

HAMの新薬実用化を推進するための本研究活動内容

① 抗CCR4抗体療法の実用化

医師主導治験の実施

② 有効性評価指標の開発

臨床的評価指標とバイオマーカーに関する前向き臨床研究
予後因子・治療に関する後ろ向き調査研究

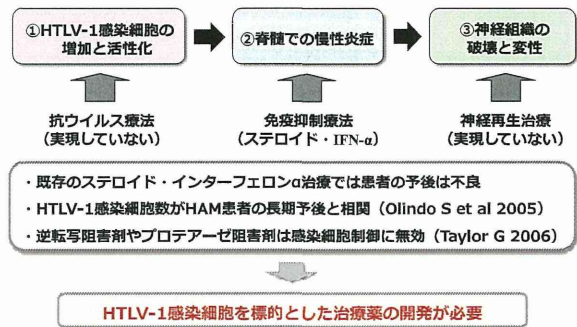
③ HAM患者登録システムの推進と疫学調査

満足度調査、治療の有効性調査
コホート調査の継続

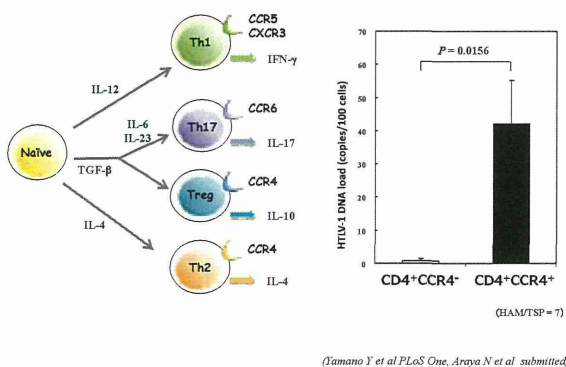
④ 次世代の新規治療法の開発

分子レベルでの疾患特性の解明による新規治療標的分子の同定

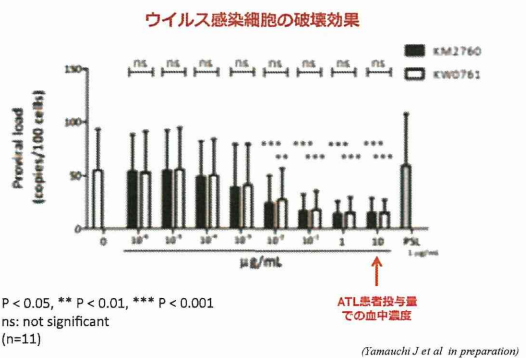
HAMの病態からみた新薬開発の戦略



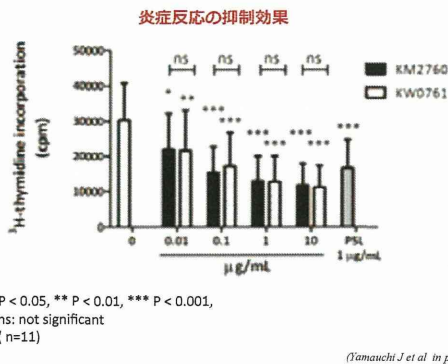
HAM患者においてHTLV-1はCD4⁺CCR4⁺T細胞に主に感染



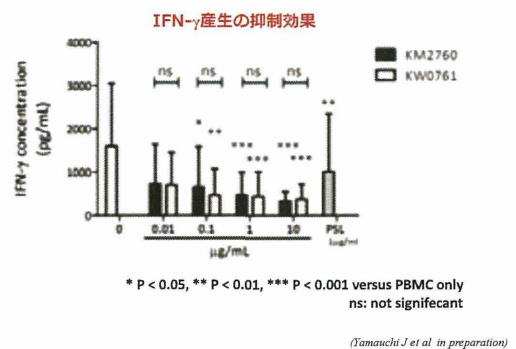
KW-0761はHAM患者由来PBMCにおけるウイルス量を有意に減少



KW-0761はHAM患者由来PBMCの自発的細胞増殖応答を抑制



KW0761はHAM患者由来PBMCのIFN-γ産生を抑制



抗CCR4抗体製剤 (KW0761) の安全性に関する成績

| 治験の種類 | 安全性・忍容性 |
|--|--|
| 健康成人又はアレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第1相臨床試験 (0761-EU-001) (0.0001, 0.0003, 0.001, 0.003mg/kg, 単回静脈投与) | 健康成人(32名)において鼻咽喉炎、下痢、咽頭痛等が発現したが、全ての投与量の忍容性が確認された。 |
| CCR4陽性の再発・再燃ATL患者及びPTCL患者を対象とした国内第1相臨床試験 (0761-0501) (0.01, 0.1, 0.5, 1.0mg/kgを1週間隔で4回静脈内投与) | 患者16名に投与され、1.0mg/kg群の1例にDLTIに該当する有害事象が認められたが、6名中1名であったため、推奨用量は1.0mg/kgとなった。帯状疱疹と発疹、再投与患者で、B型肝炎が認められた。抗KW-0761抗体は全例で認められなかった。 |
| CCR4陽性の再発・再燃ATL患者を対象とした国内第2相臨床試験 (0761-002)：多施設共同非盲検試験 (1.0mg/kgを1週間隔で8回静脈内投与) | 有害事象：Stevens-Johnson症候群、発疹、発熱を主徴とする注入に伴う反応、リンパ球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、抗KW-0761抗体は全例で認められなかった。 |

HAM患者におけるKW-0761の医師主導治験に向けて

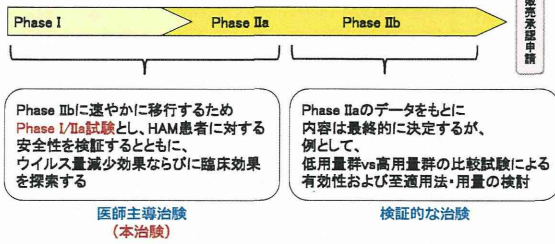
- 抗CCR4抗体製剤 (KW-0761) は、
- HAM患者において抗感染細胞効果・抗炎症効果を認めた
 - 先行臨床試験で安全性の情報が得られている
 - 先行臨床試験でATL患者におけるCCR4陽性細胞への有効性が証明

抗CCR4抗体療法は、これまで実現されなかったHAMの感染細胞を標的とした新規の分子標的治療薬として有望と考えられる

医師主導治験の実施につなげる為に、安全性に十分配慮した至適投与量・投回数などを検討するための薬事承認申請に耐える医師主導治験のプロトコルを作成し、PMDA (医薬品医療機器総合機構) の対面助言 (2012/11/6) を終了

開発スケジュール (ロードマップ)

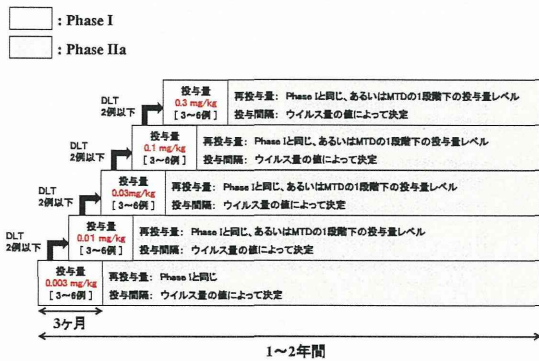
HAMは、患者数が少なく、難治性疾患であるので、
オーファンドラッグ認定を前提に、
出来るだけ早く患者に新薬を届けるために



HAM に対するKW-0761医師主導治験プロトコル骨子

研究機関：聖マリアンナ医科大学病院
 目標症例数：18~33例
 試験デザイン：Phase I/IIa
 対象：既存治療で効果不十分なステロイド維持療法中のHAM患者
 主要評価項目：
 安全性 (用量制限毒性の発現状況に基づき最大耐用量を明らかにする)
 PKの評価
 副次評価項目：
 Phase I: 抗感染細胞効果
 Phase II: 抗感染細胞効果の持続期間、10m歩行時間の非増悪期間
 附随研究：
 髄液中のプロウイルス絶対量、各種免疫系への影響、ATL前駆細胞率、
 血清・髄液の炎症マーカー、感染細胞コロナリティ、など

Phase I/IIa 試験全体のデザインの概要



安全性の確保、適格基準

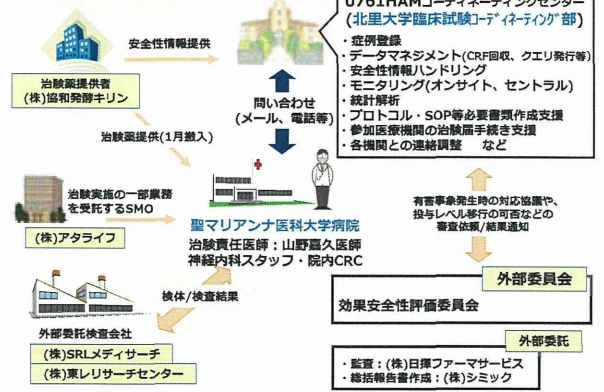
毒性の防止法、毒性発生後の救済方法など
 ・本剤は、中等性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis; TEN)、皮膚粘膜炎候群 (Stevens-Johnson症候群) 等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与後に皮膚等が認められた場合は、皮膚科と連携し、適切な処置を行う。
 ・ATLの治験において、再投与後にB型肝炎の再活性化が認められたことから、本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う。

適格基準
 a) WHOの診断基準を満たすHAM患者
 b) HAMを発症してから1年以上経過している患者
 c) ステロイドによる維持療法中、かつ下記に該当するHAM患者
 ・プレドニロン換算で10mg/day以下を1か月以上継続投与
 ・髄液のプロウイルス濃度が5pmol/ml以下への改善が得られていない
 ・登録3か月以上の間隔において髄液プロウイルス濃度の増減が60%の範囲内であった患者。
 d) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
 e) 末梢血のHTLV-1プロウイルス定量検出可能な患者
 f) 登録日前3か月以上、運動障害重症度のグレードに変化がない患者
 g) 同意取得時に歩行補助具の要否に関係なく10m以上歩行可能な患者
 h) KW-0761投与終了3週間後まで入院可能な患者
 i) 直たる臓器機能が保持されている患者
 j) 本治験への参加について本人から自由意思による文書同意が得られている患者

除外基準

- 5) 除外基準
- 急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変の既往がある患者
 - 結核の既往、もしくは活動性の結核を有している患者
 - 登録日前12か月以内に心筋梗塞を発症した患者
 - 過去に抗体製剤投与によりアレルギー症状を発症した患者
 - 登録日前6か月以内に免疫抑制剤、インターフェロンの投与を受けた患者
 - 登録日前4週以内に生ワクチンまたは弱毒性ワクチン・不活化ワクチンを接種した患者
 - 重篤な合併症 (心不全、肺疾患、腎不全、肝不全、コントロール困難な糖尿病等) を有する患者
 - KW-0761の投与によりその症状が悪化すると思われる疾患の患者 (褥瘡、感染症、自己免疫疾患)
 - 癌の既往、合併している患者
 - ATLを合併している患者
 - 妊娠、授乳および妊娠している可能性のある患者、または育児希望のある患者
 - 登録日前2週以内にビタミン製剤 (アリナミン、ビタミンC等) 及び以下のサプリメント (コウジタン、カテキン、ホリ補糖ペントサン) の投与を受けた患者
 - 治験参加同意取得前4か月以内に他の治療薬の投与を受けたことがある患者
 - 頸椎疾患、椎間板ヘルニア、黄色軟骨骨化症などの脊椎柱状病変を合併している患者
 - 精神障害、てんかん発作、認知症を有する患者
 - HBS抗原、あるいはHBC抗体、HBV-DNA (リアルタイムPCR法) 陽性の患者
 - HCV抗体が陽性またはHIV抗体が陽性の患者
 - その他治験責任医師または治験分担医師により本治験への参加が不適切と判断された患者

★試験実施体制



HAM に対する医師主導治験の進捗状況

聖マリアンナ医科大学病院の治験審査委員会承認 (2013/10/10)、

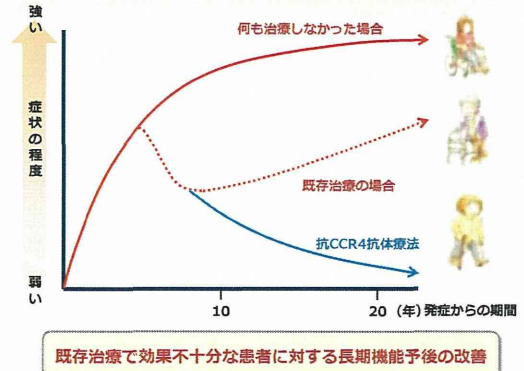
2013年11月12日 治験届を提出、・・・特に照会事項なし

2013年11月28日 治験開始、

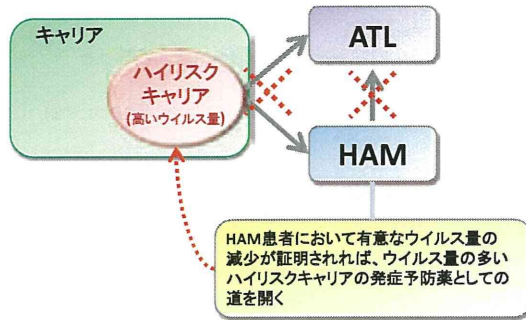
2014年 2月 4日 第1例目に投与

医師主導治験を完遂し
 日本発のHAMの革新的な新薬の創出につなげる

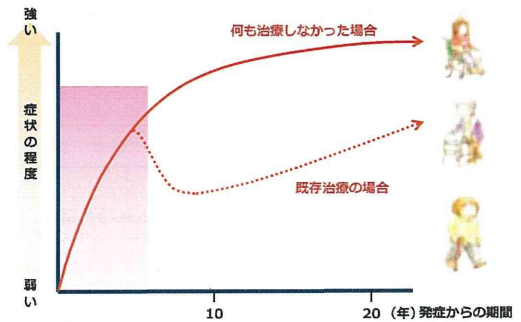
製品化 (標準医療化) のイメージ



HAMにおける抗CCR4抗体の治験がもたらすさらなる臨床的なインパクト



HAMの初期治療後の経過の現状



ステロイド治療等により改善が得られても、減量によって症状が戻ることが多く、また治療を継続しても症状は次第に進行する例が多いのが現状

HAMの新薬実用化を推進するための本研究活動内容

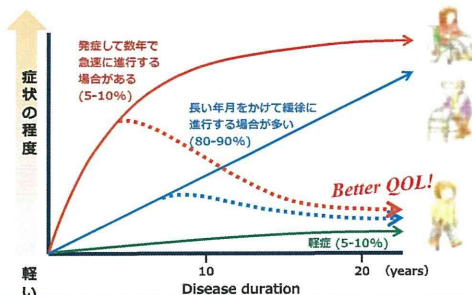
- ① 抗CCR4抗体療法の実用化
医師主導治験の実施
- ② 有効性評価指標の開発
臨床的評価指標とバイオマーカーに関する前向き臨床研究
予後因子・治療に関する後ろ向き調査研究
- ③ HAM患者登録システムの推進と疫学調査
満足度調査、治療の有効性調査
コホート調査の継続
- ④ 次世代の新規治療法の開発
分子レベルでの疾患特性の解明による新規治療標的分子の同定

PMDAからの要望

将来の検証的試験に備えて

- HAM患者の10m歩行時間（及びその他の下肢身体機能）に関するデータを収集すること
- HAMの経過（進行度）や下肢身体機能の進行と、末梢血及び髄液中の様々な薬力学的指標の変動との関係を、前向き研究や後ろ向き研究で検討すること
- HAMの末梢血及び髄液中の様々な薬力学的指標が、下肢身体機能の進行の程度等の長期的予後の予測因子となり得るか、引き続き検討すること
- 特に、非治療群のデータが重要である

HAMの真の臨床的エンドポイント（治療の最終目標）は、長期予後の改善である



しかしながら、HAMは一般的にとて遅延に進行するため、治療の有効性を評価するにはかなり長期間を要してしまい、それが、HAMに有効な新薬の開発を困難にしている

HAMの長期予後を真に改善できる新薬開発を促進するにはどうしたらよいか？

HAMの“surrogate end-points (markers)”を開発する必要がある

Surrogate markers とは、真のエンドポイント、ならびに真のエンドポイントに対する治療効果を、短期間で正確に予測できるマーカー

HAMのsurrogate end-points (markers) は確立していない

HAMのsurrogate marker候補を探索することが必要

surrogate markers 候補は、まず最初に病気の進行度と相関する、prognostic markers として証明されなければならない

(Nat Review Clinical Oncol, 2010)

これまで報告されたHAMのprognostic marker候補

1. Proviral load (PVL)

a) PVL in peripheral blood

Olindo S. et. Al., In a retrospective study with 100 untreated HAM/TSP patients, a significant association was demonstrated to exist between higher HTLV-1 PVL in PBMCs and poor long-term prognosis (8 years).

b) CSF/PBMC PVL ratio

Takenouchi N. et. Al., In a retrospective study with 14 HAM/TSP patients, a significant association was demonstrated to exist between higher CSF/PBMC PVL ratio and poor long-term prognosis (duration is not specified).

2. CSF levels of CXCL9, CXCL10, and neopterin

Sato T. et. Al., In a retrospective study with 53 untreated HAM/TSP patients, a significant association was demonstrated to exist between the levels of CXCL9, CXCL10, and neopterin in the CSF and poor long-term prognosis (4 years).

ウイルス量 and/or 髄液中のCXCL9, CXCL10, and neopterin濃度を効果的に減少できる治療薬の開発が重要であることを示唆している

前向き多施設共同臨床研究による検証が必要

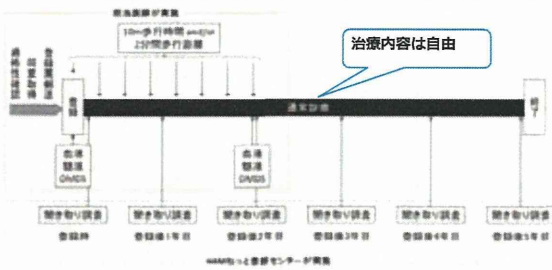
HAMの有効性評価指標に関する

前向き多施設共同臨床試験

担当：

菊池、新野、藤原、三須、長谷川、中川、竹之内、砂田、永井、吉良、中村、法化園、高嶋、松浦、出雲、松崎、渡嘉敷、中島、山海、植田、松田、高田、井上、松本、山野

HAMの有効性評価指標に関する前向き多施設共同臨床試験



1. 臨床的評価指標

10m歩行時間、2分間歩行距離、運動障害重症度のデータを前向きに収集し、統計解析

2. 薬学的評価指標 (バイオマーカー)

マーカー候補の測定、オミックス解析を実施し、進行度と相関するマーカーを同定。

HAMの新薬実用化を推進するための本研究活動内容

① 抗CCR4抗体療法の実用化

医師主導治験の実施

② 有効性評価指標の開発

臨床的評価指標とバイオマーカーに関する前向き臨床研究
予後因子・治療に関する後ろ向き調査研究

③ HAM患者登録システムの推進と疫学調査

満足度調査、治療の有効性調査
コホート調査の継続

④ 次世代の新規治療法の開発

分子レベルでの疾患特性の解明による新規治療標的分子の同定

HAMねつとを利用した活動内容



目標症例数300名のうち、
全国各地から425名の申込み

活動内容

<調査>

- 聞き取りによる疫学調査
- 生活実態調査
- 満足度調査

<患者への情報提供>

- 講演会等の開催案内
- HAMねつと通信の送付
- HAM手帳の作成と配布

調査内容の概要

<<対象>>

1. HAMと診断された方 (年齢・性別・病期・病型は問わない)
2. 文書による同意が得られた方 (未成年者の場合は代話者の同意が得られている方)
3. 目標症例数：300例

<<調査内容>>

1. 背景 (氏名、生年月日、性別、住所、連絡先、家族構成、家族歴、経済、福祉等)
2. 治療歴・治療内容・合併症・検査データ (主治医の協力が得られた場合)
3. 経過 (納の運動障害重症度：OMDS)
4. 重症度 (OMDS, IPEC, 感覚障害, OABSS, ICIQ-SF, I-PSS, N-QOL)
5. QOL調査 (SF36)
6. ADL調査 (HAQ)

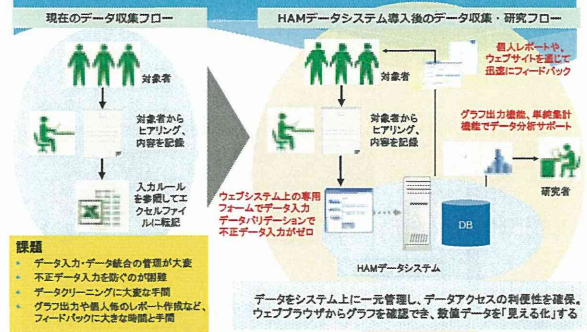
<<調査スケジュール>>

1. 調査期間：10年間

HAMねつとを活用した研究の今年度の活動目標

- 満足度調査のまとめ
- 治験に関する情報提供
- コホート調査の継続による重症度の変化
- 前向き臨床研究への利用
- ステロイド治療の経過への影響

HAMデータシステム構想



次世代遺伝子解析技術を用いた希少難治性疾患の原因究明及び病態解明に関する研究

平成26年2月8日

班長：鹿児島大学 神経内科・老年病学 高嶋 博

当研究班の目的

次世代シーケンサーを用いて

1. 希少難治性疾患の遺伝的原因を決定
2. 安価で持続可能な遺伝子診断法を開発
3. 遺伝性神経難病の本邦の分子疫学
4. 疾患原因別頻度を明らかにし、治療への道筋を立案する
5. 孤発性疾患の疾患発症要因の同定

単一遺伝子疾患

Charcot-Marie-Tooth 病、(CMT)
Hereditary Motor Neuropathy (HMN)
HSAN
遺伝性脊髄小脳変性症
ミトコンドリア病 (MIMECK etc)
周期性四肢麻痺
筋疾患

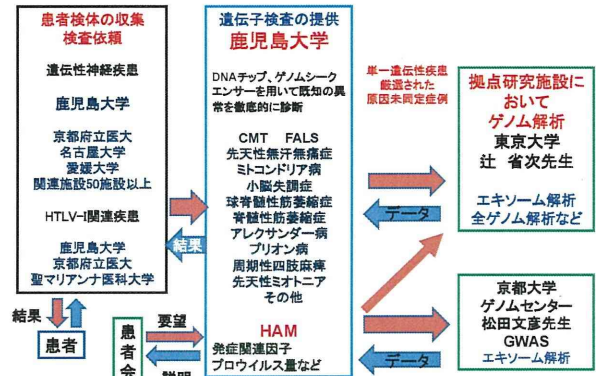
多因子遺伝関連性疾患

HTLV-1関連脊髄症 (HAM)
拠点研究機関にて
MSA
ALS
CBD

研究メンバー

| | | |
|------------------|-------|-----------------|
| 鹿児島大学 神経内科学 | 高嶋 博 | 代表研究者 |
| 鹿児島大学 神経病理学 | 出雲 周二 | HAM 出雲班 |
| 京都府立医科大学、神経内科学 | 中川 正法 | HAM 遺伝性神経疾患 中川班 |
| 愛媛大学 神経内科学 薬物治療学 | 野元 正弘 | 遺伝性神経疾患 |
| 愛媛大学 神経内科学 臨床薬理学 | 永井 将弘 | 遺伝性神経疾患 |
| 東京大学 神経内科学 | 高橋 祐二 | ゲノム解析拠点 |
| 鹿児島大学 神経免疫学 | 久保田龍二 | HAM |
| 名古屋大学 神経内科学 | 田中 章景 | 遺伝性神経疾患 |
| 聖マリアンナ医科大学 神経免疫学 | 山野 嘉久 | HAM 山野班 |
| 鹿児島大学 神経内科学 | 松浦 英治 | HAM |
| 川崎医科大学 微生物学 | 齊藤 峰輝 | HAM |

遺伝子解析研究の全体像



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-1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。

いろいろな発症要因がわかってきたが、より網羅的にもっと強い因子を探せないだろうか → 発症・経過に影響を与える因子を発見することで重点治療対象患者の特定、治療開始時期の決定

HTLV-1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京都大学へ提供したサンプル

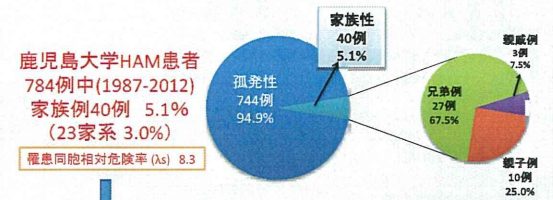
| | | |
|----------|-----------------|------------------------|
| ファーストセット | HAM 296例 | HTLV-1キャリア 183例 |
| セカンドセット | HAM 200例 | HTLV-1キャリア 104例 |
| 合計 | HAM 496例 | HTLV-1キャリア 287例 |
| | | 計 783 例 |

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-1関連脊髄症の遺伝的素因の同定の研究

2. HAMの家族例の遺伝解析
東京大学 辻先生、聖マリアンナ大学 山野先生らとの共同研究

HTLV-1キャリア生誕HAM発症率0.25%にもかかわらず、家族例のHAMが散見される



HAM家族例が持つ病的意義のある変異に偏りが無いか調べ、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。



HAM集積家系の検討

班長 高嶋博 鹿児島大学神経内科
○松浦英治、野妻智嗣 (鹿児島大学神経内科)
松崎敏男、久保田龍二、出雲周二 (同難治ウイルス分子病理)

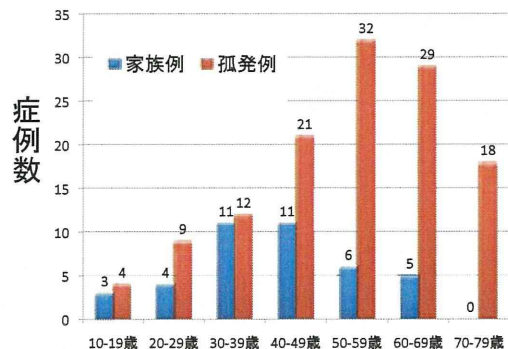
2/8/2014 HTLV-1関連研究班合同発表会

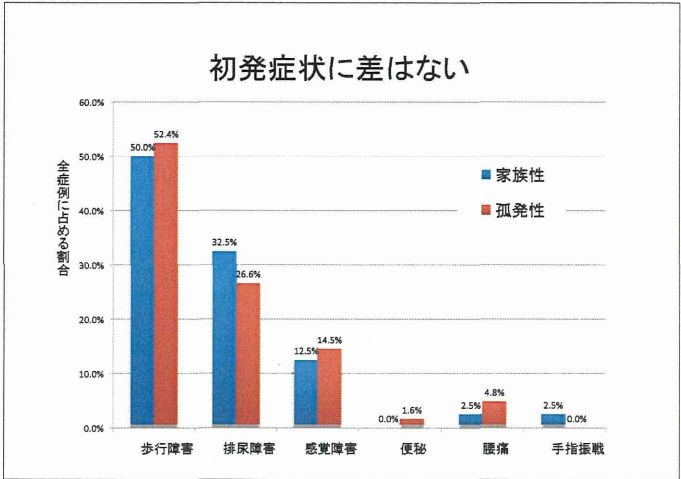
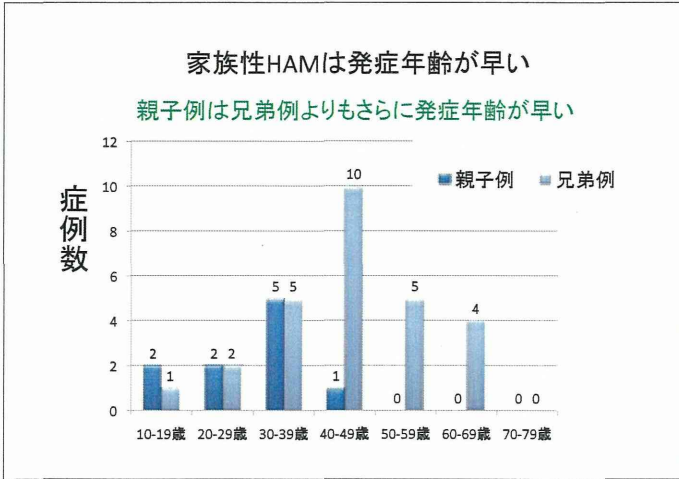
家族例を孤発例と比較する

| | 家族性 (N=40) | 孤発性 (N=124) | P |
|---------------------------|---------------------------|---------------------|--------|
| 性別:男性/女性 | 7/33 (1:4.5) どちらも女性が多い | 31/93 (1:3) | NS |
| 年齢 (mean ± s.d., range) | 55.6 ± 13.0 (23-79) | 61.8 ± 12.5 (15-83) | 0.008 |
| 発症年齢 (mean ± s.d., range) | 41.3 ± 13.9 (14-65) | 51.6 ± 15.9 (13-78) | <0.001 |
| 観察期間 (mean ± s.d., range) | 14.0 ± 11.4 (1-49) | 10.2 ± 9.6 (0-45) | 0.026 |

PLoS ONE 2014 in press

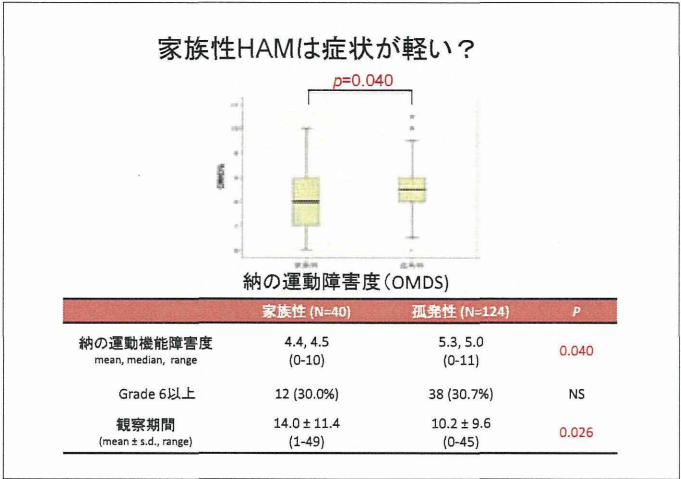
家族性HAMは発症年齢が早い





検査データの違い

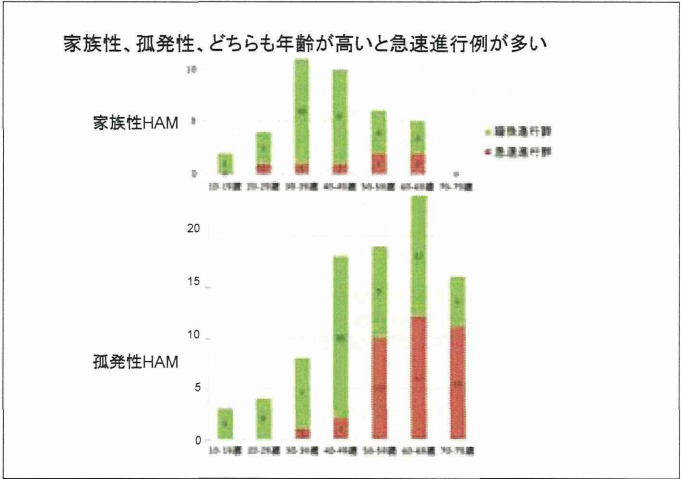
| | 家族例 | 孤発例 | P |
|---|--|---|--------|
| HTLV-1抗体価 (PA法) | | | |
| 血清 (mean ± s.d., range) | 20,787 ± 31,004 (256-131,072) (N=37) | 31,009 ± 36,075 (256-131,072) (N=109) | 0.126 |
| 髄液 (mean ± s.d., range) | 2,3085 ± 11,934 (2-65,536) (N=30) | 672 ± 1274 (4-8,192) (N=111) | 0.439 |
| 髄液 | | | |
| 細胞数 (/mm ³) (mean ± s.d., range) | 3.0 ± 2.5 (1.0-9.7) (N=25) | 5.7 ± 10.0 (1-82) (N=109) | 0.199 |
| 蛋白 (mg/dl) (mean ± s.d., range) | 29.9 ± 9.4 (7-47) (N=22) | 42.5 ± 19.3 (18-127) (N=109) | <0.001 |
| ネオプテリン (pmol/ml) (mean ± s.d., range) | 83.2 ± 118.1 (3-484.6) (N=18) | 38.3 ± 56.8 (4-321.7) (N=35) | 0.142 |
| Provirus量 (copies/10 ⁴ PBMC) (mean ± s.d., range) | 934 ± 769 (23-2,785) (N=33) | 968 ± 1746 (3-13,329) (N=101) | 0.914 |



急速に進行する患者の割合

急速進行例: 観察期間2年の間にOMDSで3段階以上進行した症例

| | 家族性 (N=40) | 孤発性 (N=124) | P |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| 急速進行群 | 4 (10.0%) | 35 (28.2%) | 0.019 |
| 発症から車イスまで (mean ± s.d., range) | 18.3 ± 12.3 (7-50) (N=12) | 10.0 ± 10.4 (1-45) (N=38) | 0.025 |

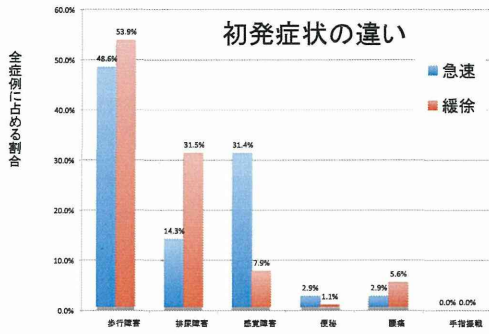


急速進行する症例の特徴はなにか？

急速進行する例の特徴(1)

| | 急速進行群 (N=35) | 緩徐進行群 (N=89) | P |
|------------------------------|--------------|--------------|--------|
| 性別:男性/女性 | 10/25 | 21/68 | NS |
| 年齢 (mean ± s.d., range) | 65.4 ± 8.5 | 60.4 ± 13.6 | 0.048 |
| 発症年齢 (mean ± s.d., range) | 62.3 ± 9.6 | 47.4 ± 15.9 | <0.001 |
| 観察期間 (mean ± s.d., range) | 3.0 ± 4.6 | 13.0 ± 9.6 | <0.001 |

急速進行する例の特徴(2)



急速進行する例の特徴(3)

| | 急速進行群 (N=35) | 緩徐進行群 (N=89) | P |
|------------------------------------|---------------------|-----------------------|--------|
| 納の運動機能障害度 (mean, median, range) | 5.7, 5.0 (3-1) | 5.1, 5.0 (0-11) | NS |
| Grade 6以上 | 13(37.1%) | 25 (28.1%) | NS |
| 観察期間 (mean ± s.d., range) | 3.0 ± 4.6 | 13.0 ± 9.6 | <0.001 |
| 発症から車イスまで (mean ± s.d., range) | 1.5 ± 0.9 (N=13) | 14.4 ± 10.4 (N=25) | <0.001 |

急速進行する例の特徴(4)

| | 急速進行群 | 緩徐進行群 | P |
|---|---------------------------|---------------------------|--------|
| HTLV-1抗体価 (PA法) | | | |
| 血清 (mean ± s.d., range) | 31,894 ± 36,845 (N=34) | 30,608 ± 35,965 (N=75) | NS |
| 髄液 (mean ± s.d., range) | 1,251 ± 1,800 (N=34) | 416 ± 852 (N=77) | 0.014 |
| Provirus量 (copies/10 ⁴ PBMC) (mean ± s.d., range) | 370 ± 327 (N=32) | 1,245 ± 2,046 (N=69) | <0.001 |
| 髄液 | | | |
| 細胞数 (/mm ³) (mean ± s.d., range) | 11.6 ± 16.6 (N=34) | 3.2 ± 3.5 (N=75) | <0.001 |
| 蛋白 (mg/dl) (mean ± s.d., range) | 55.3 ± 24.3 (N=34) | 36.7 ± 13.0 (N=75) | <0.001 |
| ネオプテリン (pmol/ml) (mean ± s.d., range) | 74.9 ± 107.9 (N=8) | 27.4 ± 23.4 (N=27) | 0.255 |

鹿児島大学および聖マリアンナ大学の検体遺伝子解析が行うことができた家族性HAM

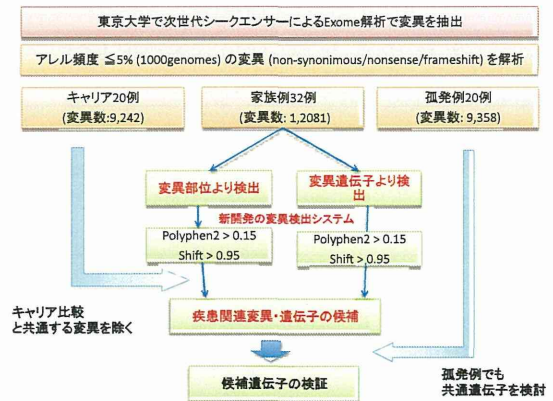
| 解析対象 | 症例数 |
|------------|---------|
| 家族例 | 23家系32例 |
| 親子例 | 7家系9例 |
| 兄弟例 | 14家系20例 |
| 親戚例 | 2家系3例 |
| 孤発例 | 20例 |
| HTLV-Iキャリア | 20例 |

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

- エクソーム解析 (東京大学神経内科、ゲノム解析センター)
SureSelect Human All Exon kit (Agilent)を用いてエクソームキャッチを行い、HiSeq 2000 (Illumina)を用いてエクソーム解析を施行
- 遺伝子変異の抽出
アミノ酸変異を伴う変異、ナンセンス変異、フレームシフト変異
アレル頻度 (MAF ≤ 0.05)
変異効果予測プログラム (Polyphen-2, SIFT)
- 家族例HAM、キャリア、孤発例HAM患者で比較 (専用ソフトウェアの開発)
家族で共通する変異、同一家族で共有する変異
家族例に多く、キャリアには低頻度である変異
- 候補遺伝子変異の検証
孤発例HAM 200例、キャリア 200例でSanger法を用いて確認

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)

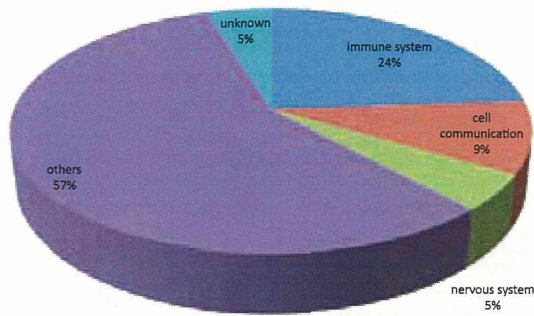
| 症例数 | 変異遺伝子数 |
|------------|--------|
| 9 例 / 32 例 | 0 |
| 8 例 / 32 例 | 0 |
| 7 例 / 32 例 | 3 |
| 6 例 / 32 例 | 12 |
| 5 例 / 32 例 | 19 |
| 4 例 / 32 例 | 130 |

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

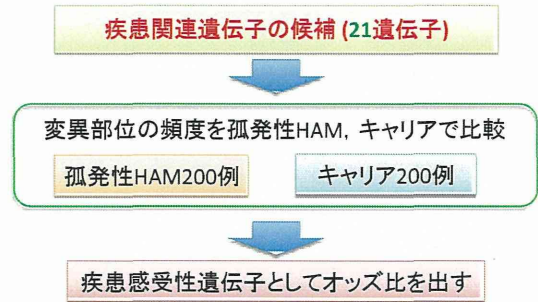
候補遺伝子

| gene_symbol | 変異の種類 | 家族例 (N=32) | 孤発例 (N=20) | キャリア (N=20) | 機能 |
|-------------|---------------|------------|------------|-------------|----------------------------------|
| FAT1 | nonsynonymous | 11 | 0 | 0 | cell migration |
| RNF19B | nonsynonymous | 8 | 1 | 0 | cytolytic activity of lymphocyte |
| GeneX | nonsynonymous | 6 | 2 | 0 | immune system |
| CCDC158 | nonsynonymous | 6 | 0 | 0 | |
| NOX5 | nonsynonymous | 6 | 2 | 0 | expressed in lymph nodes |
| Gene Y | nonsynonymous | 6 | 0 | 0 | transporter |
| TRIM11 | nonsynonymous | 6 | 2 | 0 | E3 ubiquitin-protein ligase |
| ABTB2 | nonsynonymous | 5 | 1 | 0 | hepatocyte growth |
| CACNA1B | nonsynonymous | 5 | 0 | 0 | Ca Channel, Neurotransmitter |
| CEP350 | nonsynonymous | 5 | 3 | 0 | CAP-Gly domain |
| DLG5 | nonsynonymous | 5 | 0 | 0 | cell-cell contact |
| FMO3 | nonsynonymous | 5 | 0 | 0 | drug-metabolizing enzymes |
| HIST1H1C | nonsynonymous | 5 | 1 | 0 | histone H1 family |
| LEF1 | nonsynonymous | 5 | 0 | 0 | TCR-alpha enhancer |
| MUC6 | nonsynonymous | 5 | 0 | 0 | gastric mucin |
| PLBD1 | nonsynonymous | 5 | 1 | 0 | Phospholipase |
| RP111 | nonsynonymous | 5 | 1 | 0 | retinal-specific protein. |
| ULBP3 | nonsense | 5 | 2 | 0 | signal pathways in NK cells |
| PRKCSH | frameshift | 17 | 8 | 5 | beta-subunit of glucosidase II, |
| NKD2 | frameshift | 7 | 2 | 0 | Wnt receptor signaling |
| MGST1 | frameshift | 5 | 0 | 0 | hydroperoxides.reduction |

候補遺伝子の機能別分類



候補遺伝子の検証



候補遺伝子の孤発性HAMにおける頻度

| Gene Symbol | HAM (N=200) | Allele Frequency | AC (N=200) | Allele Frequency | Odds Ratio | P(x2) |
|-------------|-------------|------------------|------------|------------------|------------|---------|
| FAT1 | 48 | 12.0% | 40 | 10.0% | | |
| RNF19B | 27 | | 22 | 5.5% | | |
| Gene X | 20 | 5.0% | 9 | 2.3% | 2.3 | 0.05855 |
| CCDC158 | 2 | 0.5% | 2 | 0.5% | | |
| NOX5 | 27 | 6.8% | 20 | 5.0% | | |
| Gene Y | 13 | 3.3% | 4 | 1.0% | 3.3 | 0.04716 |
| TRIML1 | 6 | 1.5% | 12 | 3.0% | | |
| ABTB2 | 7 | 1.8% | 8 | 2.0% | | |
| CACNA1B | 12 | 3.0% | 10 | 2.5% | | |
| CEP350 | 13 | 3.3% | 12 | 3.0% | | |
| DLG5 | 5 | 1.3% | 11 | 2.8% | | |
| FMO3 | 13 | 3.3% | 8 | 2.0% | | |
| HIST1H1C | 11 | 2.8% | 15 | 3.8% | | |
| LEF1 | 7 | 1.8% | 12 | 3.0% | | |
| MUC6 | 5 | 1.3% | 13 | 3.3% | | |
| PLBD1 | 149 | 37.3% | 159 | 39.8% | | |
| RP1L1 | 43 | 10.8% | 51 | 12.8% | | |
| ULBP3 | 6 | 1.5% | 25 | 6.3% | | |
| PRKCSH | 79 | 19.8% | 75 | 18.8% | | |
| NKD2 | 39 | 9.8% | 23 | 5.8% | | |
| MGST1 | 2 | 0.5% | 7 | 1.8% | | |

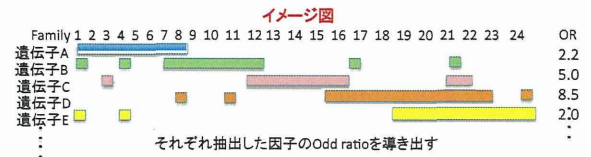
HAM発症関連遺伝子の同定

現在の結果から、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

エクソーム解析による候補遺伝子変位は確認作業ではオッズ比に影響を与えたものを2変位発見することが出来たが、影響因子を増やすために、孤発例HAMや無症候性キャリアの解析数を増やし、解析方法にバリエーションを加える必要がある。

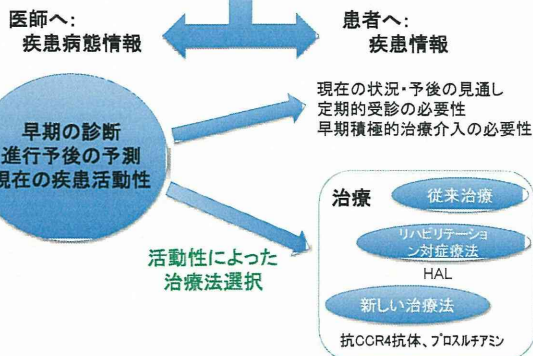
今後、疾患病態および発症機序に基づき、遺伝子を吟味する作業が必要

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・予防法の開発への手がかりになる



HAM発症関連遺伝子の同定

同定された因子による様々なリスク判定



2014.2.0
HTLV-1関連疾患研究機構、研究組合同代表
金沢大学医学部研究科研究科

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

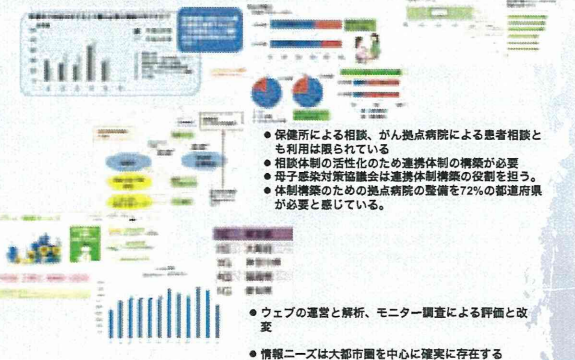
「HTLV-1キャリア・ATL患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」
(H23-がん臨床一般-020)

東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科

内丸 薫

2014.2.0
HTLV-1関連疾患研究機構、研究組合同代表
金沢大学医学部研究科研究科

平成23、24年度の成果
| 全国で均一したレベルの相談対応を実施するために
①全国の相談体制の現状



ウェブの運営と解析、モニター調査による評価と改善
情報ニーズは大都市圏を中心に確実に存在する

2014.2.0 HTLV-1抗体陽性血液提供施設、研究に協力した県立金沢大学医学部研究科研究員

平成23、24年度の成果

① 全国で均一したレベルの相談対応を実施するために
② キャリア対応の標準化、現状の評価

- 「キャリア対応」という言葉のイメージのずれ
- 医療機関におけるキャリア対応の標準的な形を示す必要がある
- 同様に保健所、がん拠点病院も含めた相談内容の標準化のためのツールと研修が必要である。

相談対応病院の対応内容

II 正しい知識の普及の促進

- 全国6か所（鹿児島、長崎、福岡、大阪、高山、北海道）で公開シンポジウムを開催
- キャリア、患者と行政、専門家の意見交換の場としては有用であるが、一般の参加は極めて少なく、別の広報が必要である。

2014.2.0 HTLV-1抗体陽性血液提供施設、研究に協力した県立金沢大学医学部研究科研究員

平成25年度の成果

① 全国で均一したレベルの相談対応を実施するために
② 全国的相談体制の構築

- 患者会連携によるキャリア、患者意識調査
- 患者会連携によるHTLV-1情報サービスWebモニター調査
- 患者会連携によるHTLV-1キャリア、ATL患者相談体制についての意識調査

実施時期：平成25年6月7日～平成25年7月10日 回収件数：222件（回収率：43.2%）

HTLV-1情報サービスWebモニター調査

HTLV-1情報サービスで求める情報は得られたか？

相談するとしたら、保健所・病院どちらが相談しやすい？

- キャリア、患者とも相談ニーズはあるが、どこに相談に行けばいいかわからないのが実情

2014.2.0 HTLV-1抗体陽性血液提供施設、研究に協力した県立金沢大学医学部研究科研究員

平成25年度の成果

① 全国で均一したレベルの相談対応を実施するために
② 対応の標準化、担当者の研修ツール

キャリア外来実態調査
東大医科前、聖マリアナ医科大学、福岡大、今村病院
キャリア外来における相談内容など

キャリア相談で対応すべき内容を明らかにする

Q&A集の作成
これらの内容に対して各地域、各領域の専門家によるコンセンサスを記載した標準対応を作成することで相談対応の標準化を図る。
テキストとしての使用を考慮して、適度なよう記載した記載とする。

Q&A講習会
上記を標準テキストとして研修を行うことで相談対応の標準化を図る

2014.2.0 HTLV-1抗体陽性血液提供施設、研究に協力した県立金沢大学医学部研究科研究員

平成25年度の成果

II 正しい知識の普及の促進

- 患者会連携によるHTLV-1情報サービスWebモニター調査

患者、キャリアの求める情報の提供

- キャリア、患者への情報提供の強化
- キャリア、患者向けQ&Aのアップ
- ATL患者用パンフレットの改訂

これらツールについてはがん対策情報センターの「がん情報サービス刊行物発注システム」への移管も検討

キャリア、患者向けQ&Aのアップ

Mogamulizumabなど最新治療の追記
皮膚科的治療の解説

2014.2.0 HTLV-1抗体陽性血液提供施設、研究に協力した県立金沢大学医学部研究科研究員

本研究結果からの提言

1. HTLV-1キャリア相談対応、カウンセリング機能およびその体制について
2. 都道府県母子感染対策協議会のあり方について
3. キャリア外来の望ましい姿について
4. HTLV-1についての正しい知識の普及について
5. HTLV-1キャリア対策の今後について

2014.2.0 HTLV-1抗体陽性血液提供施設、研究に協力した県立金沢大学医学部研究科研究員

本研究結果からの提言

1. HTLV-1キャリア相談対応、カウンセリング機能およびその体制について
 - 情報・相談ニーズは特にnon-endemic areaの大都市で高いと考えられるにも関わらず保健所、がん拠点病院の利用は低調。相談体制の周知の不足、不十分な組織的連携体制

周知のために――

ポスター、マスコミなどを利用した積極的広報
連携体制の構築 妊婦健診キャリアに対して産科医療機関との連携
献血キャリアに対して日赤との連携

相談するとしたら、保健所・病院どちらが相談しやすい？
2. 母子感染対策協議会のあり方について

2014.2.0 HTLV-1抗体陽性血液提供施設、研究に協力した県立金沢大学医学部研究科研究員

本研究結果からの提言

3. キャリア外来の望ましい姿について
 - キャリア対応の標準を相談対応施設に提示する。
 - 標準的対応をまとめたテキストによる相談担当者の対応の標準化
4. HTLV-1についての正しい知識の普及について
 - 一般の認知度をあげるため、ポスター、マスコミなどを用いた積極的な広報

2014.2.0 HTLV-1抗体陽性血液提供施設、研究に協力した県立金沢大学医学部研究科研究員

本研究結果からの提言

5. HTLV-1キャリア対策の将来像について
 - これらハイリスクグループへの対応
 - ハイリスクグループを対象とした発症予防研究の促進

75%以上は生涯このまま

25%以下が risk group

High risk group の同定

Wanaga M et al. Blood 116: 1211-1219, 2010

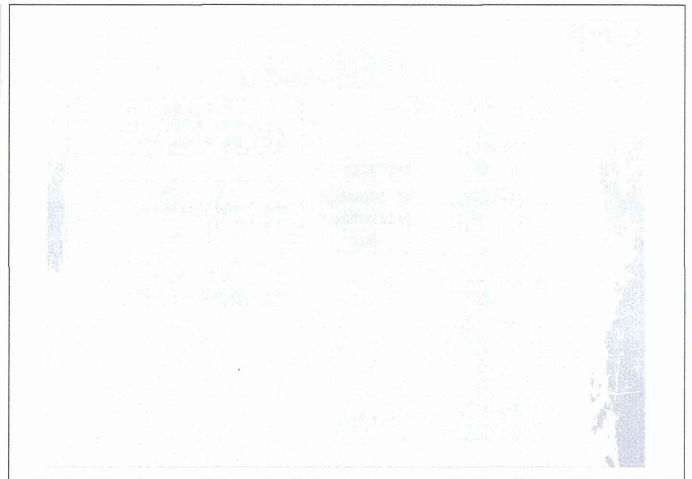
Kobayashi S et al. PLoS ONE 8(1): e63728, 2013

2014.2.6
HTLV-1関連疾患研究領域、研究班合同発表
会東京大学医学部研究科棟

研究代表者
内丸 薫 (東京大学医学研究所) **研究組織**

分担研究員
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 (国立がん研究センター-東病院)
宇都宮 隼 (今村分院)
鶴池直邦 (九州がんセンター)
石塚賢治 (福岡大)
岡山 昭彦 (宮崎大)
高尾良 (JR大阪鉄道病院)
齊藤 滋 (富山大学産婦人科)
森内浩幸 (東海大学小児科)
岩月 啓氏 (岡山大学皮膚科)
戸倉新樹 (浜松医大皮膚科)
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、吉満誠 (鹿児島大)
戸原末 (広島大学)
佐分利 隆生 (次分県立病院)
野坂 生輝 (熊本大学)
田中 淳司 (東京女子医大)
石田 剛治 (岩手医大)
石田 高司 (名古屋市大)
末岡 崇三朗 (佐賀大)



厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業
(H23-がん臨床一般-021)

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 (国立感染症研究所)

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 謙 (大阪大学)
岩永 正子 (東京慈恵医科大学)

「HTLV-1総合対策」の推進体制と重点施策
(平成22年12月首相官邸)

HTLV-1総合対策の骨子(要)

1. 総合的対策の推進
2. 研究推進の強化
3. 啓発・啓蒙の推進
4. 国際連携の推進
5. 研究開発の推進

「当研究班」の位置づけ

HTLV-1(ヒト細胞白血病ウイルス1型)関連疾患研究領域

◆ HTLV-1関連疾患に対して戦略的に研究を行い、総合的な対策に寄与するため、疫学的実態把握、病態解明、発症の予防、新規医薬品の開発、診断・治療法の開発・確立等にわたる研究を行うため、HTLV-1関連疾患研究領域を設置。

◆ 平成23年11~12月に、当該研究領域としての一体的な公募要項により研究課題の公募を実施。公募期間、平成23年11月24日から12月20日

H22年度までの体制 → **H23年度からの体制**

各研究費の中で採択された場合に HTLV-1関連の研究を実施

HTLV-1関連疾患研究領域 (10億円)

「HTLV-1関連疾患研究領域」枠で採択された課題および関連研究課題数

| 研究事業 | 研究課題数 | | |
|----------------------------------|--------|--------|--------|
| | 平成23年度 | 平成24年度 | 平成25年度 |
| 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究 | 5 | 7 | 7 |
| 難治性疾患克服研究 | 6 | 6 | 5 |
| 難病・がん等の疾患分野の先進的実用化研究事業(難病関係研究分野) | 2 | 2 | 2 |
| 第3次対がん総合戦略研究 | 5 | 5 | 5 |
| がん臨床研究 | 6 | 5 | 5 |
| 成育疾患克服等次世代育成基盤研究 | 1 | 1 | 1 |
| 計 | 25 | 26 | 25 |

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」研究班 班会議へのオブザーバー参加による情報収集と評価
(2)「HTLV-1関連疾患研究領域」研究成果合同発表会議の開催
(3)「シンポジウム」開催や当該領域の研究会の開催支援
(4) 関係学会・研究会における研究発表の調査
(5) 国際シンポジウムの開催と国内外での研究進展状況の調査
(6) 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