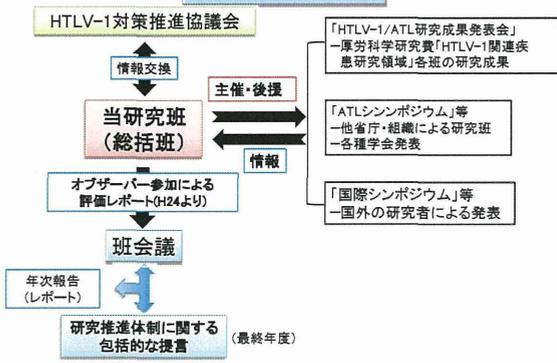
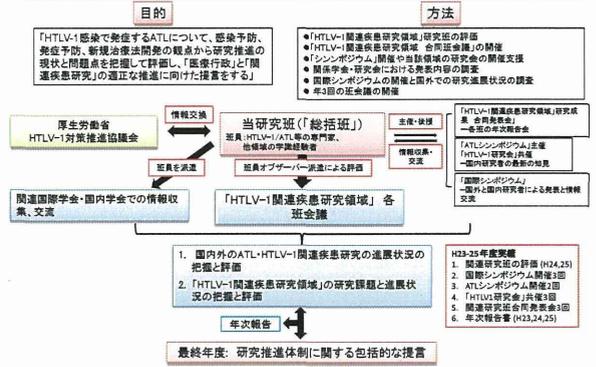


研究活動の概略



「ATL克服に向けた研究の現状調査と進捗状況把握」に基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 俊博)



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:
 ① 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捗状況の調査
 -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 IACRLD symposium)」と併催
 -平成23年10月19～22日リヨン(フランス)Today Forum「EENS 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

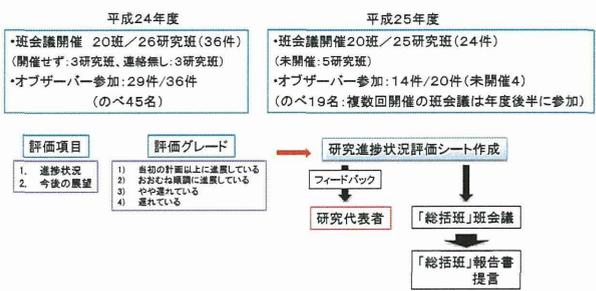
平成24年度の実績

- 1) 厚生労働省「HTLV-1関連疾患研究領域」の各研究班の進捗状況の把握と評価: 年1回の「HTLV-1/ATL研究成果発表会」の開催を通じて実施する。
 ① 今年度進捗より、研究班の班会議へオブザーバーを派遣して進捗状況を評価: のべ36件
 ② 「HTLV-1/ATL研究成果発表会」: 平成25年2月16日(土)
- 2) 他省庁・機関によって支援されている当該領域の研究課題および研究組織と進捗状況を把握し、推進するため、「ATLシンポジウム」や各種研究会の開催支援を行う。
 ① 平成24年8月25日(土)開催、若手を中心に講演者選定、8演題、第5回HTLV-1研究会と共催
 ② 第5回HTLV-1研究会の開催支援(共催)
- 3) 国外での研究進捗状況の把握、情報交換と交流の促進のため、国際シンポジウム等を開催し、国際研究協力の可能性を検討する。
 ① 平成24年8月23日(金)開催、国外3講師、国内3講師の6演題、第6回HTLV-1研究会と共催
 ② 海外の学術集刊に参加して情報収集: H23年10月「Genes and Viruses」シンポジウム等、同時実施
- 4) 厚生労働省の「HTLV-1対策推進協議会」と情報と共有し、評価の参考とする。
 ① 第4回HTLV-1対策推進協議会: 平成25年1月30日(水)
- 5) 年2回の班会議を開催し、調査結果の集約と評価を行う。これらを通じて、現状と課題を整理した年次報告書(レポート)を作成し、最終年度には包括的な提言をまとめる。
 ① 班会議は平成24年6月16日、11月24日に加え、平成25年2月16日の「合同成果発表会」の後に開催し、進捗状況の評価を行う予定

平成25年度の実績

- 1) 厚生労働省「HTLV-1関連疾患研究領域」の各研究班の進捗状況の把握と評価: 年1回の「HTLV-1/ATL研究成果発表会」の開催を通じて実施する。
 ① HTLV-1/ATL研究成果発表会: 平成26年2月16日(土)
- 2) 他省庁・機関によって支援されている当該領域の研究課題および研究組織と進捗状況を把握し、推進するため、「ATLシンポジウム」や各種研究会の開催支援を行う。
 ① 平成25年8月24日(土)開催、若手を中心に講演者選定、4演題、第6回HTLV-1研究会と共催
 ② 第6回HTLV-1研究会(8月24日～25日)の開催支援(共催)
- 3) 国外での研究進捗状況の把握、情報交換と交流の促進のため、国際シンポジウム等を開催し、国際研究協力の可能性を検討する。
 ① 平成25年8月23日(金)開催、国外3講師、国内3講師の6演題、第6回HTLV-1研究会と共催
 ② 海外の学術集刊に参加して情報収集: H25年6月「第16回国際ヒトレトロウイルス会議(モントリオール)」に参加
- 4) 厚生労働省の「HTLV-1対策推進協議会」と情報と共有し、評価の参考とする。
 ① 第5回HTLV-1対策推進協議会: 平成25年9月25日(水)
- 5) 年2回の班会議を開催し、調査結果の集約と評価を行う。これらを通じて、現状と課題を整理した年次報告書(レポート)を作成し、最終年度には包括的な提言をまとめる。
 ① 班会議は平成25年6月8日、11月9日に加え、平成26年2月8日(土)の「合同成果発表会」の後に開催し、進捗状況の評価を行う予定

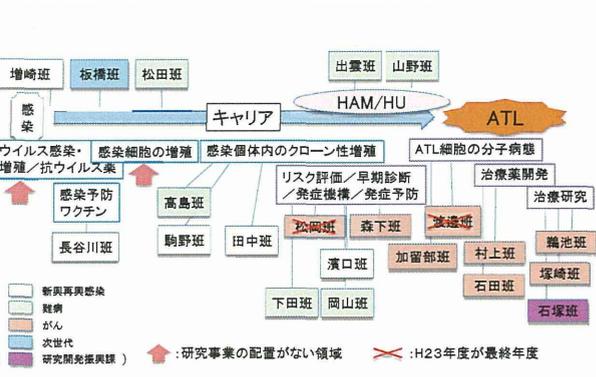
各研究班 班会議へのオブザーバー派遣による研究進捗状況の把握と評価(H24年度、25年度)



国内外の研究の現状概略

	国内	海外
ウイルス感染機構	ウイルス複製機構が減少 クアッド複製機構 ヒトヒトマスの感染伝播による実験	細胞免疫機構、ウイルス産生様式、伝播様式-宿主応答 宿細胞の感染様式 ワクチン開発の基礎的疫学研究
ウイルス増殖機構	ウイルス複製機構が減少 新たな複製機構の発見 アンチセンスRNA(H24)研究の進展 RNAの機能の解明	細胞タンパク質、アポタトーシス/細胞死の調節機構に貢献、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	ほとんど研究がない アポタトーシス/細胞死の研究 アンチセンスRNA(H24)研究の進展 宿主免疫応答	アポタトーシス/細胞死の調節機構と免疫応答 アンチセンスRNA(H24)研究の進展
感染細胞内のクローン性増殖	以前は高発見 マウスに由来する複製機構が進展 組み込み部による複製機構 組み込み部による複製機構の進展	組み込み部によるクローン性複製を発生し先行、複製機構研究が行われている
リスク評価/早期診断	感染細胞での前駆癌変異の診断 クローン性増殖からのアプローチ可能な 複製機構の遺伝子異常の診断の条件が整った 感染細胞増殖の分子診断法(H24)による	クローン性増殖からのアプローチ 複製機構の遺伝子異常の診断の条件が整った
ATL細胞の分子病態	多くの複製機構 スプライシング異常など	継続的に行われているが、特定の入手が制約
治療薬開発	複製機構は成果を上げた。 分子病態の発見に基づき低分子化合物の開発は進んでいるが、複製機構に阻まれる	複製機構の複製機構は少ないが、集つかの低分子化合物の新薬研究
治療研究	多剤併用療法が進展、抗ウイルス薬の検証 複製機構の検証、複製機構 ATL/ATLの複製機構	抗ウイルス薬の進展、多剤併用療法の臨床試験、血液幹細胞移植の臨床試験は少ない

厚生労働科学研究費のATL関連研究班のマッピング(H23年度)(1)

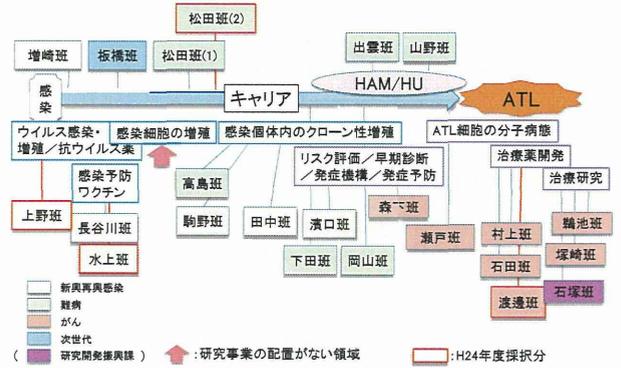


厚生労働科学研究費のATL関連研究班のマッピング(H23年度)(2)

H23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
- 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

厚生労働科学研究費のATL関連研究班のマッピング(H24年度)(1)

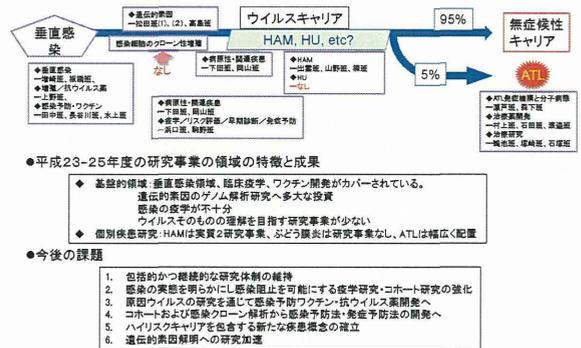


厚生労働科学研究費のATL関連研究班のマッピング(H24年度)(2)

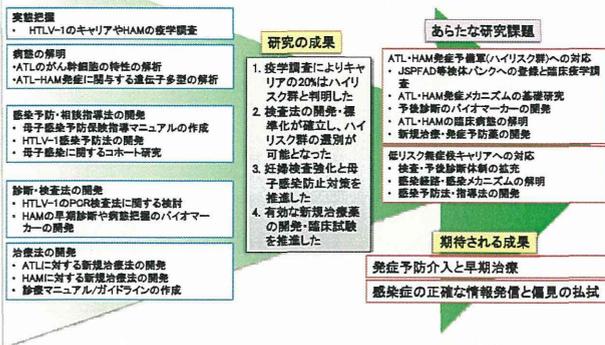
H24年度の研究班の配置に関するまとめ

- 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

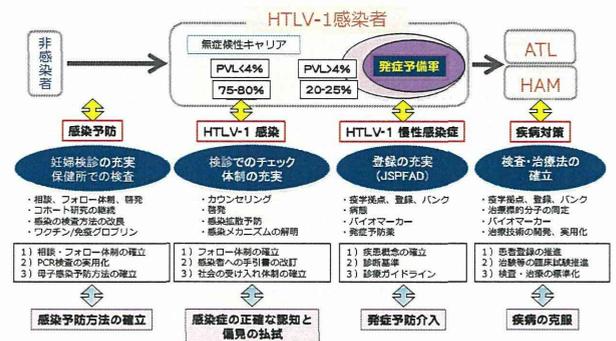
HTLV-1総合対策による関連疾患研究領域の研究事業



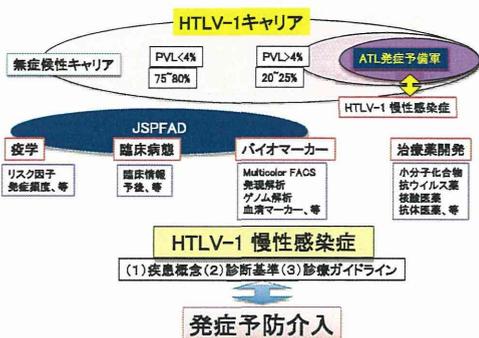
HTLV-1関連疾患研究領域の取り組みの現状と課題



HTLV-1総合対策の今後の課題



提言の例 「HTLV-1慢性感染症」の疾患概念の確立と、診断基準・ガイドライン作成



平成25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26年2月8日(土)
 於 東京大学医学研究所附属病院トミーホール

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
 科長
 塚崎 邦弘

平成 23 年度
 厚生労働科学研究費補助金公募要項
 (HTLV-1(ヒトT細胞白血病ウイルス1型)
 関連疾患研究領域)

③ATLの診療実態の分析や適切な診療体制の あり方に関する研究

- ATLは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。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。今回、ATLに対する全国の医療機関における治療内容や予後等の実態調査を行い、治療成績や診療実態の分析を行い、発症形態による4分類を再検証し、ATL診療ガイドラインの作成や患者の目線から見た診療体制のあり方等に関する研究を採択する。

成人T細胞白血病リンパ腫

- ・ 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
- ・ 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

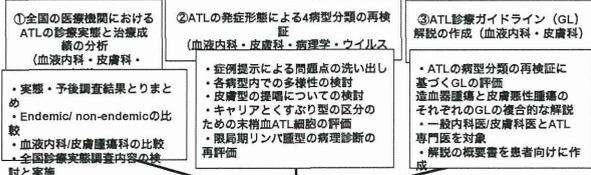
1. ATLは病型によって様々な治療が試みられているが、未だ良好な治療成績が得られておらず、進行も早い
2. このため、患者への身体的苦痛や精神的負担も大きいなど、抱える問題も多い

「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 興
国立病院機構九州がんセンター	血液内科	鷗池 直邦
岩手医科大学	血液内科	石田 陽治
東北大学	血液内科	石澤 賢一
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
名古屋市立大学	血液内科	石田 高司
福岡大学	血液内科	石塚 賢治
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	病理学	大島 孝一
活水大学	疫学	岩永 正子

敬称、所属(括弧内時)と専門は略記

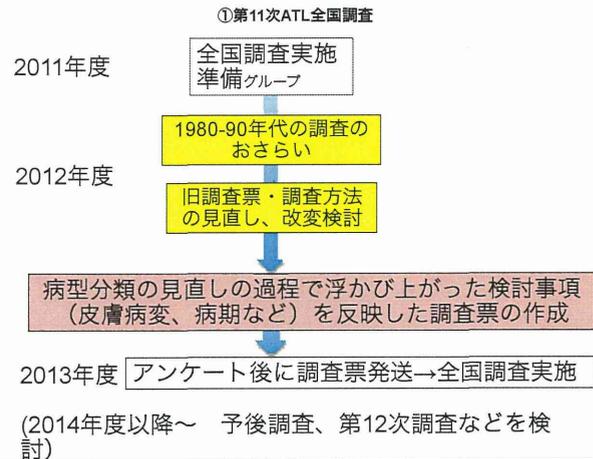
「ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備」班 H23-がん臨床-一般-014



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・HTLV-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

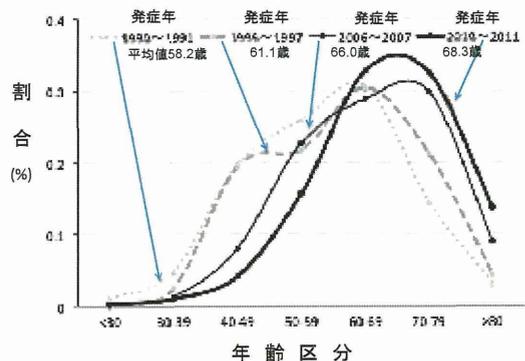


地域別 症例数

以前の調査と比べ、今回は九州70%以上と多い

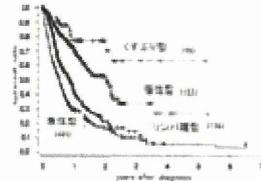
患者数	T・Bリンパ腫研究グループ 第5次～第9次		山口班 H23-がん臨床-一般-022 11次調査
	1988-1997	2006-2007	
地域 n (%)	3,499	910	805 (暫定的)
北海道	131 (3.7%)	NA	32 (4.0%)
東北	147 (4.2%)	NA	7 (0.9%)
関東	368 (10.5%)	NA	54 (6.7%)
中部	175 (5.0%)	NA	36 (4.5%)
近畿	495 (14.1%)	NA	81 (7.6%)
中国四国	270 (7.7%)	NA	48 (6.0%)
九州沖縄	1,898 (54.2%)	59.8%	567 (70.4%)

経時的調査での総症例数に占める各年齢区分の割合



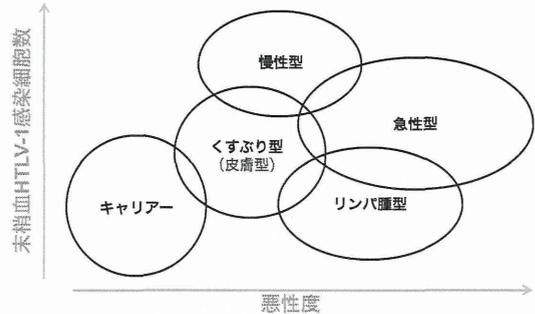
1980年代の全国実態調査結果に基づく ATLの発症形態による臨床病型と予後

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.

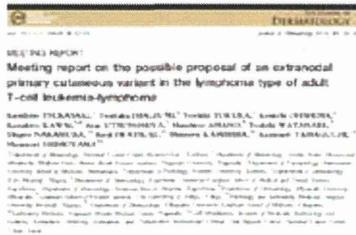
②ATLの発症形態による4病型分類の再検証



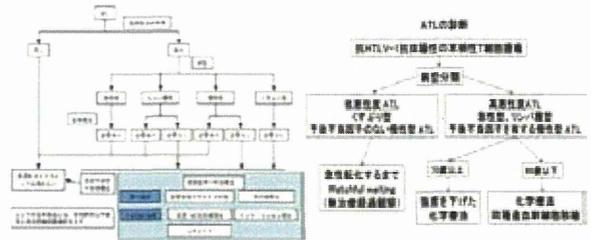
それぞれの状態・病型には、典型的な症例のほかにも、
診断者や診断時期によって診断が一致しない症例が存在する

節外性リンパ腫型-皮膚原発型の提唱

2013年7月の検討会：皮膚病変で初発したくすぶり型の中で予後不良であった症例（節外リンパ腫型-皮膚型）、限局期のリンパ腫型の症例、および鼻咽頭や消化管といった節外病変で発症した限局期（急性型）症例を血液、皮膚、病理のATL研究者で検討



ATLの診療ガイドライン



皮膚悪性診療ガイドライン
日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会 編2010

造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版
日本血液学会編

③血液内科医・皮膚科医のための統合ATL診療ガイドライン解説書

項立て

- 血液内科と皮膚科のATL診療ガイドラインを踏まえて作成された本解説書の目的と使い方
- Clinical Question
両科の役割分担
紹介のタイミング
 - ATLの病状変化に関連して
 - 当初に皮膚科医が主に診療している場合
 - 当初に血液内科医が主に診療している場合
 - 治療に伴う皮膚有害事象に関連して
 - ATLに対する治療後の皮膚合併症
 - Mogamulizumabなどによる皮膚合併症
 - 感染症対策
 - 定期フォローのタイミング
 - 他科の治療をどこまで行うか、他院へ紹介する場合はどのようにするか
 - 血液内科医が処方する皮膚局所療法
 - 皮膚科医が処方する全身抗がん剤、抗体医薬
 - 他院へ紹介する場合

ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備

- 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
- ATLの発症形態による4病型分類の再検証
- ATL診療ガイドラインの解説書の作成
- 患者の目録から見たATLに対する診療体制のあり方の確立

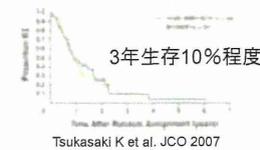
平成22～24年度・H23がん臨床一般-022班 3年目

- 1989-98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。
 - 一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)ATLの末梢血・リンパ節・皮膚病変について症例別の症例を検討。
 - 一それぞれ、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。
 - 一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？一症例検討会を計画。
 - 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、複合的に幅広いその解説を取りまとめるための調査を開始・継続。
 - 4)他班・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25年度・H23がん臨床一般-022班 3年目
- 1)第11次ATL全国調査の実施
 - 一805例の解析により、ATL患者の急速な高齢化が判明
 - 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？一症例検討会を実施し、節外性リンパ腫型-皮膚原発型の提唱。
 - 3)血液内科医・皮膚科医のための統合ATL診療ガイドライン解説書
 - 一最終版の作成とその患者向けHPでの公開。
 - 4)1-3)を踏まえて、他班・患者団体・学会とも連携し、ATLを含むHTLV-1関連疾患診療体制の整備推進の継続

多発地帯における成人T細胞白血病リンパ腫に対する
亜硫酸インターフェロンおよびジドブジン三者併用療法の
第II相試験 (H25-がん臨床一般-009)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
難治ウイルス病態制御研究センター
血液・免疫疾患研究分野
有馬直道

非若年者ATLへの治療



3年生存率 23% (n=13)

新規ATL患者の年齢中央値は66歳
と10年前より5年延長している。
(Yamada Y et al. 臨床血液2011;52:1765-1771)

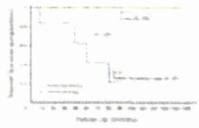
現時点での化学療法は、非若年者の
患者においては満足できる治療ではない
移植療法はそれなりに効果が期待できるが
たどりつけない患者や治療関連死も多い。

新たな作用機序による治療法開発が待たれる

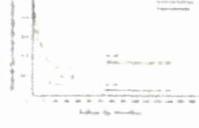
当院における56歳-70歳での同種移植成績

従来の化学療法以外の治療法

慢性型/くすぶり型へのAZT/IFN



初発急性型へのAZT/IFN



Bazarbachi et al. JCO 2010

初発慢性型への亜ヒ酸・AZT・IFN

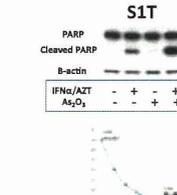
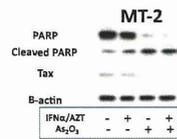
患者番号	30日時点での反応	PFS (月)	最終フォローアップ病勢
1	VGPR	15+	CR
2	PR	15+	CR
5	VGPR	12+	VGPR
6	PR	10+	CR
7	VGPR	8+	CR
8	PR	3+	CR
9	PR	8+	CR
10	VGPR	4+	CR
11	VGPR	5+	VGPR
13	PR	2+	PR

亜ヒ酸 10mg/日、週5日間、30日間
IFN-2b 500万単位/日、連日
AZT 900 mg/日、連日

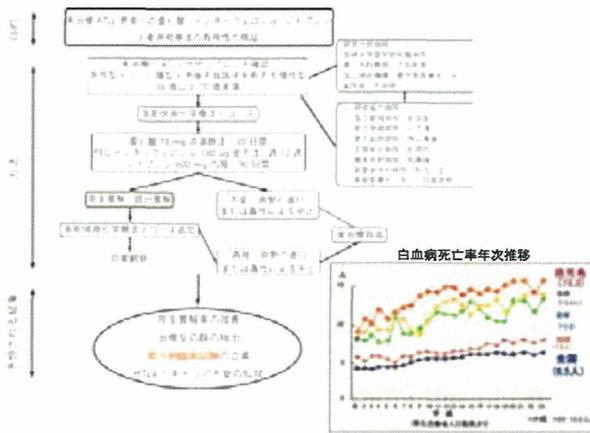
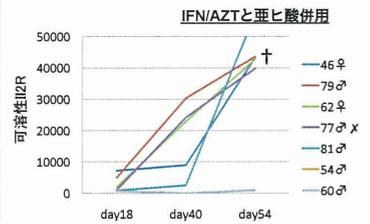
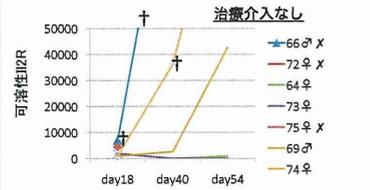
10名中4名が56歳以上 (Pts 6, 8, 9, 10)
観察期間は非常に短い

Kehour G et al. 2009 Blood

IFN/AZTと亜ヒ酸併用



NOJマウスへのATL細胞異種移植



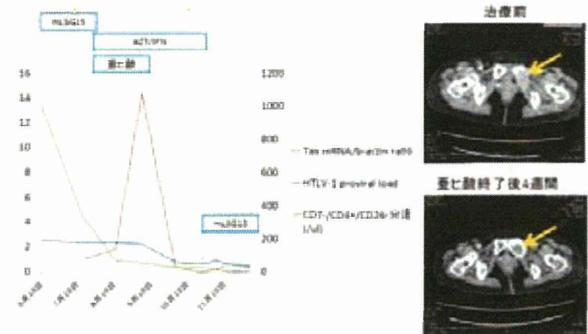
登録症例中間報告

患者背景		治療状況				
患者	登録日	下山分類	ATL-PI	mLSG15①	三者併用療法	mLSG15②-④
59歳、女性	2012/5/31	くすぶり→急性型	Int	○	完遂終了	完遂終了
62歳、女性	2013/4/26	急性型	Low	○	完遂終了	完遂終了
59歳、女性	2013/7/18	急性型	Int	○	PDのため終了	-
59歳、女性	2013/7/26	慢性型→急性型	Int	○	PDのため終了	-
63歳、女性	2013/9/6	予後不良因子を持つ慢性型	High	△	感染症のため導入できず	-
69歳、女性	2013/1/7	急性型	High	○	感染症のため延期中	-
59歳、男性	2013/1/14	急性型	High	○	PDのため終了	-

登録症例中間報告

患者	後治療	現在の病勢/登録後期間
59歳、女性	CRでBMT	CR/20か月
62歳、女性	CRでBMT	CR/8か月
59歳、女性	mLSG15を追加PRでhaplo-PBSCT	CR/6か月
59歳、女性	モガムリズマブ	CR/4か月
63歳、女性	-	SD/6か月
69歳、女性	-	PR/3か月
59歳、男性	mLSG15	PR/3か月

症例1 59女性の治療経過



三者併用療法を三週間以上施行できた4例の治療内容

病型	症例1	症例2	症例3	症例4
ATL-PI	Int	Low	Int	Int
投与量	症例1	症例2	症例3	症例4
ATO (亜ヒ酸)	20回 200mg	7回 53.9mg	14回 98.0mg	7回 37.8mg
IFN (インターフェロン)	11回 1980µg	11回 1980µg	4回 720µg	4回 720µg
AZT (ジドブシン)	71回 23200mg (326 mg/day)	71回 26900mg (379 mg/day)	25回 10400mg (416 mg/day)	27回 11600mg (430 mg/day)
投与期間	90日	88日	25日	27日
	完了	完了	病勢悪化のため中止	病勢悪化のため中止

有害事象

有害事象(血液毒性)	なし	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
白血球減少				2	2
好中球減少					4
貧血			2	2	
血小板		1	2	1	
有害事象(非血液毒性)	なし	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
食欲不振			3	1	
吐き気・嘔吐	1		2	1	
皮疹	2		2		
発熱	2	1	1		
QTc延長	1	1	2		
AST上昇		1	2	1	
ALT上昇	1	1		2	
ALP上昇	2	2			
T-bil上昇	4				
γGT上昇	1	2		1	
Cre上昇	4				

まとめと問題点

- 6例で亜ヒ酸・IFN・AZT三者併用療法を施行、6例中2例では効果を認めた。
- 中止理由は全例原病増悪であった。
- 血球減少、肝障害、悪心・嘔吐などの有害事象により亜ヒ酸とAZTは十分投与できなかった。日本人での投与量の再検討が必要
- 治療反応群と非反応群の詳細な臨床的・生物学的検討が必要 (i.e. E2F3、p53変異、IRF4、IL10、IL28B SNP)

平成25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26年2月8日(土)
於 東京大学医科学研究所附属病院トミーホール

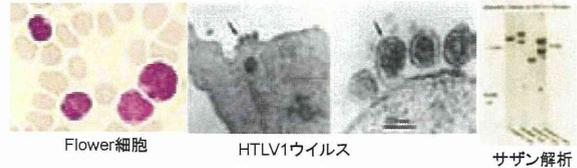
成人T細胞白血病リンパ腫に対する インターフェロンαとジドブジン併用療法の 有用性の検証 H25-がん臨床一般-011

- 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
科長
塚崎 邦弘

成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)

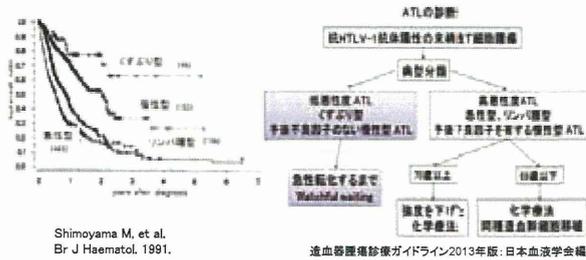
- ヒトリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)による成熟Tリンパ球腫瘍
- 西南日本、中南米、アフリカを中心にキャリア数は世界で数千万人
- HTLV-1キャリアにおける生涯ATL発症率は約5%
- 西日本を中心に、日本で年間約1000人が新たにATLを発症



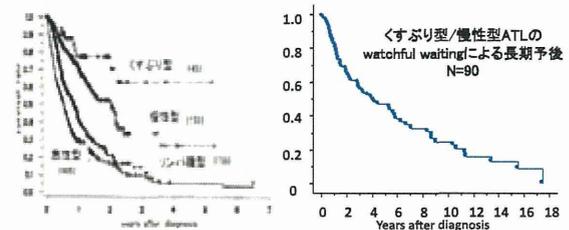
- 臨床病態の異なる4つの病型に分類されている(下山分類)
- 症例に限りがあり大規模治療研究は容易でない

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	-	-/+



くすぶり型/慢性型ATLの長期予後は不良



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。

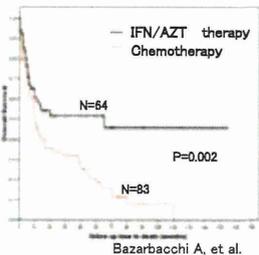
国際レトロウイルスHTLV会議のATLL Workshop(2007)での検討:

一欧米からのIFN/AZT併用療法の解析-

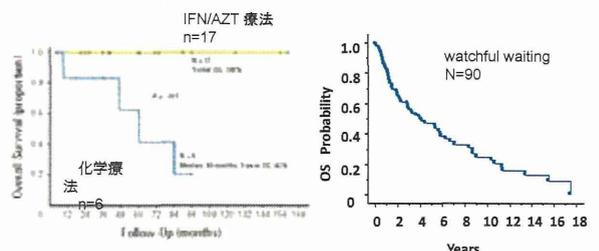
①indolent ATLに有用、aggressive ATLの中ではリンパ腫型よりも急性型に有用

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



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)
救済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。

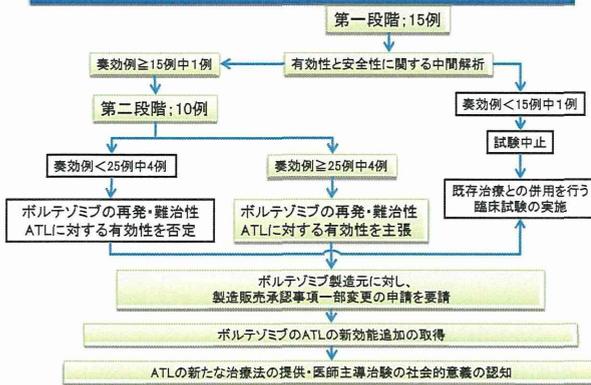
本臨床試験の概要 (1)

- 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、裸の病変、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

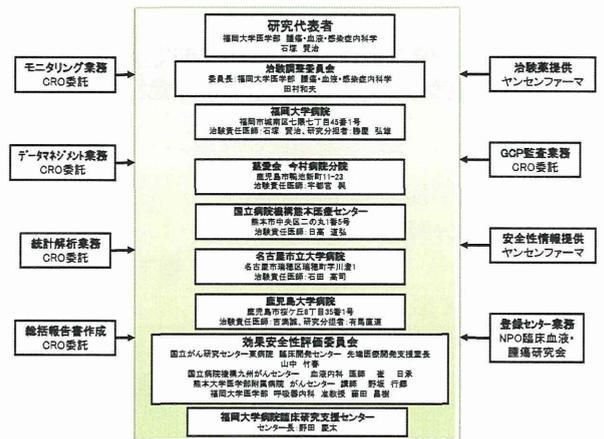


本研究の成果(1)
臨床試験の経緯

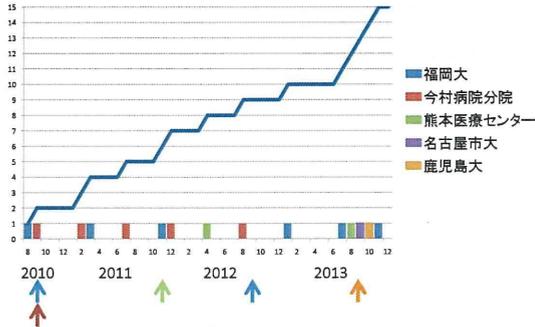
- 2008年6月 第1回打合せ
- 高度医療評価制度下での実施を前提
- 2008年8月 第2回打合せ
- 2008年10月 高度医療評価制度事前相談; 第3項先進医療 厚労省 研究課.....却下
- 2009年10月 医師主導治験事前相談
- 2010年2月 医師主導治験対面助言
- 2010年7月 福岡大学病院・今村病院分院倫理審査委員会承認
- 2010年7月 治験届提出
- 2010年8月 治験開始(UMIN000004061)
- 2011年3月 GCP外部監査(福岡大学病院)

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)
- 2013年9月 鹿児島大学病院倫理審査委員会承認



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年度下期
中間解析	平成25年度上期	平成25年度下期
25例登録	平成25年度末	

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。

今後の展望と海外の動向

- 現在実施中の第Ⅱ相試験の完遂
- 確立した医師主導治験実施体制を応用した新規医師主導治験の実施
- 海外では
 - ATLに対するEPOCH Bortezomib (NCT01000285); P2
 - ABC-DLBCLに対するR-CHOP± Bortezomib (NCT01324596); P3
 - ABC-DLBCLに対するR-CHOP vs R-CHP+Bortezomib (NCT01324596); P3

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

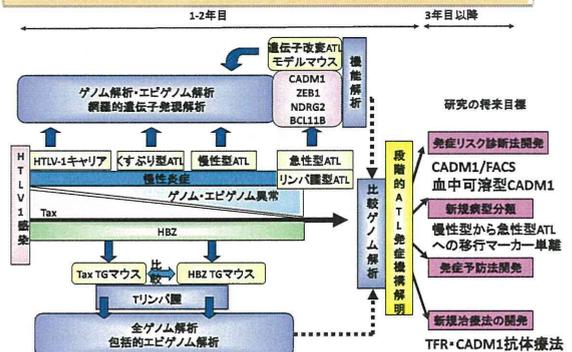
宮崎大学医学部機能制御学講座
腫瘍生化学分野

森下和広

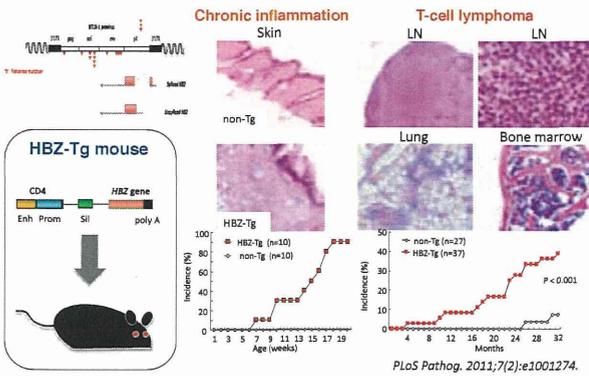
京都大学ウイルス研究所
ウイルス制御研究領域

安永純一郎

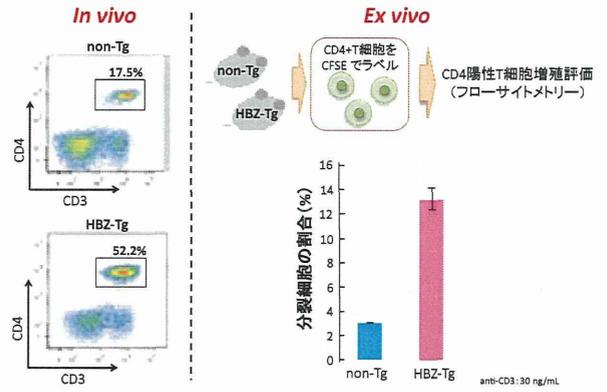
ヒトATL及びHBZトランスジェニックATL発症マウスを用いた比較ゲノム解析によるATL発症機構の解析



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-Tg由来CD4+T-cellは増殖能が亢進している



HBZ-Tg由来T細胞株における遺伝子変異の蓄積

Ht48(+) cell line
: HBZトランスジェニックマウス由来のTリンパ腫細胞株

Exome解析

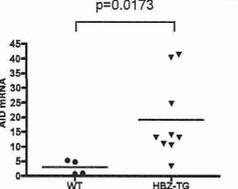
- 全部で6361ヶ所SNPあり
- C-to-T, G-to-Aが多い傾向

	T	C	G	A
T		967	229	164
C	1319		216	233
G	236	223		1334
A	197	238	1005	

Microarray AID遺伝子(Aicda)発現

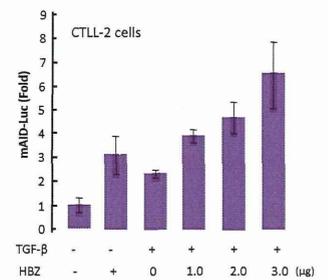
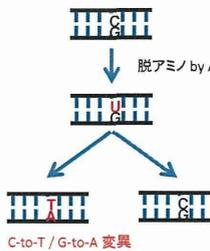
	non-Tg	HBZ-Tg
CD4 ⁺	1	6.1
CD4 ⁺ , GITR ⁺ (Treg)	1	25.9

(Fold)



HBZはAIDの発現を誘導し、遺伝子変異導入に関与する可能性が示唆される

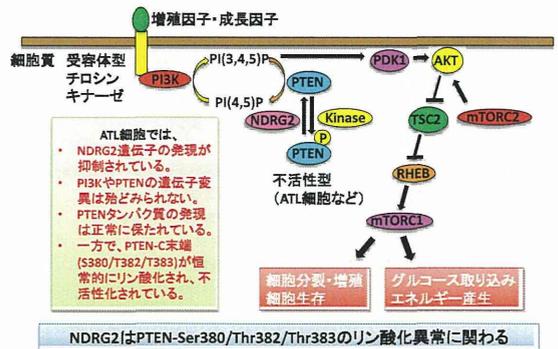
- シチジン脱アミノ酵素 (AID)
- 活性化B細胞に発現
 - 免疫グロブリン多様化
 - 体細胞超変異
 - クラススイッチ組み替え
- 細菌やウイルス感染により非B細胞にも発現
- 複数の遺伝子の突然変異、がん化に関与



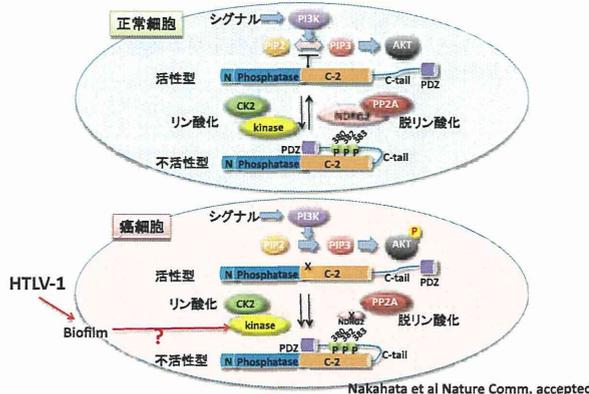
NDRG2欠損マウスは多種類の癌・生活習慣病を引き起こし、PTEN欠損マウスに類似する。



NDRG2の発現低下はPI3キナーゼシグナル伝達経路の活性化を導く



NDRG2はPP2Aをリクルートし、PTENの脱リン酸化に働く



NDRG2自身はPI3K/AKT情報伝達系によりC端リン酸化により、対する負のフィードバックとして働く

