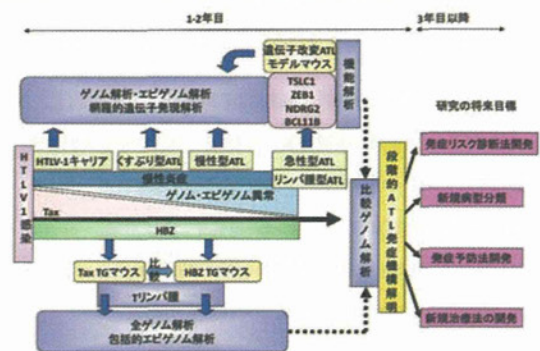
宮崎大学医学部機能制御学講座
腫瘍生化学分野

森下和広

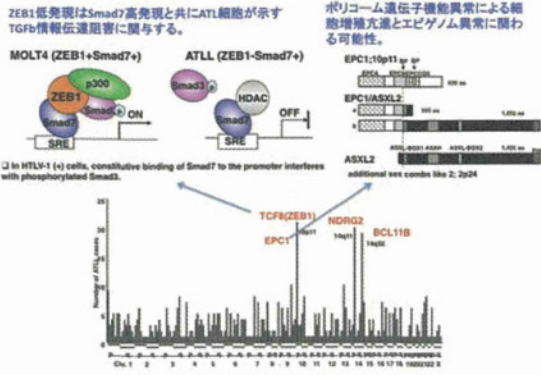
京都大学ウイルス研究所
ウイルス制御研究領域

安永純一郎

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



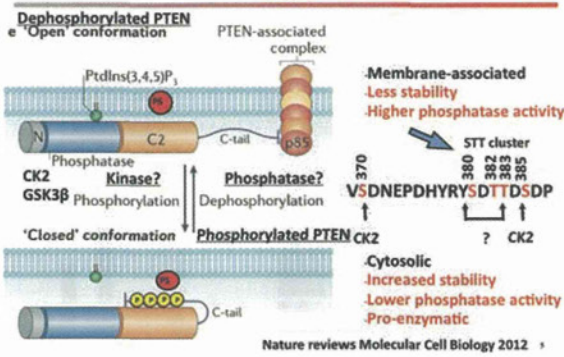
10p11染色体切断点近傍よりZEB1及びEPC1を単離



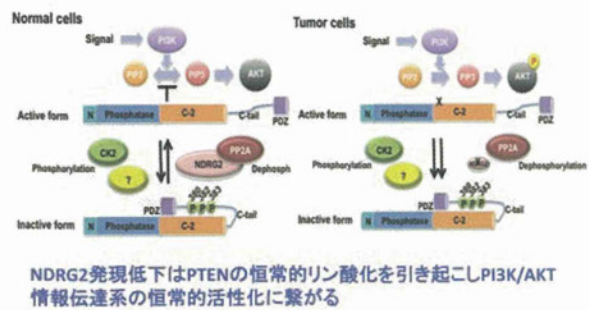
ATLにおけるPI3K/AKT情報伝達系

- ATLにおいてはPI3K/AKT情報伝達系が活性化
- PTENはmRNA、タンパク質発現が保たれ、点突然変異はない。
- PTENはC-tail領域が高リン酸化されている。
- NDRG2は新規PTEN結合タンパク質である。
- NDRG2はPP2AをリクルートしC-tail領域の脱リン酸化を促し、PI3K/AKT情報伝達を押さえる。

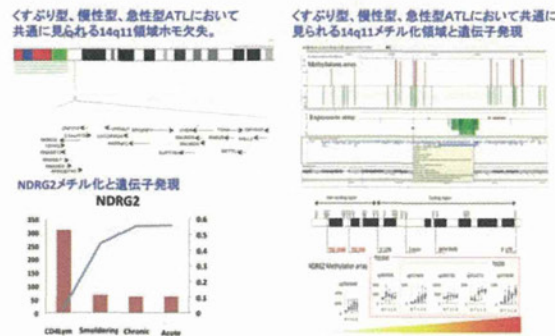
PTEN C-tail領域のリン酸化によるPTEN活性調節



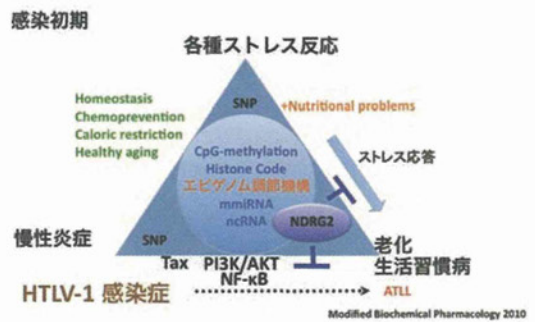
NDRG2は新規PTEN結合タンパク質としてPTENリン酸化調節によるPTEN活性調節に関わる。



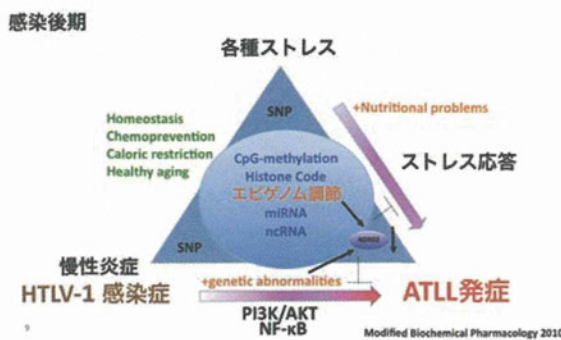
NDRG2はくすぶり型、慢性型、急性型ATLにおいてゲノム欠失並びにプロモーターメチル化されている。



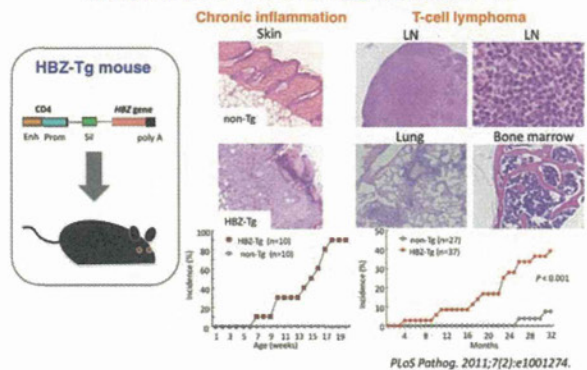
NDRG2は慢性炎症及び各種ストレス応答を負に制御する



NDRG2発現低下は細胞内慢性炎症及び各種ストレス応答不制御に繋がる



HBZトランスジェニックマウスは炎症性疾患およびTリンパ腫を発症する



HBZによる発がん機序の解析

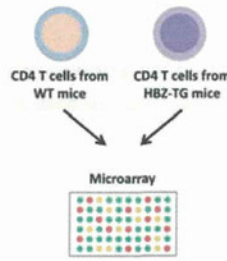
マイクロアレイによる
遺伝子発現解析

HBZ結合因子の
解析

解析の対象

- > HBZトランスジェニックマウス
- > HBZ安定発現細胞株

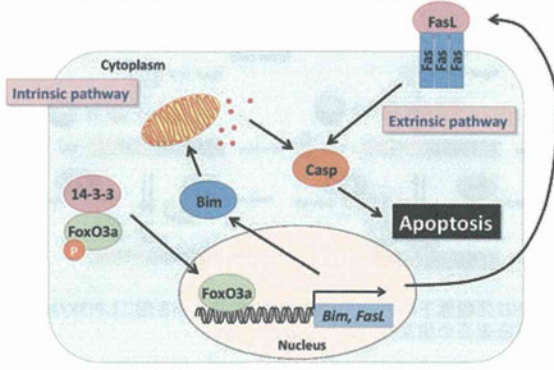
HBZトランスジェニックマウスのT細胞では Bim遺伝子の発現が低下している



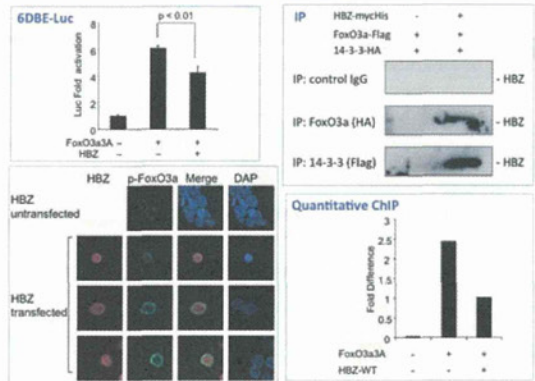
	Transcription level (fold)	
	WT	HBZ-TG
Bcl2l11 (Bim)	1	0.32

Apoptotic facilitator

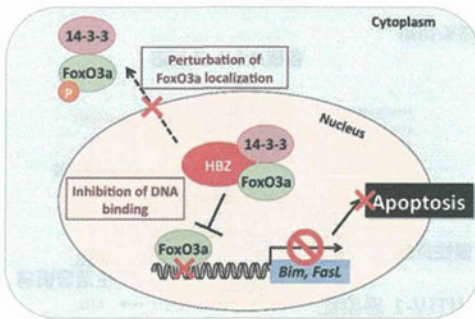
転写因子FOXO3aはproapoptotic geneであるBimとFasLの発現を誘導する



HBZ はFOXO3aと結合し転写活性を抑制する



HBZはBimおよびFasLの発現抑制により アポトーシス抵抗性を付与する



HBZ はヒストン修飾関連分子と結合する

酵母ツーハイブリッドスクリーニング

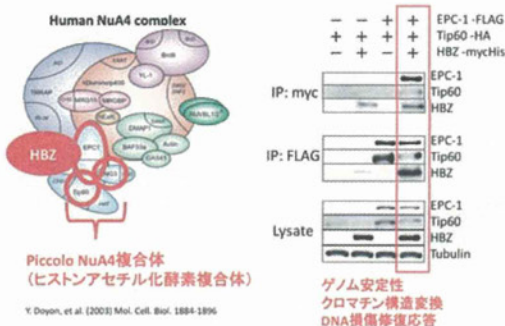
Bait: spliced form HBZ

Prey: human activated MNC cDNA library

CREBBP (HAT) FBXL11 (HDM)

EP300 (HAT) EPC-1 (cofactor of HAT complex)
etc.

HBZはEPC-1,TIP60と複合体を形成する



HTLV-1感染からATL発症モデル

