

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

全例登録を基盤とした高リスク骨髄異形成症候群に対する標準治療の確立
および予後マーカー探索の研究に関する研究

研究代表者 宮崎 泰司 長崎大学原爆後障害医療研究所 教授

研究要旨

研究施設で新たに診断される全ての急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病に関して 122 施設が参加して全例登録研究を行い、それを基盤として高リスク MDS を対象としたアザシチジンの投与法に関する臨床第 Ⅲ 相試験を実施した。第 Ⅲ 相試験には現在 62 施設が参加している。症例登録、データ入力システム、症例からの検体収集システムも整い登録症例が蓄積されつつある。一部では遺伝子異常に関する検討がなされ、新たにコピー数異常が同定された。これに加えて二次性造血器腫瘍の調査準備が進んでいる。また、アザシチジンの耐性化に関する検討、治療を受けた急性前骨髄球性白血病の研究登録例からの二次性造血器腫瘍の発生に関する検討も実施した。更に、アザシチジン認可以前の高リスク MDS 症例の予後についても検討し、化学療法、移植療法を受けた例の生存を解析した。

分担研究者

小林 幸夫	国立がん研究センター中央病院・外来医長
清井 仁	名古屋大学大学院医学系研究科・准教授
千葉 滋	筑波大学医学医療系・教授
臼杵 憲祐	NTT 東日本関東病院・部長
大竹 茂樹	金沢大学医薬保健研究域保健学系・教授
南谷 泰仁	東京大学医学系研究科・特任講師
本田 純久	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
竹下 明裕	浜松医科大学医学部・病院教授

化学療法による治癒は望めない。治癒をもたらす唯一の治療法として同種造血幹細胞移植があるが、年齢などによりほとんどの例は実施不可能である。アザシチジン（AZA）は本疾患の予後を延長しうると証明された唯一の薬剤であり、従って現状では AZA によって大多数の例が治療を受けることになる。しかし、AZA の最適投与法は世界的にも確立されていない。国内では、著しい高齢化に伴う患者数の増加や、固形腫瘍に対する化学療法の普及に伴う二次性 MDS も増加する中、AZA による標準治療確立と治療反応予測因子、予後因子の探索が急がれる。本研究の目的は、第 Ⅲ 相臨床試験による高リスク骨髄異形成症候群（MDS）に対するアザシチジン（AZA）標準投与法の確立ならびに予後マーカーの探索である。本疾患は高齢者に多く、生存期間中央値が 1 年程の予後不良な造血器腫瘍で、化学療法での治癒は望めない。AZA は本疾患の予後を延長しうると証明された唯一の薬剤だが最適投与法は世界的にも確立

A. 研究目的

骨髄異形成症候群（MDS）は高齢者に多く発症し、生存期間中央値が 1 年程の極めて予後不良の造血器腫瘍だが、初発急性白血病と異なり

されていない。国内の著しい高齢化や固形腫瘍に対する化学療法の普及に伴う二次性 MDS 増加で患者数が増加する中、AZA による標準治療確立が急がれる。本研究では同時に（１）参加施設で診断される全 MDS の前向き登録試験、（２）腫瘍細胞の分子異常に基づく AZA 治療効果予測の探索的研究、（３）二次性 MDS の調査研究による総合的な MDS の研究を目的とする。

B. 研究方法

本研究は Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) と連携して展開する。高リスク MDS を含めた全例登録研究 (CS11 研究) と平行して AZA 投与法に関する無作為比較試験 (MDS212 試験) を実施する。MDS212 試験では患者試料を採取し、腫瘍細胞の分子異常と AZA 治療成績の関連を検討する。以前の高リスク MDS 全例登録研究 CS07 研究では AZA 認可前的高リスク MDS 症例が登録されており、その治療実態並びに予後解析を行う。CS07 および CS11 研究から二次性 MDS 症例を抽出し、詳細な調査を行う。収集された検体を用いた遺伝子解析を実施する。臨床試験ではセントラルモニタリングを、研究組織として選択した施設を対象に施設監査を実施する。

（倫理面への配慮）

本研究の計画書は JALSG プロトコル審査委員会で審査され、実施施設は「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り倫理委員会の審議と施設長の承認を得て実施されている。試験は JALSG データセンターによってモニタリングされ、JALSG 施設審査・監査委員会によって監査される。

C. 研究結果

平成 23 年 8 月から参加施設で新たに診断される急性骨髄性白血病 (AML) MDS 症例登録を開始し、現在、122 施設が施設登録し、2753 例が登録されている。登録開始後 2 年 3 ヶ月の時点のモニタリングでは、de novo の症例は 2282 例 (83%)

治療関連 AML/MDS 248 例 (9%)、造血異常が先行するものは 223 例 (8%) であった。AML が MDS よりも 1.4 倍多く、従来の報告にくらべて、AML が多かった。AML の中では、M2 が最も多く 40% を占め、次いで M1、M3、M4 がほぼ同数で、M1～M4 が AML の 8 割を占めた。MDS では、RA/RARS と RAEB-1/2 がほぼ同数であり、JALSG 参加施設では従来の欧米からの報告にくらべて高リスクが多かった。生存について記入のあった例の中で、死亡例が 35% であり、生存例のうち 52% は非寛解であった。予想を上回る登録の進捗状況を鑑み、低リスク MDS における脱メチル化薬による生存の改善効果の有無を副次的評価項目として新たに加えて継続している。

この中で高リスク MDS に対する AZA 投与法に関する臨床第 Ⅲ 相試験 (MDS212 試験) を実施しているが、症例登録用のプログラムに加えて、データ入力 (CRF 登録) 用のプログラムを開発・稼働させた。さらにデータモニタリング用のプログラムを開発し、運用を開始することにより登録されたデータのセントラルモニタリングによる品質保証業務を可能とした。

症例登録は順調に行われており、平成 26 年 3 月末までに 45 例が登録された。その内訳は、年齢 43 歳～84 歳と高齢者が多く、男性 31 例、女性 15 例であった。2 次性 MDS は 6 例で、染色体異常では good 群 14 例、intermediate 群 9 例、poor 群 19 例、分析不能 3 例であった。治療群は Permuted block 法により、5 日間投与群 24 例、7 日間投与群 21 例に無作為に割り付けられた。参加施設は 62 施設に増加し、今後の症例集積が期待される。

MDS212 試験では貴重な患者検体を収集、保存している。そのため民間企業を利用した検体収集、サンプル調整とその保存、付随研究施行施設へのサンプル送付等についてシステムを構築し、それを用いて試験が順調に進んでいる。また、京都大学・小川誠司教授らと共同で、骨髄異形成症候群における遺伝子変異解析研究を推進し、多数のコヒーシン複合体蛋白をコードする遺伝子に変異が集積していることを見出した。MDS212 研究に関連して、AZA 治療抵抗性と関連する遺伝子異常を

エクソーム解析によって探索しており、現在候補遺伝子が 14 個挙がってきている。

こうした検討に加えて JALSG 参加施設における治療関連骨髄系腫瘍の発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・予防法・治療法などの確立につなげることを目的として、JALSG CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 試験登録例より治療関連白血病/MDS 症例を抽出し、一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータ集積を開始した。こうした実態調査から化学療法が広くなされる現時点での二次性造血器腫瘍の実像が明らかになると期待される。さらに、急性前骨髄球性白血病（APL97）研究における二次性 APL の解析を行ったところ、全体の 3.3% が二次性 APL であった。また APL に対する治療後には 283 例中 11 例（3.9%）で二次性の造血障害が発症していた。

D. 考察

本研究によって本邦の AML、MDS の全体像が明らかになると共に、高リスク MDS に対する至適 AZA 投与法が確立されると期待される。同時に高リスク MDS の実臨床における生存、治療の実態が示されることになる。こうした試みはこれまでに国内にはなく、重要な臨床情報が提供できると期待される。さらに、世界的に多数の MDS 関連遺伝子異常が報告される中、この分野における本邦の貢献は極めて大きい。今後 AZA 治療成績に関連する分子病態が検討される予定であり、それに基づく治療層別化の可能性が探索できることになる。こうした情報は、難治性造血器腫瘍である高リスク MDS の標準治療確立に寄与するばかりでなく将来の治療戦略展開にも役立つものである。

また、近年、固形がんに対する化学療法の進歩に伴って増加が懸念される二次性造血器腫瘍の実態を明らかにして行くことは、がん治療全体に対して重要な情報を提供することになる。。

E. 結論

施設で診断される AML、MDS 全例登録を基盤とし

た高リスク骨髄異形成症候群に対する標準治療の確立のための研究を推進しており、試験の体制が整備されて症例が登録されている。また、二次性造血器腫瘍の研究、患者検体を用いたゲノム研究についても準備が進んでいる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuda A, Germing U, Miyazaki Y : Correlation between the low marrow blast cutpoint and WHO classification for myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 90(1):79-80,2013
2. Niino D, Tsuchiya T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Ohshima K. : Clinicopathological features of acute megakaryoblastic leukaemia: Relationship between fibrosis and platelet-derived growth factor. *Pathol Int.* 63(3):141-149, 2013
3. Ando K, Tsushima H, Matsuo E, Horio K, Tominaga-Sato S, Imanishi D, Imaizumi Y, Iwanaga M, Itonaga H, Yoshida S, Hata T, Moriuchi R, Kiyoi H, Nimer S, Mano H, Naoe T, Tomonaga M, Miyazaki Y. : Mutations in the nucleolar phosphoprotein, nucleophosmin, promote the expression of the oncogenic transcription factor MEF/ELF4 in leukemia cells and potentiates transformation. *J Biol Chem.* 288(13) : 9457-9467, 2013
4. Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K. : The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950-2001. *Radiat Res.* 179(3):361-382, 2013
5. Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y. : Distinct Clinical Features of

- Infectious Complications in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Analysis in the Nagasaki Transplant Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19(4) : 607-615, 2013.
6. Fukushima T, Itonaga H, Moriuchi Y, Yoshida S, Taguchi J, Imaizumi Y, Imanishi D, Tsushima H, Sawayama Y, Matsuo E, Hata T, Miyazaki Y : Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. *Int J Hematol.* 97(4):485-490,2013
 7. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N. : Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 121(16) : 3095-3102, 2013
 8. Taguchi M, Imaizumi Y, Taguchi J, Imanishi D, Sasaki D, Hasegawa H, Tsushima H, Hata T, Miyazaki Y. : Transient proliferation of donor-derived ATL cell-like lymphocytes early after allogeneic stem cell transplantation in an adult T-cell leukemia/lymphoma patient. *Blood.* 121(21):4428-4430, 2013
 9. Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F : Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 54(7) : 1450-1458, 2013
 10. Matsuda A, Jinnai I, Iwanaga M, Okamura D, Ishikawa M, Maeda T, Hata T, Kawai N, Miyazaki Y, Bessho M, Tomonaga M : Correlation Between Dysplastic Lineage and Type of Cytopenia in Myelodysplastic Syndromes Patients With Refractory Anemia According to the FAB Classification. *Am J Clin Pathol.* 140(2):253-257. 2013
 11. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y : The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. *Bone Marrow Transplant.* 48(8):1077-1083, 2013
 12. Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T. : CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21). *Leuk Res.*;37(9):1021-1026. 2013
 13. Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; for the Japan Adult Leukemia Study Group. : The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies. *Cancer.* 119(18) : 3326-3333, 2013.
 14. Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura

S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; the Japan Adult Leukemia Study Group. : Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: A retrospective analysis of JALSG-APL97. Cancer Sci 104(10):1339-1345, 2013.

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし