

研究課題名：難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究

課題番号：H20-がん臨床-一般-007

研究代表者：浜松医科大学医学部附属病院 教授

大西一功

1. 本年度の研究成果

本年度は、新たに急性骨髄性白血病に対して染色体・遺伝子変異に基づき造血幹細胞移植を含めた層別化治療の有効性と安全性の検討を行う AML209 試験(目標 260 例)、イマチニブ耐性慢性骨髄性白血病に対し第 2 世代チロシンキナーゼ阻害薬 (ニロチニブ、ダサチニブ) を比較する CML209R 試験(目標 52 例)、および再発・難治性フィラデルフィア (Ph) 染色体陽性急性リンパ性白血病に対してダサチニブ併用化学療法 Ph+ALL209R 試験の各プロトコールが策定された。一方、急性骨髄性白血病では AML206 試験の第 1 相部分が終了し、第 2 相試験の推奨用量が決定した。

現在、急性前骨髄球性白血病 (APL204 試験:現在の登録症例数: 290 例)、急性リンパ性白血病 (ALL202-0 試験:307 例、Ph+ALL208 試験:60 例)、高齢者白血病 (GML208 試験:2 例)、慢性骨髄性白血病 (CML207 試験:133 例)、イマチニブ間欠投与試験 (CML-DR1 試験: 3 例)、高リスク骨髄異形成症候群 (MDS206 試験: 92 例)、急性骨髄性白血病全体に対する前方向コホート研究 (CS-07 研究: 1304 例)、および血液疾患に併発する浸襲性糸状菌感染症の実態を把握する JASPER 研究(122 例)はそれぞれ登録を継続中である。急性前骨髄球性白血病 (APL205R 試験: 45 例)、急性リンパ性白血病 (ALL202-U 試験: 143 例) は目標症例数に到達し登録を終了した。

さらに本年度は以下の試験について長期成績の解析を行った。慢性骨髄性白血病に対して分子標的薬イマチニブの有効性を検討する CML202 試験においては、観察期間中央値 5 年の累積細胞遺伝学的効果は 91%、無増悪生存率 89%、全生存率 94%と極めて優れた成績が明らかとなった。同時にイマチニブ血中濃度測定を実施し、日本人ではイマチニブの低用量 (300mg) でも半数の患者で十分な血中濃度が保たれる事も明らかとなった。またイマチニブ耐性症例に対する ABL 遺伝子変異解析を行い、変異の発現頻度、種類を明らかにし、変異スクリーニング法としてインバーダー法の有用性を示した。再発・難治性急性骨髄性白血病に対する第 2 相試験 FLAGM の解析では、完全寛解率は 70%に達し、その後造血幹細胞移植を受けた症例の 30%が長期生存している事からこのレジメンは有望な救援化学療法である事が明らかになった。Ph 陽性急性リンパ性白血病においては、Ph+ALL202 試験の後、造血幹細胞移植を受けた症例の検討により、3 年全生存率は移植例 75%、非移植例 36%であり、このイマチニブ併用化学療法は移植への橋渡しとして優れた治療法である事が確認された。

また急性骨髄性白血病において白血病のクラス I、クラス II 遺伝子変異を包括的に解析し、63%の症例において変異の複合が認められ、特にがん抑制遺伝子 TP53 変異の

併存は予後を不良とする事を明らかにした (Eur J Haematol 誌)。また白血病治療における感染予防、治療に関する調査研究を行い平成 13 年度の成績と比較した結果、新規抗真菌剤の使用や技術的な進歩などの種々の変化が明らかとなり、発熱性好中球減少症ガイドラインの再検討の必要性が示された (Int J Hematol 誌)。

2. 前年までの研究成果

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する Ph⁺ALL202 試験においては、網羅的遺伝子解析により分子遺伝学的効果予測が可能な 6 遺伝子が抽出され、RQ-PCR 法を用いた予測システムが開発された (Int J Oncol 誌)。また診断時の付加的染色体異常は無再発生存率に対する独立した予後予測因子である事 (Haematologica 誌)、一方寛解導入療法終了直後の早期の分子寛解は必ずしも無再発生存率に相関しない事が明らかにされた (Brit J Haematol 誌)。急性骨髄性白血病 AML97 試験では、染色体分析と長期予後との相関が検討され、特定の染色体異常、WHO 分類による病型、芽球のミエロペルオキシターゼ陽性率が生存率と有意に相関する事が確認された (Int J Hematol 誌)。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究では、種々の生物学特性による不均一な疾患群である難治性白血病を対象として、分子基盤に基づく疾患の層別化を行い、分子標的薬の導入により新たな標準的治療法の確立を目的としている。慢性骨髄性白血病ではイマチニブの長期成績を明らかにし日本人では低用量でも標準量と同等の成績が得られる事を示し、イマチニブ血中濃度測定により低用量でも半数の患者で十分な血中濃度が得られる事を明らかにした。これは日本人のイマチニブの至適用量は欧米に比しより少ない可能性、また至適用量を決める際の血中濃度測定の必要性を示している。またイマチニブなどの新規分子標的薬剤は、高い有効性があるものの継続的な投与が不可欠とされ、高額の医療費負担は社会問題化している。本研究ではイマチニブの減量・中止研究を行っているが、少しでも負担が軽減できる様な治療法、投与方法の開発は今日求められている重要な課題といえる。また高齢者や骨髄異形成症候群では真に治療の有効な患者の抽出を行う事により医療資源の効率的活用が可能となる。

白血病では染色体異常に加え細胞の増殖・生存能を亢進する遺伝子変異の複合が数多く存在し、予後と関連している。そこで今後は、特に高リスクとされる KIT 遺伝子と FLT3 遺伝子変異を取り上げ、急性骨髄性白血病 (AML) のうち CBF 白血病では KIT 遺伝子変異の有無による大量化学療法、その他は FLT3 遺伝子変異の有無による造血幹細胞移植の成績を比較し、特定の分子異常を呈する白血病に対する強化した治療法の有用性を検討する。この結果は現在開発中の FLT3 阻害薬の臨床試験のための基礎データともなる。現在さらに数多くの新たな分子標的薬が開発中であり、それらを用いた各種白血病に対する併用試験を行い、分子標的薬の位置づけ、使用法を確立する。また白血病の

治療の成否は支持療法に依存しており、特に深在性真菌症のコントロールは重要な課題である事から、大規模な実態調査を行い診断と治療の向上を図る。本研究は年間約 700 例の症例登録が見込まれる高い症例集積能力を持つ JALSG と共同研究を行っており、精度の高いエビデンスをもつ標準治療が確立できるものと期待される。

4. 倫理面への配慮

被験者の臨床情報の収集にあたっては連結可能匿名化を行い、「臨床研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理指針」の定めるところに従い個人情報の保護を行っている。本研究の各プロトコールは各施設の倫理委員会の承認のもとに行われている。また研究の安全性については、効果・安全性評価委員会により客観的に評価されている。

5. 発表論文

1. Hirano I, Ohnishi K, et al. Depletion of pleckstrin homology domain leucine-rich repeat protein phosphatase 1 and 2 by Bcr-Abl promotes chronic myelogenous leukemia cell proliferation through continuous phosphorylation of Akt isoforms. *J Biol Chem.* 2009;284:22155-22165.
2. Fujita H, Ohnishi K, et al. Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol.* 2009; 90:191-198.
3. Ishikawa Y, Miyazaki Y, et al. Comprehensive analysis of cooperative gene mutations between class I and class II in de novo acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2009;83:90-8.
4. Kobayashi Y, Ohno R, et al. Phase I/II study of humanized anti-CD33 antibody conjugated with calicheamicin, gemtuzumab ozogamicin, in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: final results of Japanese multicenter cooperative study. *Int J Hematol.* 2009; 89:460-9.
5. Sakamaki H, Ohnishi K, et al. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2009; 89:332-41.
6. Shiotzu Y, Naoe T. et al. KW-2449, a novel multikinase inhibitor, suppresses the growth of leukemia cells with FLT3 mutations or T315I-mutated BCR/ABL translocation. *Blood.* 2009;114:1607-17
7. Yanada M, Naoe T, et al. Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia undergoing imatinib-combined chemotherapy. *Br J Haematol.* 2008;143:503-10.
8. Wakui M, Miyazaki Y, et al. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. *Int J Hematol.* 2008;87:144-51.

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
大西 一功	多施設共同研究の推進と研究の統括 慢性骨髄性白血病の標準的治療法の確立	名古屋大学医学部・昭和50年卒・医学博士、血液学・腫瘍内科学	浜松医科大学医学部 血液学・腫瘍内科学・内科学	教授
大野 竜三	効果・安全性評価による安全性の確立	名古屋大学医学部・昭和39年卒・医学博士、血液学・腫瘍内科学	愛知淑徳大学 内科学・血液学・腫瘍内科学	教授
大竹 茂樹	データ管理プログラムの作成と急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立	金沢大学大学院・昭和58年卒・医学博士、血液内科学	金沢大学大学院医学系研究科病態検査学講座 血液内科学、医学情報学	教授
直江 知樹	急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立	名古屋大学医学部・昭和51年卒・医学博士、血液内科学	名古屋大学大学院医学系研究科血液内科学	教授
宮崎 泰司	データ・マネージメントと病型の中央診断	長崎大学医学部・昭和61年卒・医学博士、血液学	長崎大学医学部歯学部附属病院血液内科	教授
小林 幸夫	良質の臨床研究の遂行と参加各施設の監査	東京大学医学系大学院・平成元年卒・医学博士、血液内科学	国立がんセンター中央病院 血液腫瘍学	医長
金丸 昭久	進行性骨髄異形成症候群の標準的治療法の確立	大阪大学医学部・昭和43年卒・医学博士、血液内科学	近畿大学医学部血液内科	教授
品川 克至	急性前骨髄球性白血病の標準的治療法の確立	宮崎医科大学医学部・昭和59年卒・医学博士、造血幹細胞移植・血液学	岡山大学医学部歯学部附属病院血液・腫瘍内科	講師
宮脇 修一	再発急性骨髄性白血病の治療法の確立	群馬大学医学研究科・昭和54年卒・血液学、内科学	東京都立大塚病院輸血科	医長
薄井 紀子	急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立	東京慈恵会医科大学医学部・昭和54年卒・医学博士、血液学・内科学	東京慈恵会医科大学医学部 血液・腫瘍内科	准教授
竹内 仁	急性リンパ性白血病の標準療法の確立	東北大学医学部・昭和48年卒、医学博士、血液内科	日本大学医学部内科学系血液膠原病内科、血液内科学	教授
伊藤 良和	高齢者白血病の標準治療法の確立	東京医科大学大学院医学研究科・平成2卒・医学博士・内科学専攻	東京医科大学内科学第一講座血液内科学	准教授
熱田 由子	臨床試験のデザインおよび生存解析	名古屋大学医学部・平成16年卒・医学博士・予防医学/医学推計、判断学	名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学・データ管理、臨床試験デザイン	助教