

研究課題：NK細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究

課題番号：H19 - がん臨床 - 一般 - 023

主任研究者：順天堂大学血液内科 教授

押味和夫

## 1. 本年度の研究成果

現在のNK細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究（SMILE 第 II 相試験）参加および IRB 承認状況は、参加申請施設が 50 施設で、IRB 承認施設が海外の 3 施設（香港、広州、ソウル）を含む 43 施設である。本年度は、以下の経緯を経て、11 月 26 日から症例登録が再開されている。

- 2007. 7. 2 症例登録開始
- 2007. 7. 3 第 1 例 登録
- 2007. 7. 19 第 1 例 急送報告受領（早期死亡）
- 2007. 8. 10 効果安全性評価委員会審査申請
- 2007. 8. 21 効果安全性評価委員会承認（研究者判断妥当、試験続行可）
- 2007. 9. 3 プロトコール改訂申請（第 2 版、日本語版のみ；初版の誤字・誤記訂正など）
- 2007. 9. 7 第 2 例 登録
- 2007. 9. 12 改訂第 2 版プロトコール効果安全性評価委員会 承認
- 2007. 9. 25 第 2 例 急送報告（治療関連死亡）、登録一時休止
- 2007. 10. 12 Urgent Meeting 開催（海外研究者を含めての試験方針の検討）
- 2007. 11. 2 効果安全性評価委員会審査申請、プロトコール改訂（第 3 版）同時申請
- 2007. 11. 20 効果安全性評価委員会承認（研究者判断妥当、プロトコール改訂の上で試験続行可）
- 2007. 11. 26 症例登録再開

## 2. 昨年までの研究成果

東アジアに多い extranodal NK-cell lymphoma (ENKL) の初発 IV 期・再発・難治例に対する有効な寛解導入療法の開発を目的として、これまで研究代表者は、日本に加え香港・韓国・中国本土・台湾の研究者との十分な事前検討の結果、SMILE 療法を考案した。この治療法は、近年の基礎研究の成果を基に ENKL に対し有効性が期待されるエトポシド、L-アスパラギナーゼに、多剤耐性(MDR)非関連薬剤のイホスファミド、メトトレキサートおよびデキサメタゾンに加え、これら 5 剤の薬物動態を考慮して薬物投与順序を決定した新規レジメンである。

これまで、ENKL の未治療 IV 期(白血病を含む)・再発・難治を対象とし SMILE

療法の推奨投与量の決定と安全性の評価を行う東アジア多国間第 I 相試験 (SMILE-PI; UMIN 試験登録番号 C000000018) を実施し、その結果推奨投与量が決定され、完全寛解を含む奏効が得られる本治療法をさらに継続することが決定された。

### 3. 研究成果の意義および今後の発展性

本研究は東アジアに多い疾患の治療法の開発であるが、SMILE 療法の安全性と有効性が確認されれば ENKL 患者の生存率の向上に繋がり、患者の健康増進に貢献するものと考えられる。さらに、症例数が少なくわが国単独では実施不可能である臨床試験を東アジア共同で行うという全く新しい本研究のアプローチは、今後、アジアに多い難治性疾患の治療開発の一つのモデルとなることが期待される。本研究を端緒に、難治性腫瘍の東アジア治療研究グループを構築することも可能になるものと思われる。

### 4. 倫理面への配慮

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言を遵守し、わが国での臨床研究に関する倫理指針あるいは海外各国ではそれに相当する指針に則って試験を実施する。登録に先立って、担当医は患者本人に参加施設の機関審査委員会 (IRB) の承認をうけた説明文書を渡し、その内容を口頭で詳しく説明する。試験についての説明を行った翌日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、参加施設 IRB の承認をうけた同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施設担当医が保管する。原本はカルテに保管する。登録患者の同定や照会は登録時に発行される登録番号を用いて行われる。本試験に参加する研究者は患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究の実施計画書を遵守する。

### 5. 発表論文

1. Inagaki N, Asaoka D, Mori KL, Sohda N, Miura I, Miwa H, Sato N, Oshimi K. Enteropathy-type T-cell lymphoma expressing NK-like intraepithelial lymphocyte (NK-IEL) phenotype. *Leuk Lymphoma* 45:1471-1474, 2004
2. Yang L, Aozasa K, Oshimi K, Takada K. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA (EBER) promotes growth of EBV-infected T-cells through interleukin-9 induction. *Cancer Res* 64:5332-5337, 2004

3. Isobe Y, Sugimoto K, Yang L, Tamayose K, Egashira M, Kaneko T, Takada K, Oshimi K. Epstein-Barr virus infection of human natural-killer cell lines and peripheral blood natural killer cells. *Cancer Res* 64:2167-2174, 2004
4. Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, Aoki S, Notoya A, Ozaki S, Gondo H, Hino N, Mori H, Sugimori H, Kawa K, Oshimi K. Aggressive natural killer-cell leukemia revisited: Large granular lymphocyte leukemia of cytotoxic NK cells. *Leukemia* 18:763-770, 2004
5. Choi YL, Makishima H, Ohashi J, Yamashita Y, Ohmine K, Ohki R, Wada T, Koinuma K, Ota J, Isobe Y, Ishida F, Oshimi K, Mano H. DNA microarray analysis of natural killer cell-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes with purified CD3-CD56+ fractions. *Leukemia* 18:556-565, 2004
6. Ando M, Sugimoto K, Kitoh T, Sasaki M, Mukai K, Ando J, Egashira M, Schuster SM, Oshimi K. Selective apoptosis of natural killer-cell tumours by l-asparaginase. *Br J Haematol* 130:860-868, 2005
7. Murashige N, Kami M, Kishi Y, Kim SW, Takeuchi M, Matsue K, Kanda Y, Hirokawa M, Kawabata Y, Matsumura T, Kusumi E, Hirabayashi N, Nagafuji K, Suzuki R, Takeuchi K, Oshimi K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. *Br J Haematol* 130:561-567, 2005
8. Suzuki R, Nakamura S, Suzumiya J, Ichimura K, Ichikawa M, Ogata K, Kura Y, Aikawa K, Teshima H, Sako M, Kojima H, Nishio M, Yoshino T, Sugimori H, Kawa K, Oshimi K: Blastic natural killer cell lymphoma/leukemia (CD56-positive blastic tumor). Prognostication and categorization according to anatomic sites of involvement. *Cancer* 104:1022-1031, 2005
9. Oshimi K, Kawa K, Nakamura S, Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Kameoka J, Tagawa S, Imamura N, Ohshima K, Kojima S, Iwatsuki K, Tokura Y, Sato E, Sugimori H. NK-cell neoplasms in Japan. *Hematology* 10:237-245, 2005
10. Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, Kagami Y, Kameoka JI, Sakai C, Mukai H, Takenaka K, Yoshino T, Tsuzuki T, Sugimori H, Kawa K, Koderu Y, Oshimi K. Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:425-31.
11. Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies. *Br J Haematol* 2007; 139, 532-544.

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
押味和夫	NK細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築(研究の計画と総括)	東京大学医学部 昭和46年卒業 医学博士、内科	順天堂大学医学部 血液内科 血液内科学	教授
河 敬世	同上 (臨床試験の実施)	大阪大学医学部 昭和45年卒業 医学博士、小児科	大阪府立母子保健総合健康センター 小児血液学	院長
中村栄男	同上 (病理中央診断の計画と実施)	名古屋大学医学部 昭和54年卒業 医学博士、病理学	名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学	教授
鈴宮淳司	同上 (臨床試験の実施)	宮崎大学医学部 昭和55年卒業 医学博士、内科	福岡大学筑紫病院 内科学第二 血液内科学	准教授
鈴木律朗	同上 (臨床試験の実施)	名古屋大学医学部 平成元年卒業 医学博士、内科	名古屋大学造血細胞移植情報管理学 血液内科学	准教授
加納康彦	同上 (臨床試験の実施)	福島県立医科大学 昭和48年卒業 医学博士、内科	栃木県立がんセンター血液内科	副病院長
石田文宏	同上 (臨床試験の実施)	信州大学医学部 昭和60年卒業 医学博士、内科	信州大学医学部 第二内科 血液内科学	准教授
山口素子	同上 (臨床試験の実施)	三重大学医学部 平成元年卒業 医学博士、内科	三重大学医学部 附属病院血液内科 血液内科学	講師
木村 宏	同上 (末梢血EBウイルス量測定)	名古屋大学大学院医学研究科 平成5年修了 医学博士、小児科	名古屋大学大学院医学系研究科 微生物免疫学 ウイルス学	准教授