



白血病研究と私

血液・腫瘍内科学

直江知樹

略歴紹介

- 1976(S51)年 名大卒業
- 同年 名古屋第一赤十字H
- 80(S55)年 高山久美愛H
- 81(S56)年 第一内科
- 82(S57)年 分院内科
 - 83年～87年 名大理学部→藤田学園
- 96(H8)年 難治感染症部
 - 01(H13)年 臨床感染統御学教授
- 03(H15)年 現職



1981年の状況

1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010



血液腫瘍にとって重要な抗がん剤の開発

アルキル化剤
代謝拮抗剤
抗生物質
ビンカ・アルカロイド

固形腫瘍にとって重要な抗がん剤の開発

タキサン
白金製剤
トポイソメラーゼ阻害剤
フッ化ピリミジン

分子標的治療

治癒を目差した治療理念
"Total cell kill"

多剤併用療法

術後補助化学療法

欧米における多施設共同研究

臨床試験の大規模化・国際化

支持療法の進歩
5-HT3拮抗薬
G-CSF

JCOG, JALSG
創立

造血幹細胞移植の開始・普及

第32回日本内科学会總會宿題報告 1935年(昭和10年)

血液疾患ノ診斷及ビ療法

白血球方面

(昭和十年四月二日、第三十二回日本内科学會總會宿題報告)

報告者 名古屋醫科大學教授 勝 沼 精 藏

VII 結 辭

白血球簇疾患ノ診斷ノ根柢ヲナス白血球ノ形態ニ於テハエールリッヒ以來、其ノ原形質ニ於ケル知見ニ就テ驚クベキ進歩ヲ遂ゲタケレドモ尙難解ノ多クノ問題ヲ殘シテ居ルガ、最近ニ至ツテ白血球核ノ機能的方面ニ就テ優秀ナル研究ガ展開セラレ、診斷判定上ニ原形質ノ知見ニ於テ足ラザル方面ノ補足セラレントシツ、アルコトハ喜ビニ堪ヘナイ。

抑々白血球簇疾患ノ診斷ハ其ノ大半ガ流血ヲ對照トシテ行ハレルモノデアルカラ、他ノ諸疾患ノ如ク死後ノ病理解剖所見ニ其ノ診斷ノ科學的判定ノ根據ヲ置クコトハ出來ナイ。

從ツテ此ノ複雑極マル刻々ノ「動キ」ノ諸相ヲ判定スルノハ唯臨牀家ノミ之レヲ能クスル處ノ獨特ノ使命デアル。

然ルニ一度眼ヲ治療方面ニ轉ズレバ赤血球疾患ノ治療ガ時代ト共ニ光輝ヲ發揮シ來レルニ對シテ、尙渺茫タル荒野ニ等シク、殊ニ白血球疾患ノ中心ヲナス白血病ノ如キハ全然治療ノ根本方針スラ指示スルコトヲ得ズ、眞性惡性腫瘍ヨリモ更ニ急激ニシテ慘酷ナル臨牀的轉歸ヲ診斷確定ト共ニ豫言シナケレバナラナイ現今ノ立場ヲ遺憾此上モナイコトト思フ。

勝沼精蔵 (1886-1963)

- 大正8年以来、愛知医科大学、名古屋医科大学、名古屋帝国大学を経て、名古屋大学教授
- 第三代目名古屋大学総長
- 文化勲章を受章
- 内科学とりわけ血液学、神経学、内分泌学、老年医学、航空医学などの草分け
- 西園寺侯や昭和天皇の主治医としても活躍



日本血液学会創設と雑誌の発刊

Amami
 ACTA HAEMATOLOGICA JAPONICA
 創刊 勝沼精藏
日本血液學會雜誌

昭和十二年三月一日印刷

昭和十二年三月三日發行

發行所	名古屋市 中區錦舞町六五番地 名古屋醫科大學勝沼内科教室内	臨床病理學 血液學 雜誌編輯部
		名古屋内科學會代表者
發行者	名古屋市 中區錦舞町六五番地 名古屋醫科大學勝沼内科教室内	桑原庄三郎
編輯者	同	小川巖
印刷者	名古屋市 中區東郊通七丁目八番地	東崎治元
印刷所	同	東崎印刷合名會社 電話南◎(六三四〇番) (六六八九番)
廣告取扱	東京市本郷區切通坂町廿一番地	金原商店内 大矢雅美
賣掛所	東京 金原商店	名古屋 丸善株式會社, 大竹書店

日本における化学療法の幕開け

NITROGEN MUSTARD N-OXIDE IN THE TREATMENT OF LEUKEMIA

KIYOJI KIMURA, HIROMU TORIGOE, KAZUO OTA AND SHIZUO TORII
1st Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine
(Director: Prof. Susumu Hibino)

Nagoya Journal of Medical
Science 15:244-260, 1952

1) 急性白血病の寛解率.

Table 1. Remission of Acute Leukemia Following Various Antileukemic Agents

AGENTS	TOTAL CASES	COMPLETE REMISSION	PARTIAL REMISSION		NON EFFECT
		>80	79-60	59-40	
STEROID HORMONE					
CORTISONE	26	8	1	3	14
PREDNISONE	6	3	0	2	1
PREDNISOLONE	19	9	2	2	6
METHYL-PREDNISOLONE	6	2	0	1	3
SUB TOTAL	57	22	3	8	24
ANTIMETABOLITES					
6MP	23	5	2	3	13
T-431L	2	0	0	0	2
AMETHOPTERIN	1	0	0	0	1
AMINOPTERIN	3	0	0	0	3
SUB TOTAL	29	5	2	3	19
ALKYLATING AGENTS					
NM	10	1	0	1	8
NITROMIN	10	0	0	0	10
TEM	7	0	1	0	6
THIO-TEPA	4	0	0	0	4
ALANINE NM	8	0	0	2	6
SUB TOTAL	39	1	1	3	34
TOTAL	125	28	6	14	77

急性白血病完全寛解の本邦第一例

勝沼先生はたまたま私にこのNMを使ってごらんと言われ初めて使ったのが急性白血病とミクリッツ氏病でした。白血病症例は白血病論文集に記載されている19歳の男子で、みごとに完全寛解が得られました。そのとき、私は毎日毎日Markを穿刺し、骨髄液を採取観察しましたが、NM投与後骨髄がaplasiaになり、その回復、正常化と共に末梢血の赤血球数、白血球数がふえ、続いて血小板数が増加する事を知りました。そしてそれと同時に患者の一般状態が非常に具合よくなりました。完全寛解はこんな経過で導入される事をそのとき初めて知ったわけです。

この症例は本邦における白血球の寛解第一例と思います。又国際的にみても抗がん剤による第一例ではないでしょうか。その後も骨髄を低形成にしないと完全寛解の導入は出来ないことを確信しました。現在でも急性白血病に関しては同じです。

この例を通して寛解様式がわかったのですが、必ずしもすべてのケースが、そうはいかない時代でした。その当時の思い出が沢山あります。骨髄が低形成になり重篤な貧血や血小板数減少による出血があっても輸血を繰り返すより手段がなく、その輸血さえ、なかなか出来ない時代でした。

昭和22, 23年頃の話です。



木村禧代二
(1919-1995)

ビタミン拮抗剤で寛解！

The New England Journal of Medicine

Copyright, 1948, by the Massachusetts Medical Society

Volume 238

JUNE 3, 1948

Number 23

TEMPORARY REMISSIONS IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN PRODUCED BY
FOLIC ACID ANTAGONIST, 4-AMINOPTEROYL-GLUTAMIC ACID (AMINOPTERIN)*

SIDNEY FARBER, M.D.,† LOUIS K. DIAMOND, M.D.,‡ ROBERT D. MERCER, M.D.,§
ROBERT F. SYLVESTER, JR., M.D.,¶ AND JAMES A. WOLFF, M.D.||

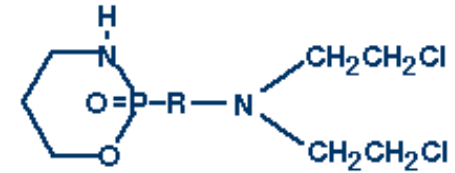
BOSTON

Sidney Farber
(1903 – 1973)



抗がん剤の発見は偶然から(1946-)

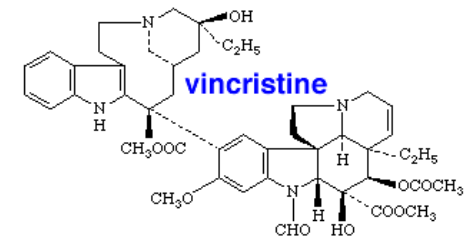
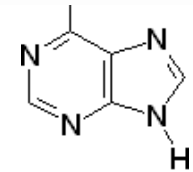
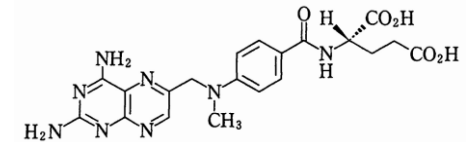
1. マスタードガス→ アルキル化剤



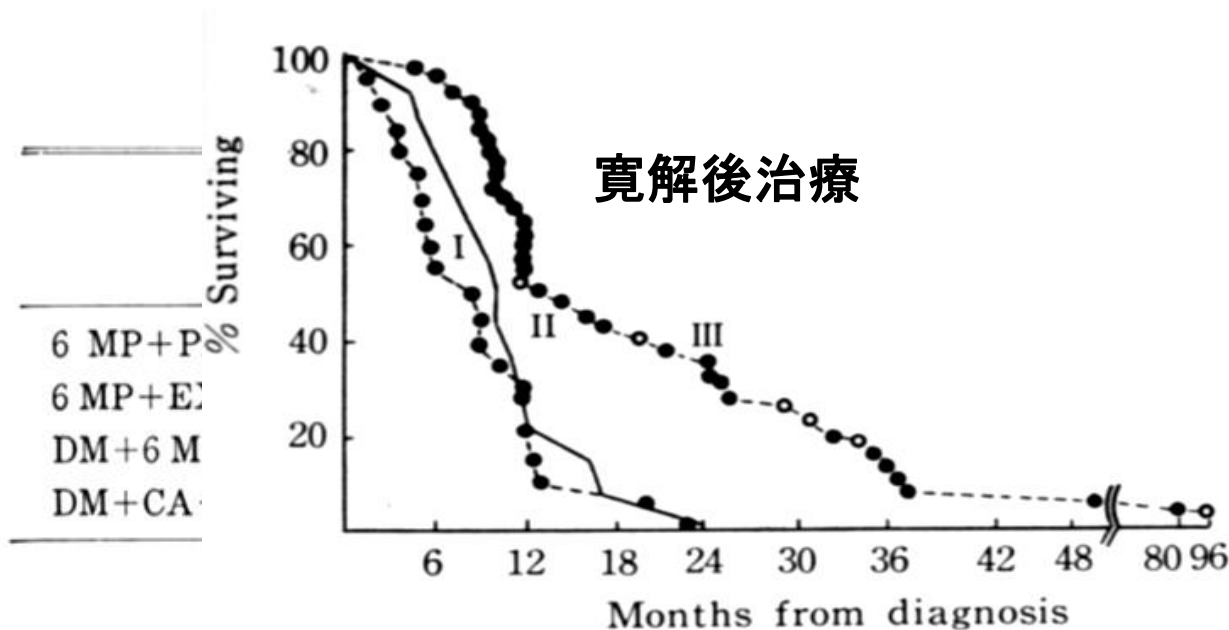
2. ビタミン拮抗剤→ メトレキサート

3. 核酸→ 核酸代謝拮抗薬

4. 植物由来→ ビンカアルカロイド



名大第一内科における 白血病治療成績(1955-1970)



Median survival time(months)

- I : No maintenance therapy (20) $8\frac{2}{3}$
 II : 6MP only (14) 10
 III : Consoli-cyclic-intensi. (40) $13\frac{2}{3}$

● Dead, ○ alive

図 4. Survival of Adults with Acute Myelogenous Leukemia (complete remission cases)

Leukemia in

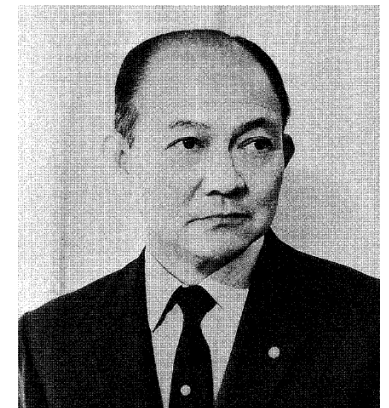
Total			
No.	C. R.	Rate (%)	
75	16	21.3	
50	20	40.0	
41	20	48.8	
37	23	62.2	



山田一正(1926-1995)

第69回日本内科学会 会頭演説 1972年(昭和47年)

「戦後、癌の化学療法 of 進歩発展と共に、白血病は、その領域において重要な地位を占めるに到った。われわれの治療にかんする関心は第32回日本内科学会における恩師勝沼精蔵先生の宿題報告の末尾の言葉「白血病の如きは・・・」に始まるものである。しかして現在のわれわれの努力は、化学療法を中心とする治療により、白血病を長期間寛解へ、そしてその長期間寛解を治癒に結びつけることにあるのである。……」(抄録原文通り)



日比野 進(1908-2005)

82.4%の完全寛解と23%の長期生存 (名大第一内科)

Behenoyl Cytosine Arabinoside, Daunorubicin, 6-Mercaptopurine, and Prednisolone Combination Therapy for Acute Myelogenous Leukemia in Adults and Prognostic Factors Related to Remission Duration and Survival Length

By Ryuzo Ohno, Yukio Kato, Eiichi Nagura, Takuhei Murase, Masao Okumura, Hironori Yamada, Michinori Ogura, Saburo Minami, Hisamitsu Suzuki, Yasuo Morishima, Shozo Yokomaku, Kohji Ezaki, Yoshihisa Kodera, Kohei Kawashima, Hidehiko Saito, and Kazumasa Yamada

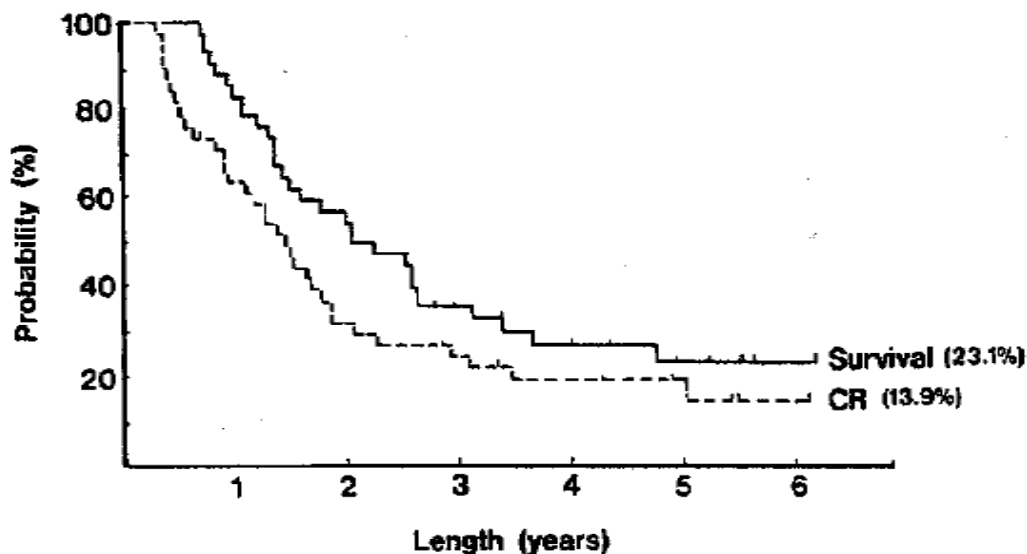


Fig 1. Probability of remaining in the first remission and that of survival of patients who had achieved CR after BHAC-DMP therapy in adult AML.



81年～84年

- 81年「サプレッサーT細胞」の機能分子I-J分子の否定
- 82年ATLの原因ウイルス同定
- 83年HIVウイルス分離
- 84年ケラー・ミルステインがノーベル賞受賞、BCR-ABL遺伝子クローニング、T cell receptorクローニング

現象だけではダメだ、
遺伝子を直接見て
みたい



昭和57年(1982年)第1回国際ヒト白血球分化抗原ワークショップのあと、セーヌ川のバートムッシュにて。
左から内藤和行先生(当時スローンケタリング癌研究所、現小牧市民病院)、私、上田龍三先生(当時愛知県がんセンター、現名古屋市大)、並川玲子先生(当時愛知県がんセンター、現Clearview Projects社)。



昭和57年(1982年)分院時代、八ヶ岳にて。
珠玖先生、古川銅一先生(現名大)、加藤剛二先生(現名古屋第一赤十字病院)、林清剛先生(現開業)の顔が見える。

分子生物学との出会い(83年～87年)



Volume 240, number 1,2, 49-54

FEB 06497

November 1988

Production of a truncated human *c-myc* protein which binds to DNA

Tomoki Naoe^{**}, Hiroshi Shiku^o, Kazumasa Yamada⁺, Tuneko Okazaki⁺ and Yoshikazu Kurosawa^{*}

^{*}Institute for Comprehensive Medical Science, Fujita-Gakuen Health University, Toyoake, Aichi 470-11, ^oDepartment of Internal Medicine, Nagoya University Branch Hospital, Daiko-Minami, Higashi-ku, Nagoya 461, ⁺Department of Oncology, Nagasaki University, Sakamoto-cho, Nagasaki 852 and Institute of Molecular Biology, Faculty of Science, Nagoya University, Chikusa-ku, Nagoya 464, Japan

Received 17 August 1988

Jpn. J. Cancer Res. 80, 747-753, August 1989

Diversity of Cellular Molecules in Human Cells Detected by Monoclonal Antibodies Reactive with *c-myc* Proteins Produced in *Escherichia coli*

Tomoki Naoe,^{1,4} Naohito Nozaki,² Kazumasa Yamada,¹ Tuneko Okazaki,² Eiichi Nakayama,³ Yoshikazu Kurosawa⁴ and Hiroshi Shiku^{3,5}

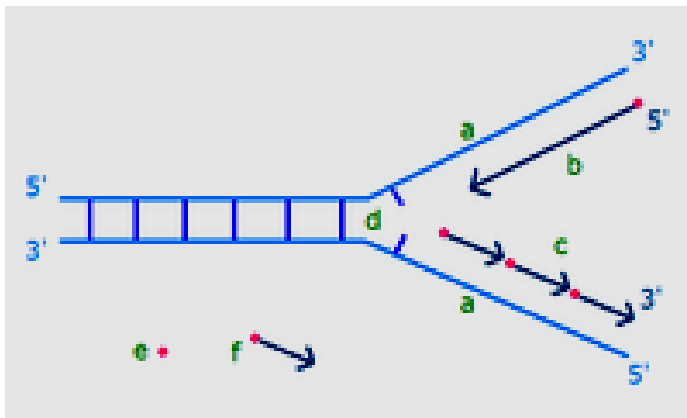
¹Department of Internal Medicine, Nagoya University Branch Hospital, Daiko-Minami, Higashi-ku, Nagoya 461, ²Department of Molecular Biology, Nagoya University School of Science, Chikusa-ku, Nagoya 464, ³Department of Oncology, Nagasaki University School of Medicine, 12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki 852 and ⁴Institute for Comprehensive Medical Science, Fujita-Gakuen Health University, Toyoake, Aichi 470-11

J. Biochem. 121, 550-559 (1997)

Immunoaffinity Purification and Characterization of CACGTG Sequence-Binding Proteins from Cultured Mammalian Cells Using an Anti *c-Myc* Monoclonal Antibody Recognizing the DNA-Binding Domain

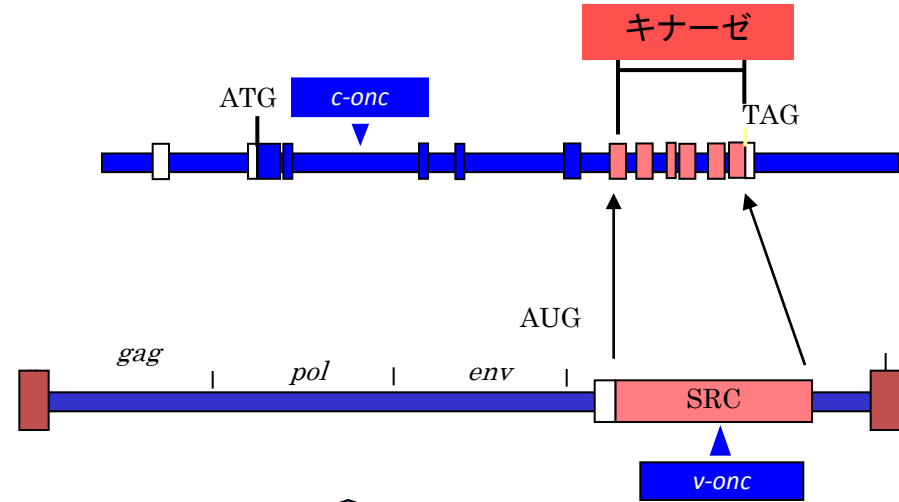
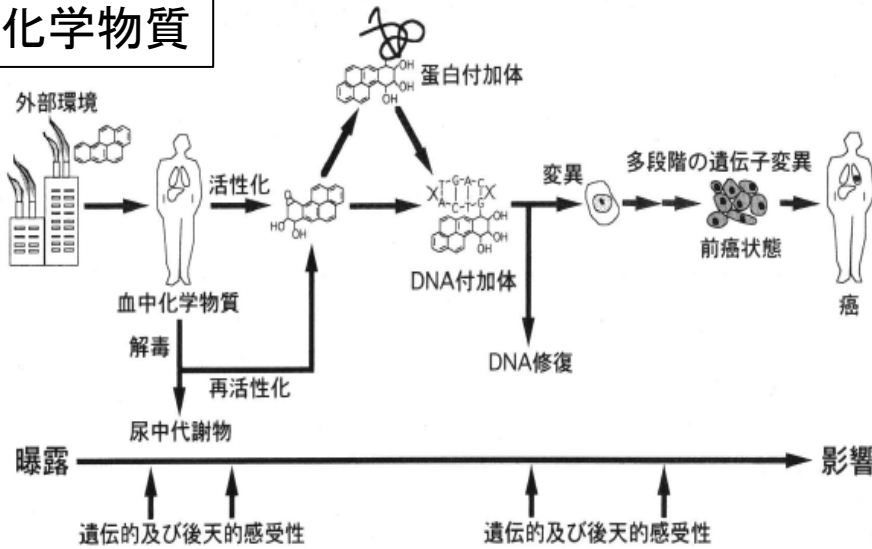
Naohito Nozaki,^{1,2} Tomoki Naoe,¹ and Tuneko Okazaki¹

¹Department of Molecular Biology, School of Science, Nagoya University, Chikusa-ku, Nagoya 461-01; and ²Department of Medicine, The Branch Hospital, Nagoya University School of Medicine, Daikou, Chikusa-ku, Nagoya 461

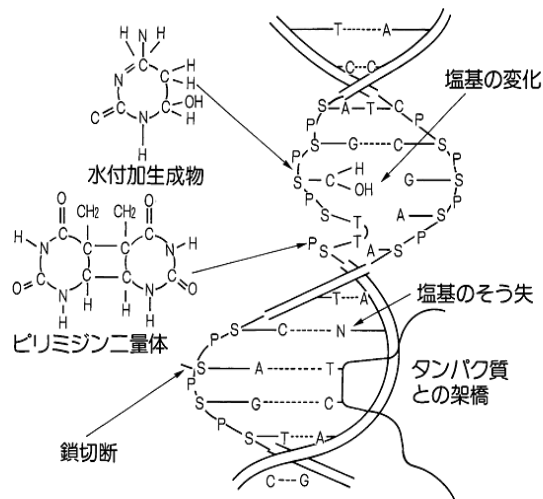


80年初頭の白血病発症に関わるメカニズム

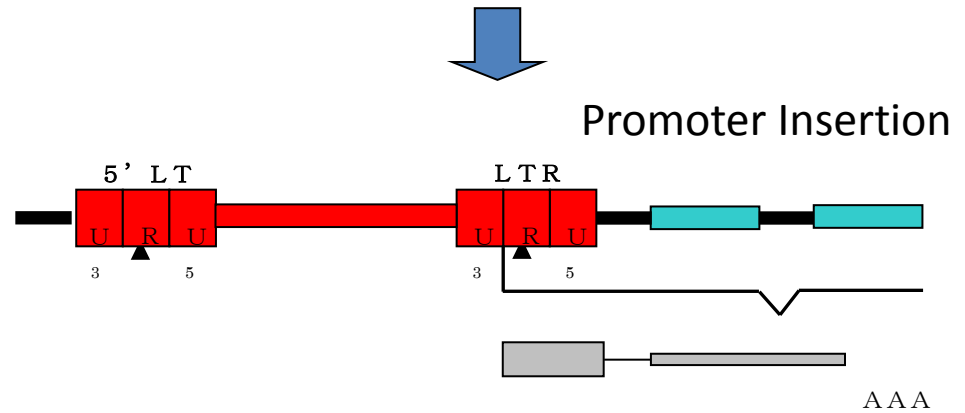
化学物質



放射線・アルキル化剤



腫瘍を起こすレトロウイルス



白血病発症に関する研究の歩み (1988)

1900

1937

1945

1960 1970

1980

1988

ベンゼン等
有機溶剤

広島・
長崎原爆投下

アルキル化剤による
治療関連白血病

キュリー夫人
白血病死

エトポシドによる
治療関連白血病

ラウス肉腫ウイルス

EBV

v-onc発見

HTLV-I

マウス白血病ウイルス

c-onc同定

最も本質的
な研究を！

染色体転座の
クローニング
t(8;14)
t(9;22)

さてさて、
何をやる
か？

RAS



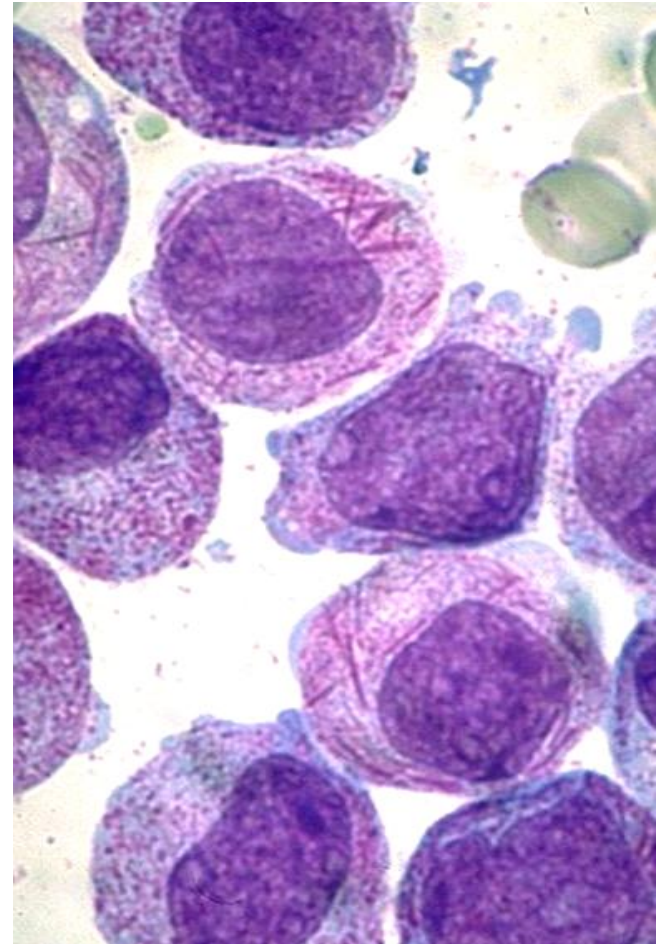
本日のトピックス

- 私(たち)はどこから来たか
 - 私の経歴
 - 歴史的な背景
- 私(たち)は何を残したか??
- 私(たち)はどこへ行くか



急性前骨髄球性白血病 (APL)

- 1957年に疾患概念
- AMLの10 - 15%
- 90%以上に染色体転座 $t(15;17)$ を認める
- DICの合併
- ATRA、ATOが有効



肖像権の関係で外しています

分化誘導療法としてオールトランスレチノイン酸療法が報告 (BLOOD 1988)

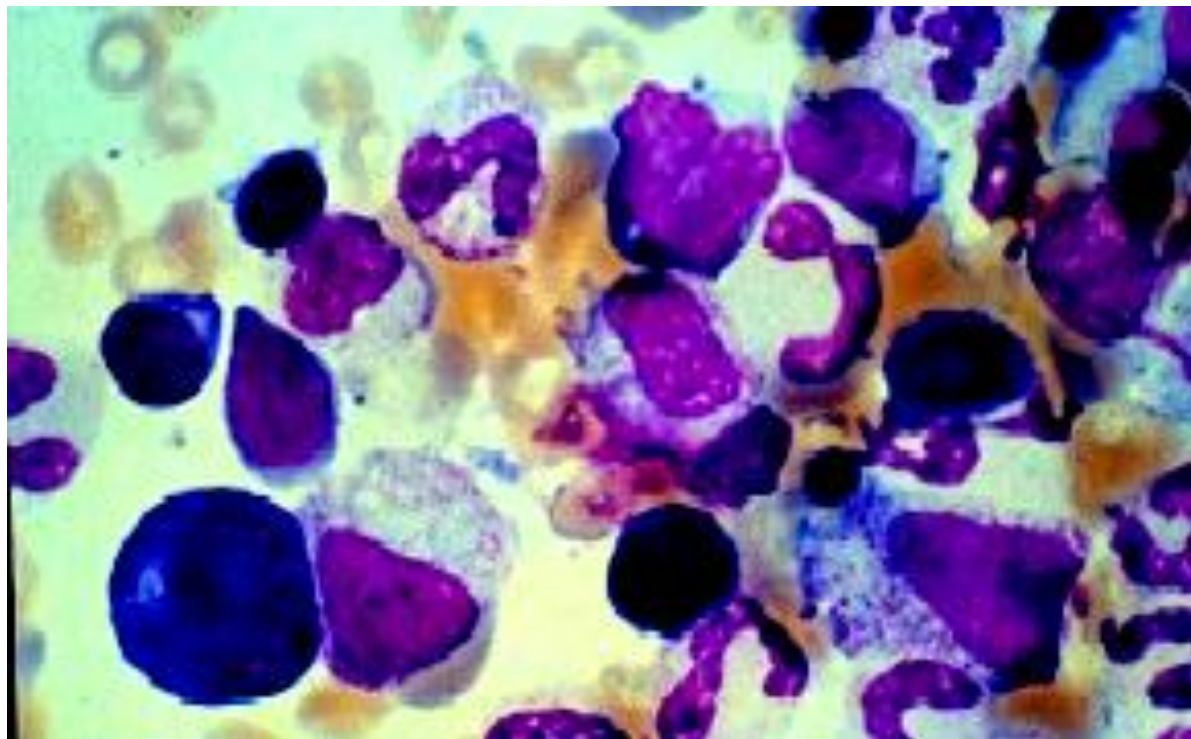
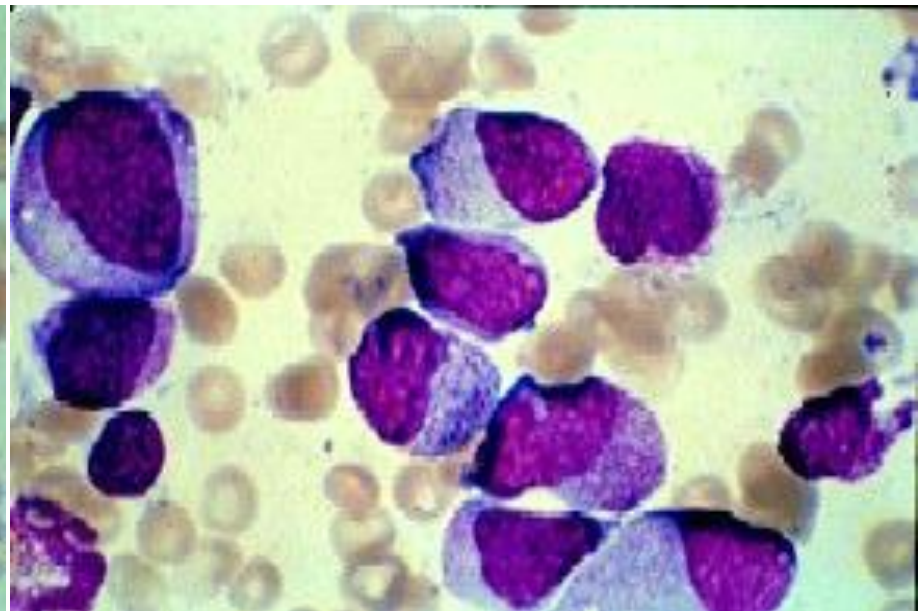
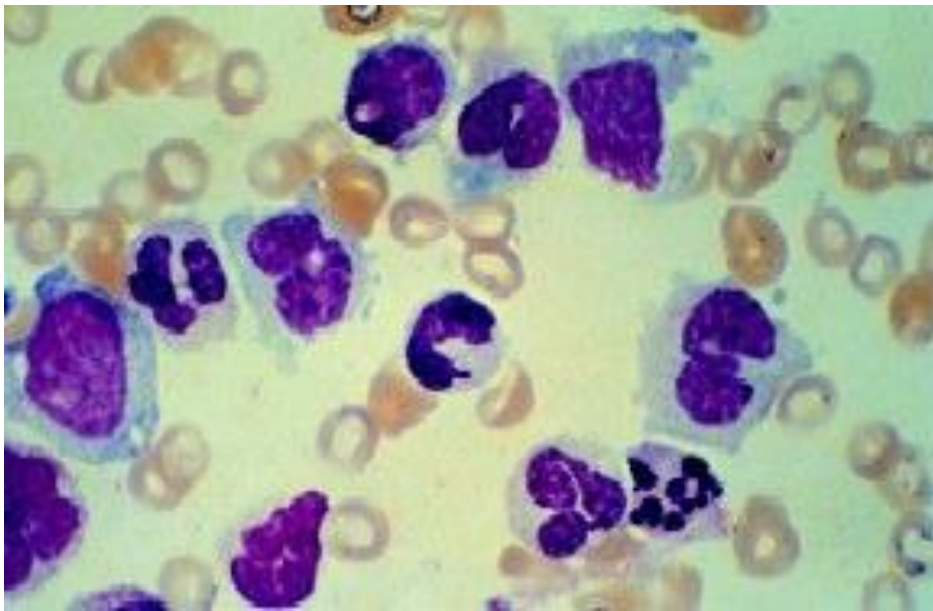
Use of All-*Trans* Retinoic Acid in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia

By Huang Meng-er, Ye Yu-chen, Chen Shu-rong, Chai Jin-ren, Lu Jia-Xiang, Zhao Lin, Gu Long-jun, and Wang Zhen-yi

Twenty-four patients with acute promyelocytic leukemia (APL) were treated with all-*trans* retinoic acid (45 to 100 mg/m²/day). Of these, eight cases had been either nonresponsive or resistant to previous chemotherapy; the other 16 cases were previously untreated. All patients attained complete remission without developing bone marrow hypoplasia. Bone marrow suspension cultures were studied in 15 of the 24 patients. Fourteen of these patients had morphological maturation in response to the retinoic acid (1 μmol/L). Chloroacetate esterase and α-naphthyl acetate esterase staining as well as electronmicroscopic examination confirmed that retinoic acid-induced cells differentiated to granulocytes with increased functional maturation (as measured by nitroblue tetrazolium reduction, NBT). The single nonresponder to retinoic acid in vitro was

resistant to treatment with retinoic acid but attained complete remission after addition of low-dose cytosine arabinoside (ara-C). During the course of therapy, none of the patients showed any abnormalities in the coagulation parameters we measured, suggesting an absence of any subclinical disseminated intravascular coagulation. The only side effects consisted of mild dryness of the lips and skin, with occasional headaches and digestive symptoms. Eight patients have relapsed after 2 to 5 months of complete remission. The others remain in complete remission at 1+ to 11+ months and are still being followed up. We conclude that all-*trans* retinoic acid is an effective inducer for attaining complete remission in APL.

© 1988 by Grune & Stratton, Inc.



研究の方向性を決めた論文！

The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor α gene to a novel transcribed locus

Hugues de Thé*, Christine Chomienne†, Michel Lanotte‡, Laurent Degos§ & Anne Dejean*

*Unité de Recombinaison et Expression Génétique, INSERM U.163, CNRS URA 271, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cédex 15, France

†Service de médecine nucléaire and INSERM U.204, ‡INSERM U.301,

§Service clinique des maladies du sang and INSERM U.93, Hôpital Saint-Louis, 2 Place du Docteur Alfred Fournier, 75010 Paris, France

RETINOIC acid is a vitamin A derivative with striking effects on development and cell differentiation¹⁻³. Several nuclear retinoic acid receptors (RARs), acting as ligand-inducible transcription factors, have been characterized⁴⁻⁸ and indirect evidence suggests that they have distinct roles⁹⁻¹¹. One of the most intriguing properties of retinoic acid is its ability to induce *in vivo* differentiation of acute promyelocytic leukaemia (APL) cells into mature granulocytes, leading to morphological complete remissions¹²⁻¹³. Because the *RAR α* gene maps to chromosome 17q21 (ref. 14), close to the t(15;17) (q21-q11-22) translocation specifically associated with APL¹⁵, we analysed *RAR α* gene structure and

NATURE · VOL 347 · 11 OCTOBER 1990



Cell, Vol. 66, 663-674, August 23, 1991, Copyright © 1991 by Cell Press

Chromosomal Translocation t(15;17) in Human Acute Promyelocytic Leukemia Fuses *RAR α* with a Novel Putative Transcription Factor, PML

A. Kakizuka,* W. H. Miller, Jr.,†
K. Umesono,*‡ R. P. Warrell, Jr.,§
S. R. Frankel,§ V. V. S. Murty,||
E. Dmitrovsky,† and R. M. Evans*‡

*The Salk Institute for Biological Studies

†Howard Hughes Medical Institute
La Jolla, California 92037

‡Laboratory of Molecular Medicine

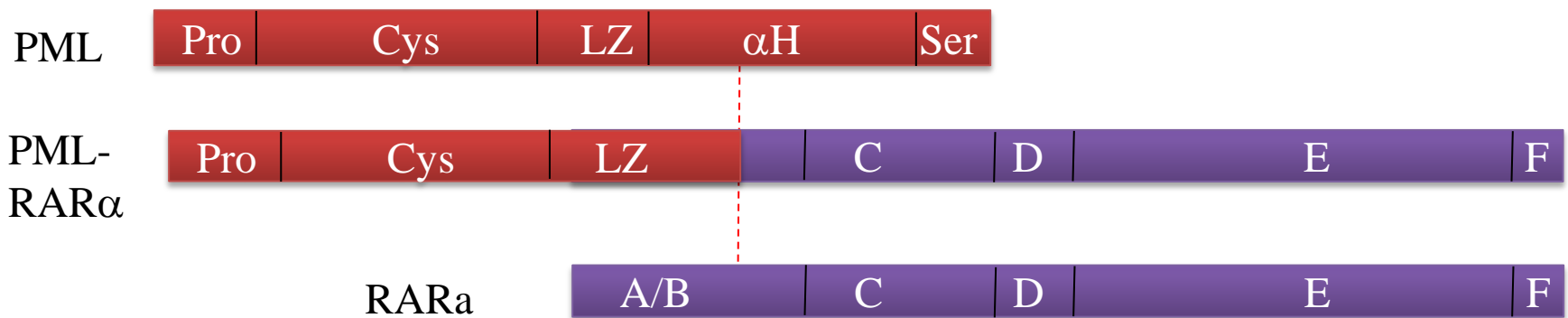
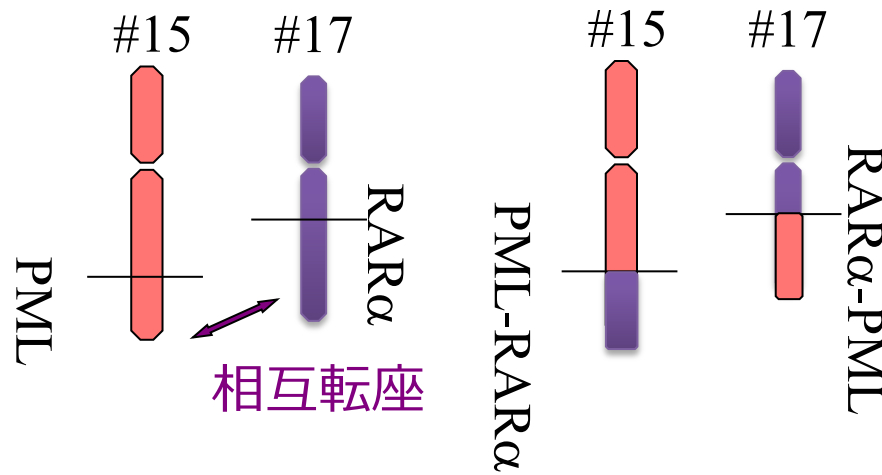
§Leukemia and Developmental
Chemotherapy Services

||Laboratory of Cancer Genetics

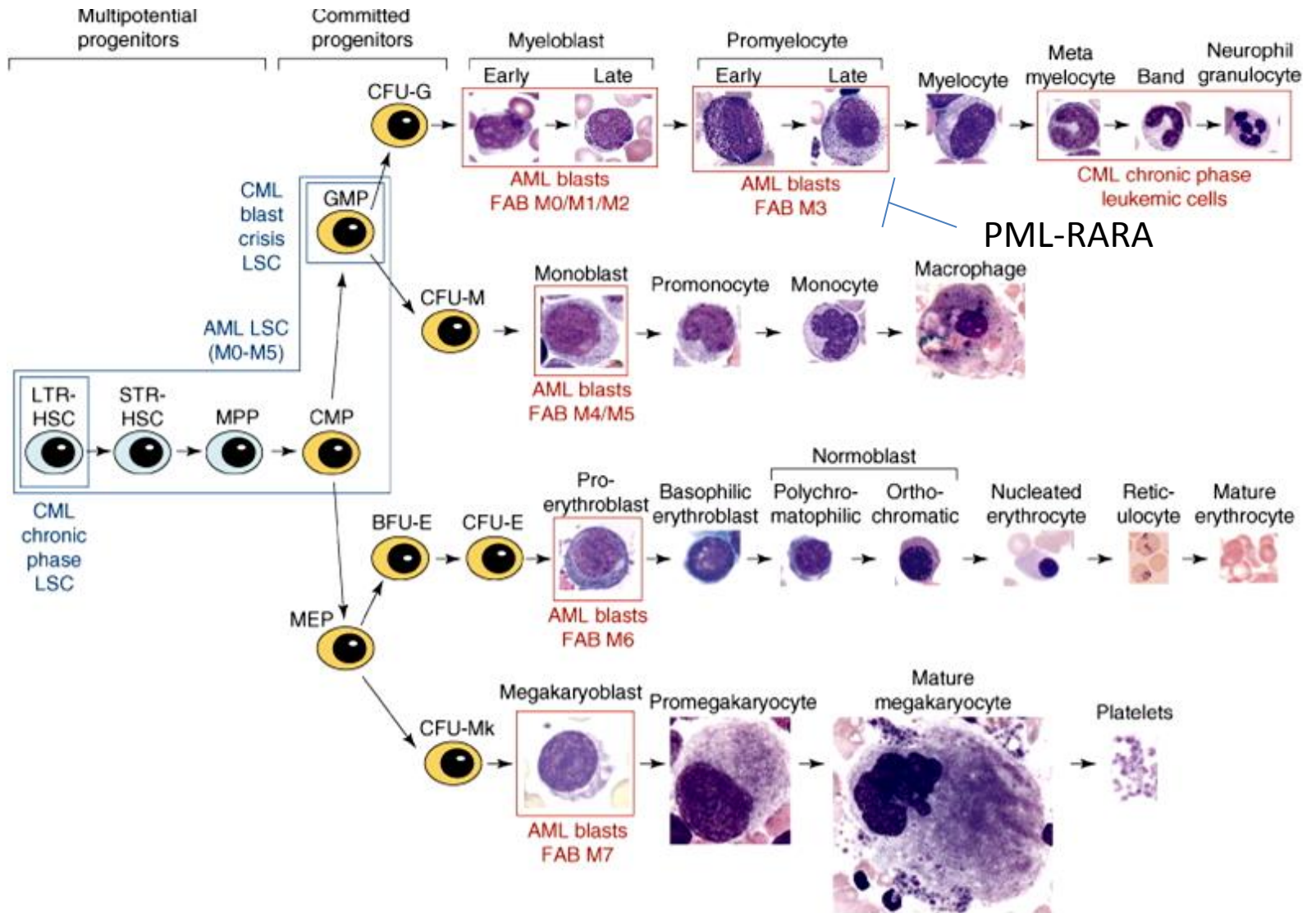
Memorial-Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York 10021



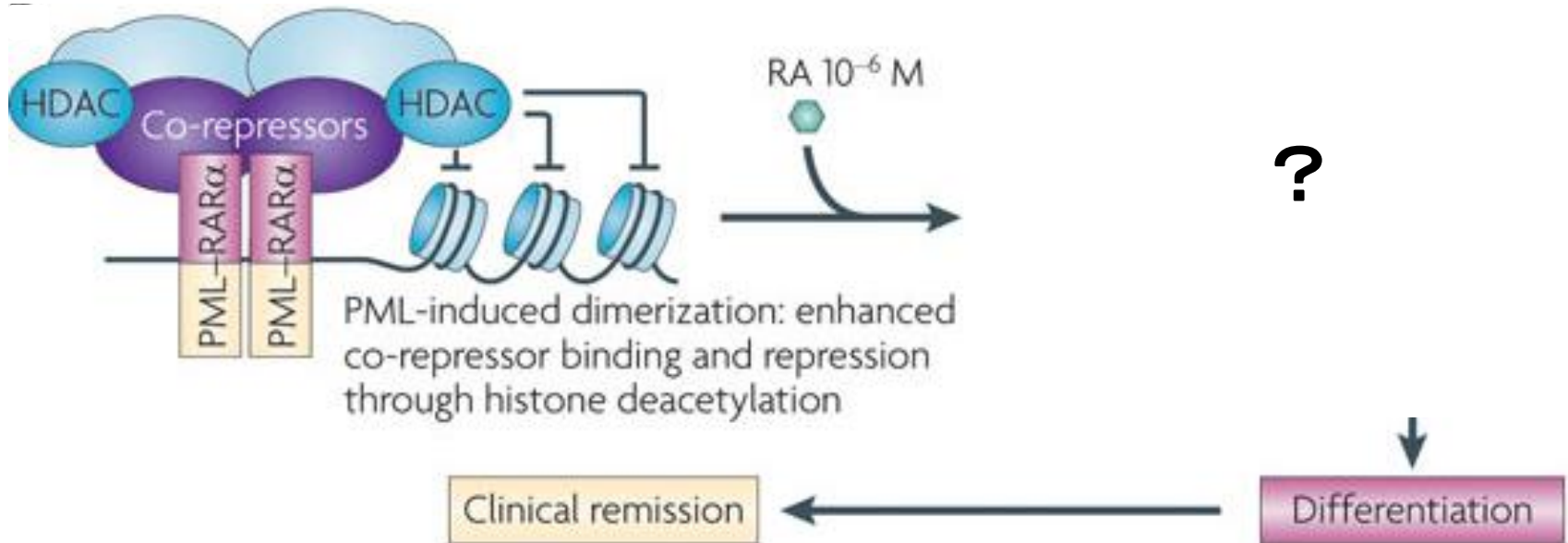
APLに特徴的な転座： t(15;17) / PML-RAR α



転写因子異常が分化抑制を起こす



PML-RAR α はATRA依存的転写を抑制し 治療濃度のATRAはこれを解除する



Accelerated Degradation of PML-Retinoic Acid Receptor α (PML-RARA) Oncoprotein by All-*trans*-Retinoic Acid in Acute Promyelocytic Leukemia: Possible Role of the Proteasome Pathway¹

Hitoshi Yoshida, Kunio Kitamura, Keiji Tanaka, Satoshi Omura, Toshiaki Miyazaki, Takahisa Hachiya, Ryuzo Ohno, and Tomoki Naoe²

Department of Medicine, Nagoya University Branch Hospital, 1-1-20 Daiko-Minami, Higashi-ku, Nagoya 461 [H. Y., K. K., T. N.]; Institute for Enzyme Research, The University of Tokushima, Tokushima 770 [K. T.]; The Kitasato Institute, Tokyo 108 [S. O.]; Research and Development Department, Medical and Biological Laboratories Co., Ltd., Ina 396 [T. M., T. H.]; and Department of Medicine III, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu 431-31 [R. O.], Japan

Received 4/5/96; accepted 5/15/96.

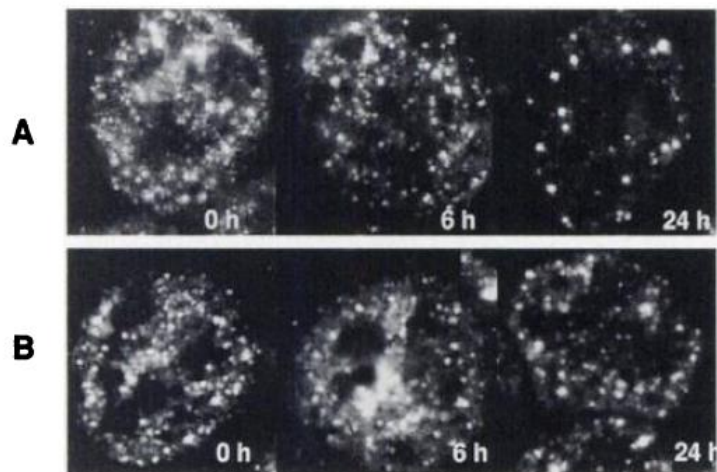


Fig. 2. Immunostaining in NB4 cells treated with ATRA using anti-PML antibody. A, 1 μM ATRA. B, 0.1 μM ATRA. Immunostaining features in NB4 cells showed the microgranular pattern. Exposure to 1 μM ATRA for 24 h restored the normal immunostaining pattern. Exposure to 0.1 μM ATRA for 24 h increased the granule size and decreased their numbers.

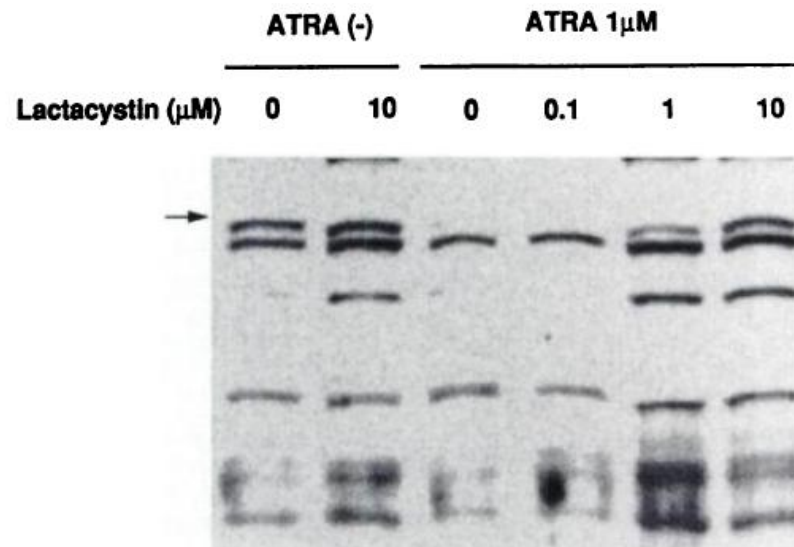
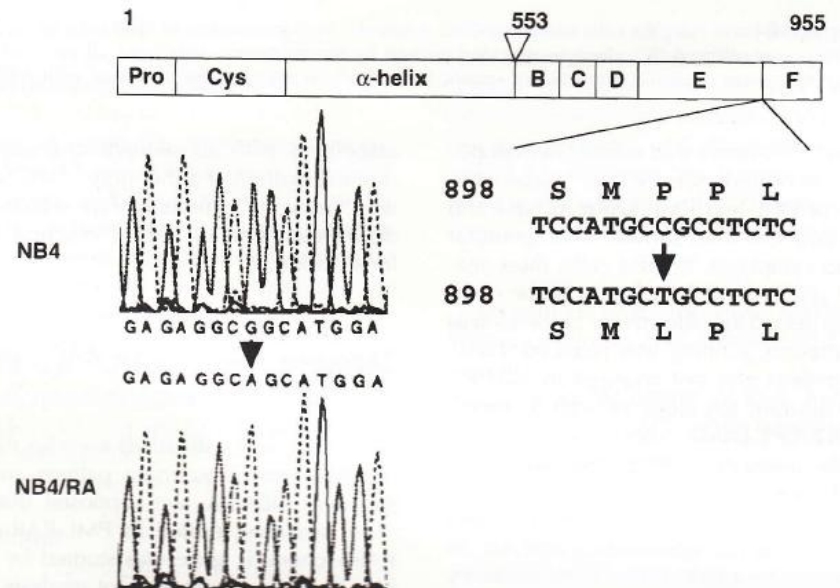
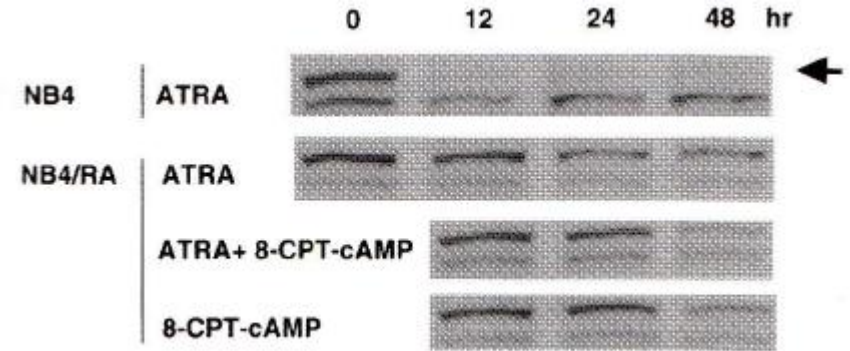
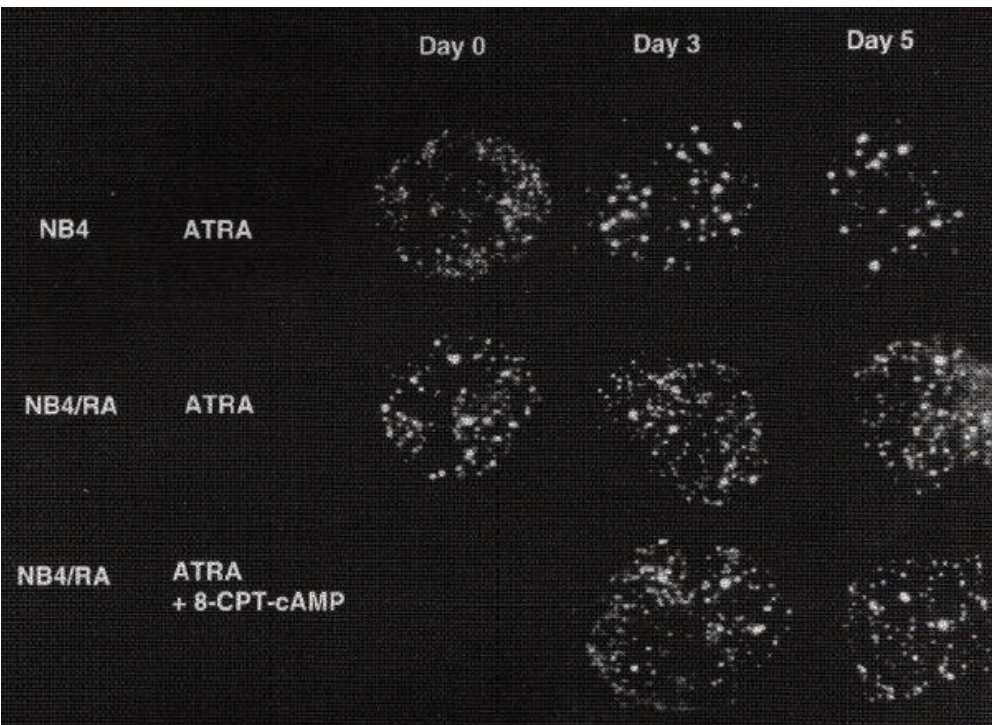


Fig. 4. Effect of lactacystin on PML-RARA in NB4 cells incubated with ATRA. Lactacystin (10 μM) almost completely inhibited the decrease of PML-RARA (arrow) by ATRA.

レチノイン酸耐性APL細胞株におけるPML-RAR α のAF-2ドメイン点変異



PML-RARA遺伝子変異によるレチノイン酸耐性

PML

B

C

D

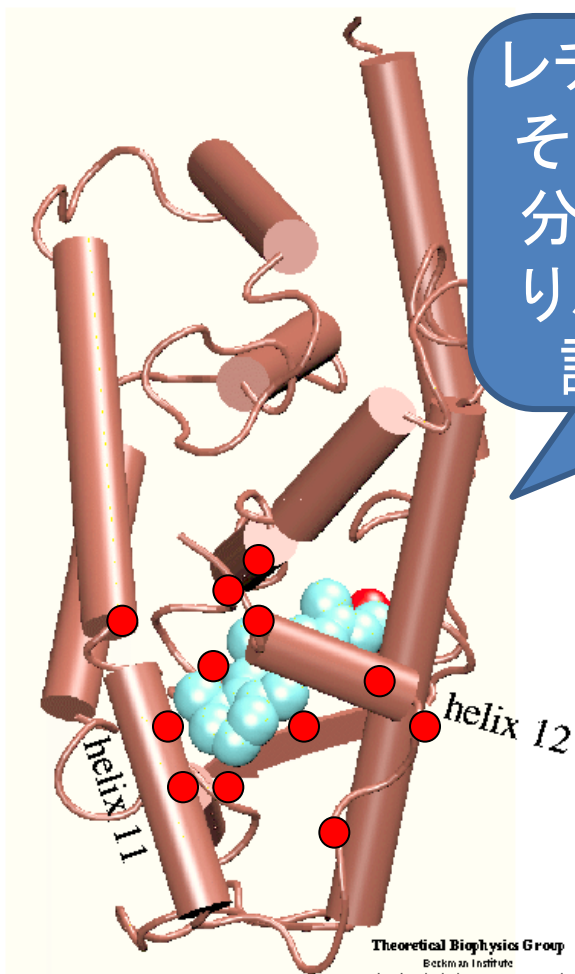
E

F

レチノイン酸療法は、
その本質としては、
分子標的療法であり、
結果として分化
誘導を起こす！

R272Q
R276W
F286del
L290V
M297L

A391stop
R394W
L398P
P407L
M413T
Q411stop
D421stop

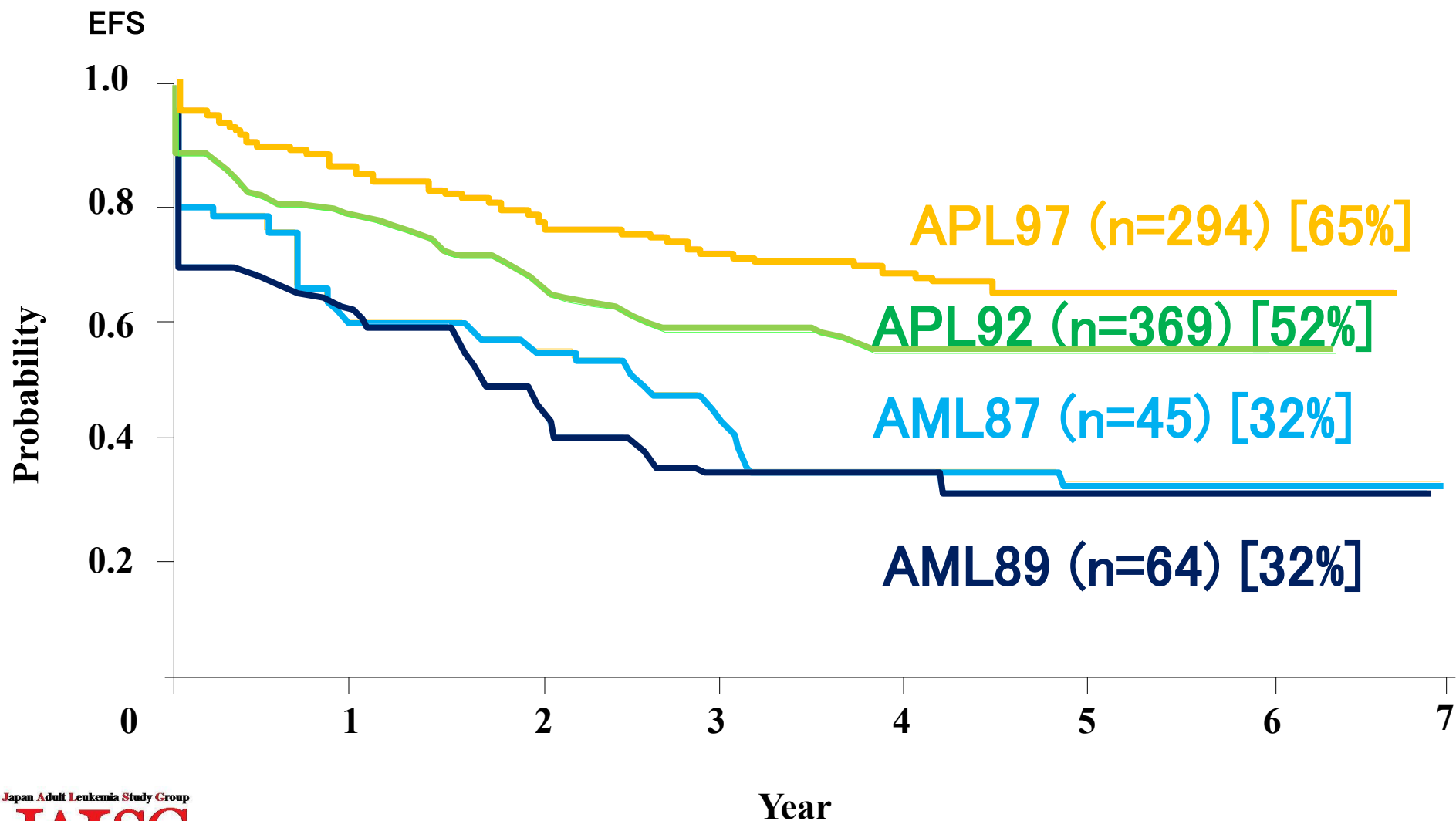


- ・ATRA治療後1st relapseで30%、2nd relapseで60%に変異が認められる
- ・変異部位は二カ所（H5,-S1-S2周辺と、H11-H12周辺）

APL研究を通じて



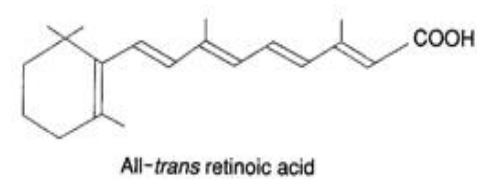
ATRA併用はAPLの予後を改善 (JALSG試験)



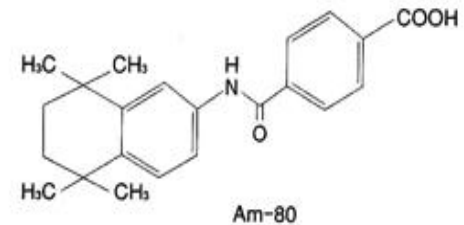
タミバロテン (AM80)

- 東大・首藤らにより開発
- ATRAより強力な分化誘導能
- $RAR\gamma$, CRABP-IIとの低い結合
- 優れたPK (C_{max} , AUC)
- 1995/03～1996/04 厚生省がん研究助成金『成人難治性白血病』班治療研究
- 1999/08～2001/10 臨床試験 Phase II
- 2005/04 再発・難治性APLの治療薬として承認
- 2005/06 発売

ATRA



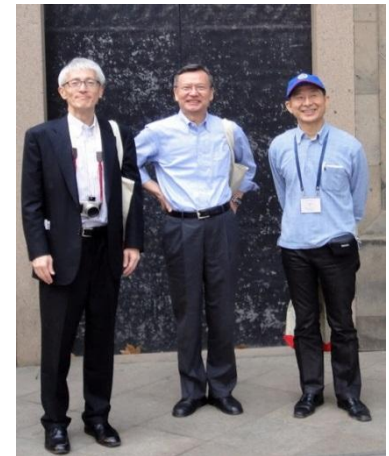
Am80



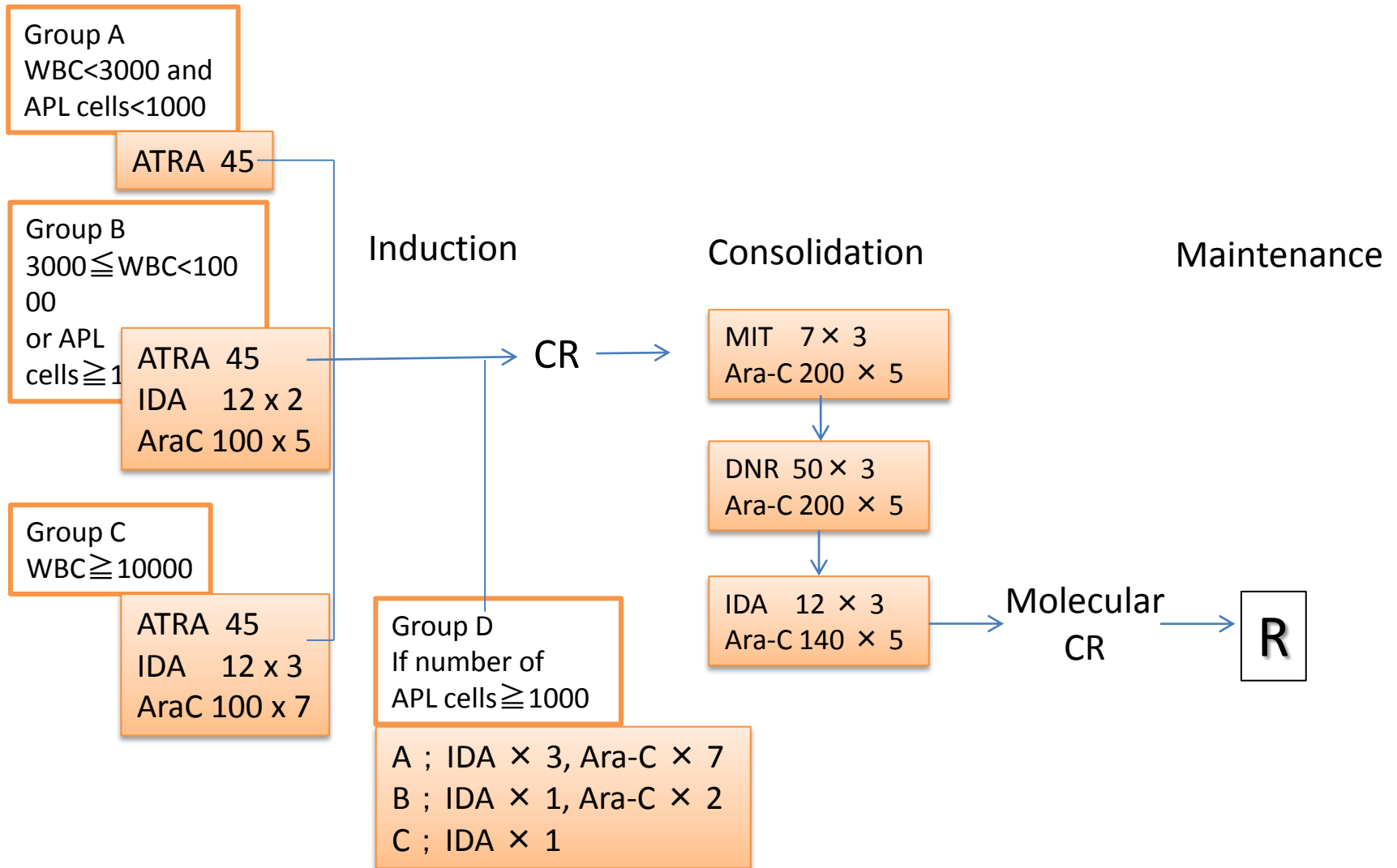
4- [(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl) carbamoyl] benzoic acid

$C_{22}H_{25}NO_3=351.44$

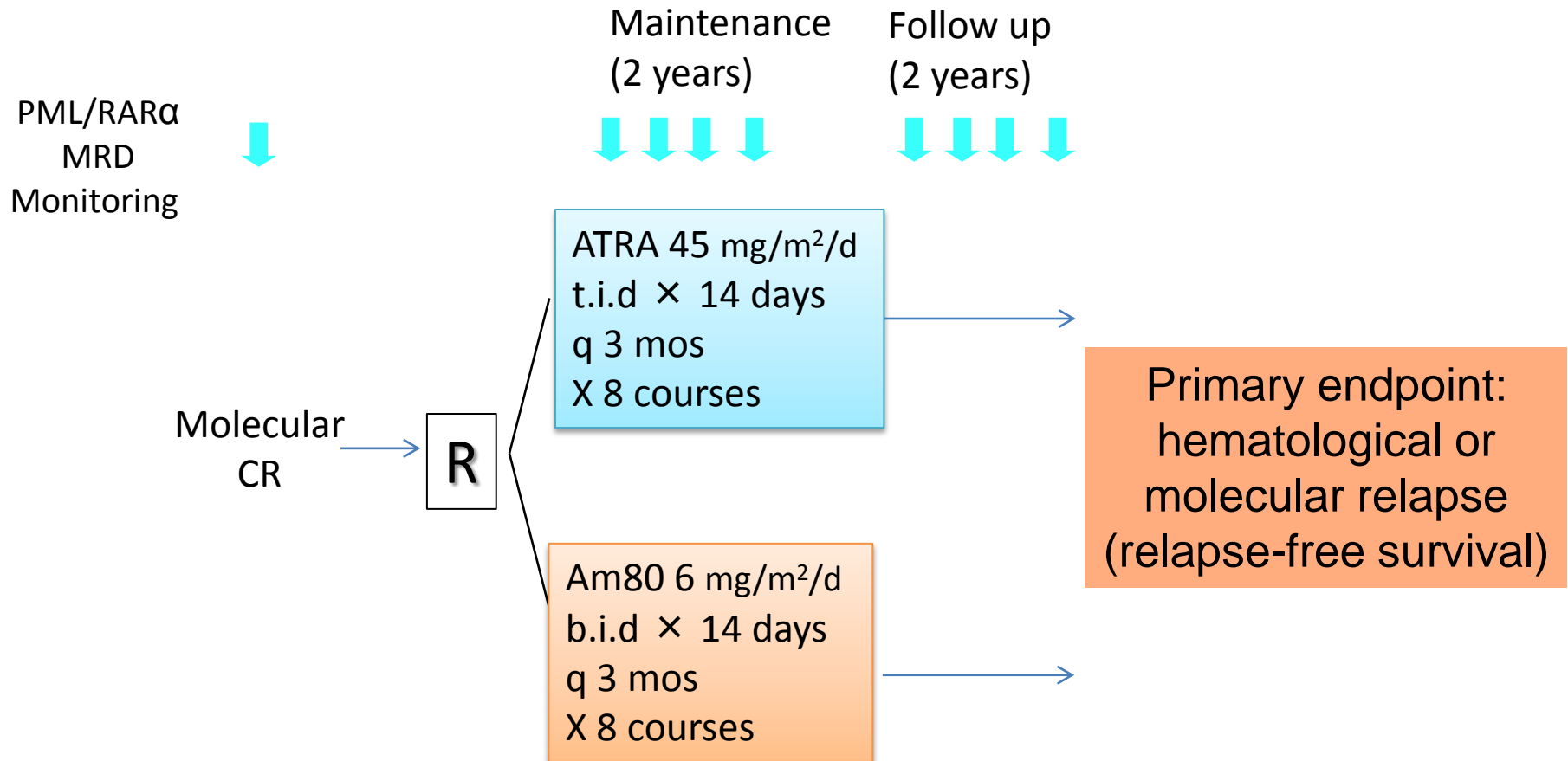
A Phase III study comparing ATRA and New Synthetic Retinoid Tamibarotene (Am80) in maintenance therapy for Newly diagnosed APL: Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL204 study



JALSG APL204 Study

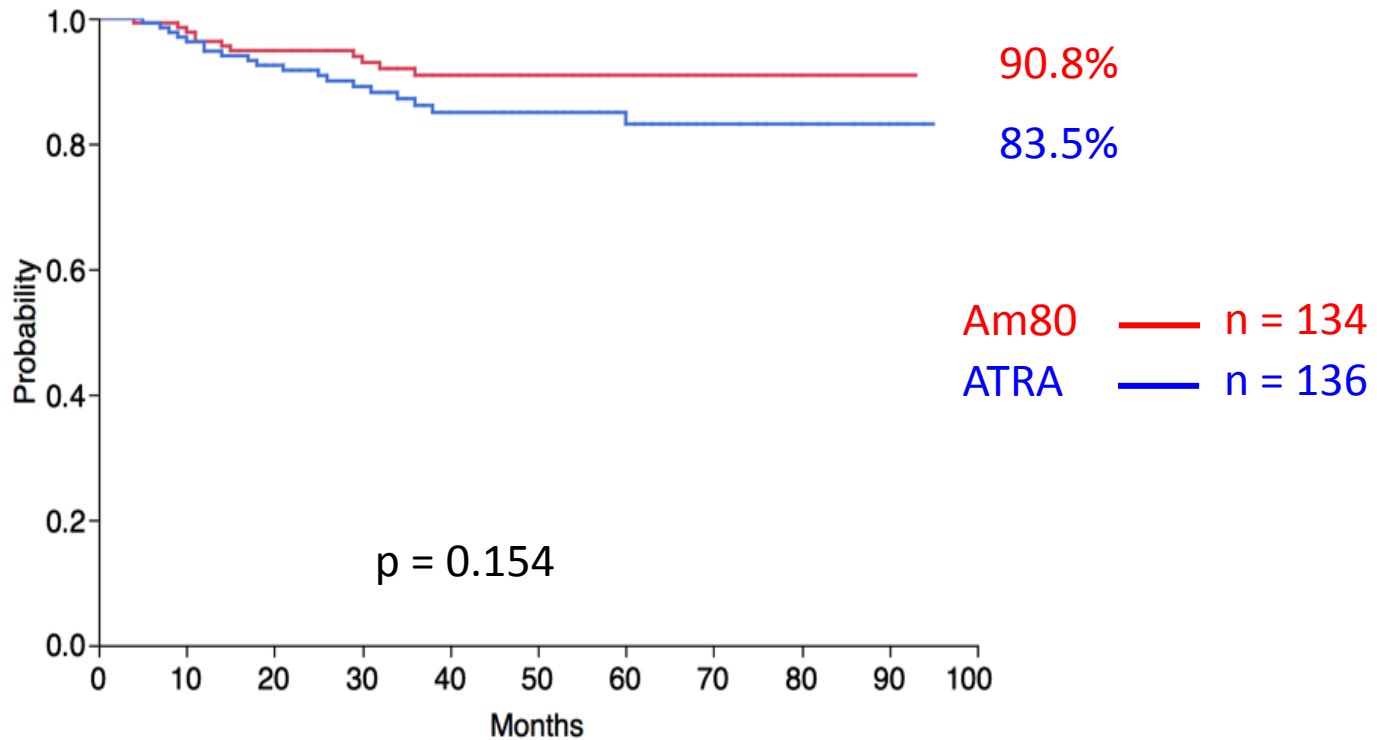


JALSG APL204 Study



Results of JALSG APL204 Study

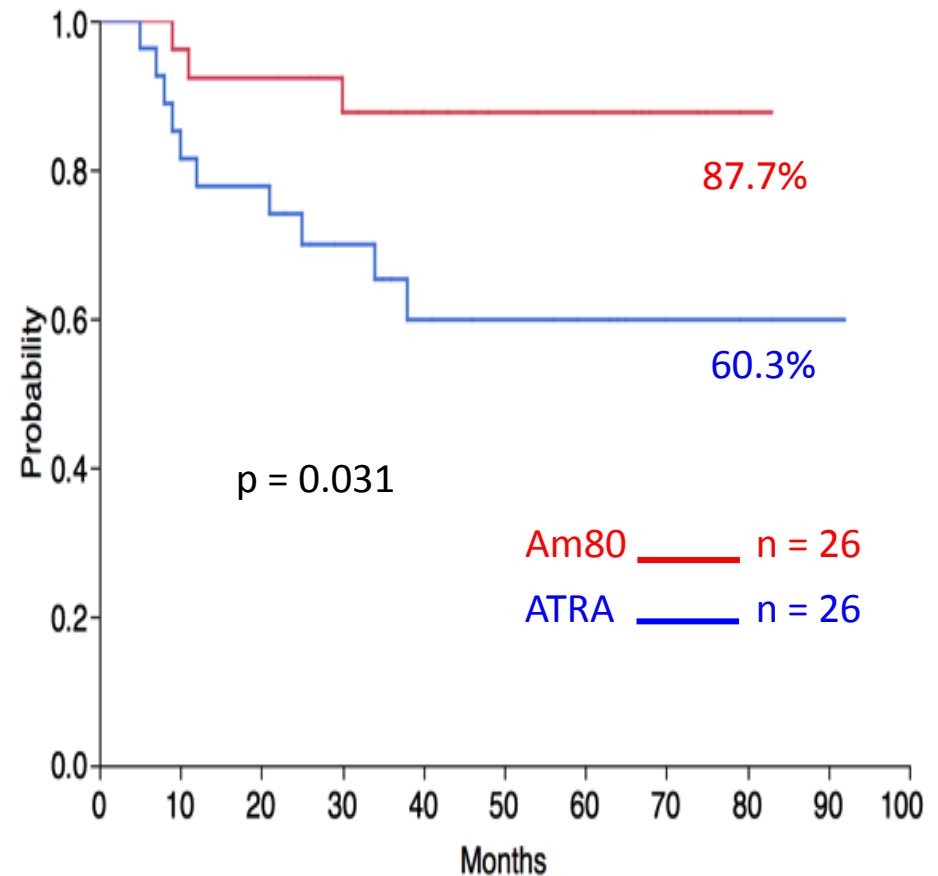
5-year RFS between Maintenance Groups



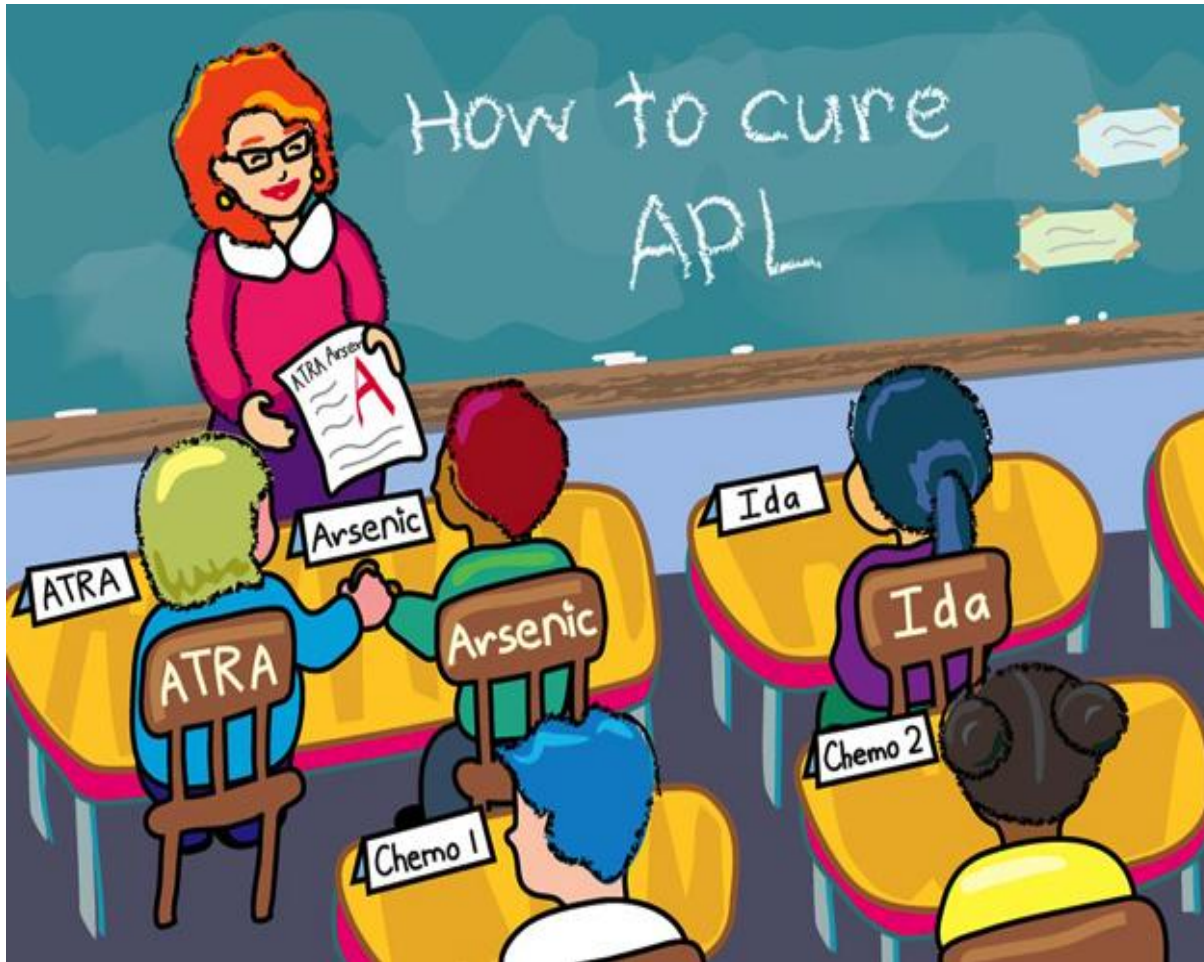
Results of JALSG APL204 Study

5-year RFS in $WBC \geq 10,000/\mu l$ (Group C)
according to Maintenance Groups

	ATRA	Am80	P
Age	38	38	0.838
Sex			
M	18	19	0.611
F	9	7	
WBC	26600	18400	0.103
Hb	10.1	9.6	0.749
PLT	2.3	3.0	0.525
DIC score			
≤ 2	0	0	0.977
3	1	1	
≥ 4	24	23	



ATRA plus arsenic gets another “A” in APL treatment



a newcomer “A”m80



Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)

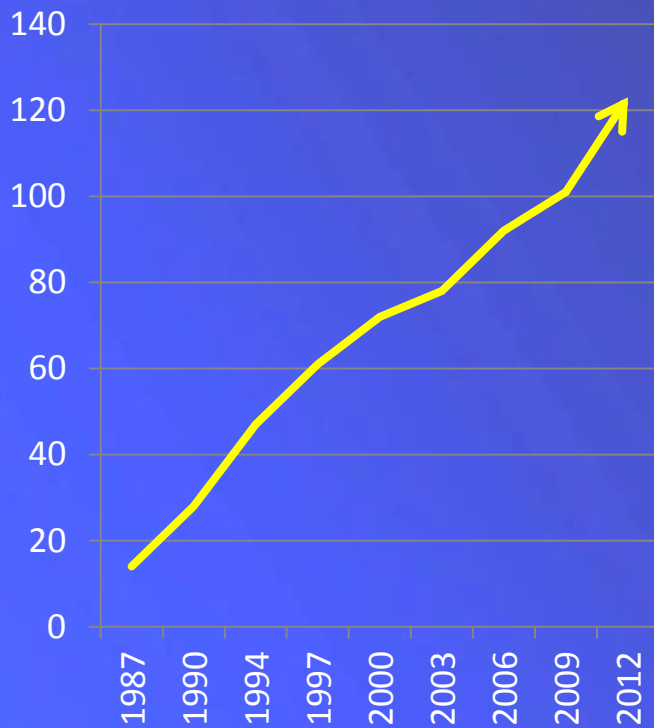
- 目的：
 - 多施設共同による医師主導臨床試験を行い、白血病の治癒率向上と治療の質の向上を目指す
 - 日本から世界にエビデンスを発信する
- 1987年創立（全国14施設でスタート）
- 現在123拠点、213施設が参加
- 年登録数：700-800例

JALSG参加施設

- データセンター
- JALSG事務局
- 検体センター

123拠点、213施設が参加

参加拠点



沖縄

現在登録中および登録終了プロトコール



JALSGとは 患者さまへ JALSG臨床研究 これまでの治療成績 Library リンク 会員専用

より良い白血病治療のために

JALSG臨床研究

現在行われている臨床研究と症例登録状況 (2013.2.28)

新規登録終了2012.6.30

臨床研究	目標症例数	登録数
急性骨髄性白血病AML209-GS	1500	1130
CBF-AML209-KIT	200	126
AML209-FLT3-SCT	60	26
急性前骨髄球性白血病APL212	222	27
APL212G	63	6
研究参加施設に新たに発生する全ての成人ALL症例を対象とした5年生存率に関する前向き臨床観察研究ALL-CS-12	733	106
初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前視的ランダム化比較試験CML212	450	88
イマチニブ治療抵抗性成人慢性骨髄性白血病CML210R (52	14
成人慢性期慢性骨髄性白血病に対する間欠投与法によるイマチニブ減量第I-II相臨床試験 CML-DR1 (2012.10.18新規登録終了)	25	6
参加施設に新たに発生する全AML,全MDS,全CMML症例を対象とした5年生存率に関する観察研究(前向き臨床観察研究) JALSG-CS-11	2670	1713

* 各研究の概要は左リストよりご覧下さい。

人慢性骨髄性白血病CML210R

- 高リスク骨髄異形成症候群MDS206
- 高齢者急性骨髄性白血病GML208
- 再発急性前骨髄球性白血病APL205R
- JALSG AML/MDS - HR生存観察研究CS-07
- 成人慢性期慢性骨髄性白血病に対する間欠投与法によるイマチニブ減量第I-II相臨床試験CML-DR1

新規登録終了した研究の登録数

ALL97	434	Ph-ALL202	502
AML97	809	APL204	353
APL97	304	MDS206	117
CML99	168	CS-07	3329
MM200	45	CML207	253
MDS200	157	Ph+ALL208	69
GML200	384		
AML201	1075		
CML202	493		
APL205R	46		

この数字は解析前の登録数です。変更の可能性があります。

[前へ戻る](#) [ページ上部へ戻る](#)

Copyright 2006 JALSG. All rights reserved.

Miracle poison?

癌灵 I 号结合中医辨证治疗急性 早幼粒细胞白血病32例

哈尔滨医科大学附属第一医院(哈尔滨 150001)

孙鸿德 马 玲 胡晓晨 张亭栋

癌灵 I 号注射液以中药砒石为主要原料，由本院制剂室生产，含生药 1 mg/ml，应用时以癌灵 I 号 5 ml 加 25% 葡萄糖 20ml 静脉推注，每日 2 次；或以癌灵 I 号 10ml 加 10% 葡萄糖 500ml 静脉滴注，每日 1

进行下一疗程。同时

则益气养血，以参芪四

阴，清热除烦，以人参

，则清热解毒，以羚



blood

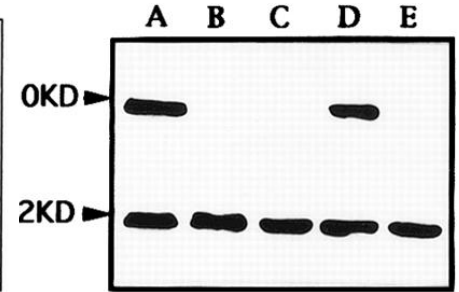
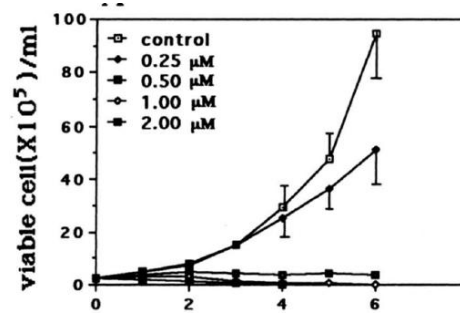
1996 88: 1052-1061

In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As_2O_3 induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins

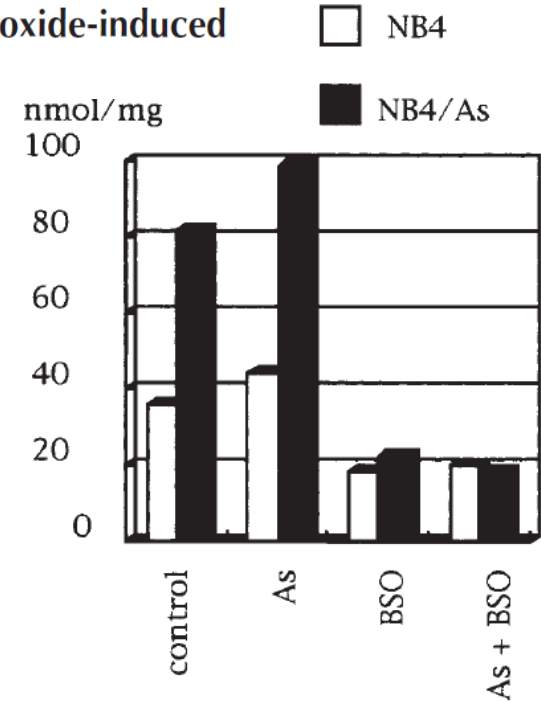
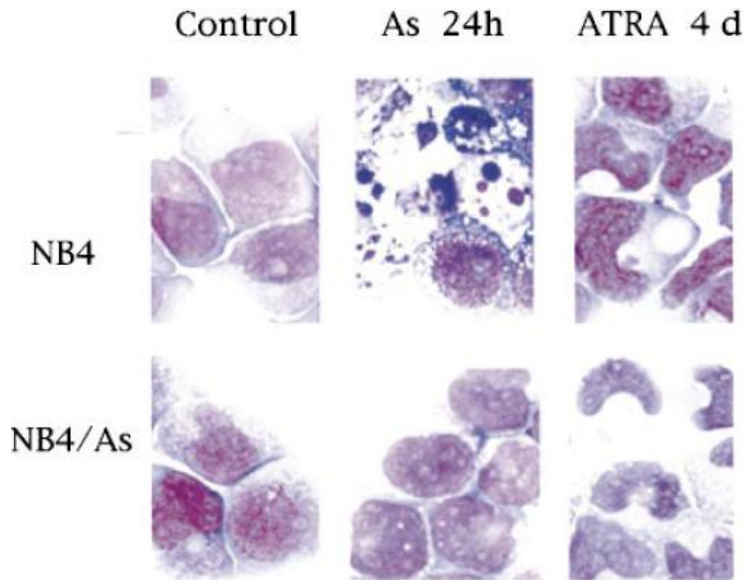
blood

1997 89: 3345-3353

Use of Arsenic Trioxide (As_2O_3) in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia (APL): I. As_2O_3 Exerts Dose-Dependent Dual Effects on APL Cells



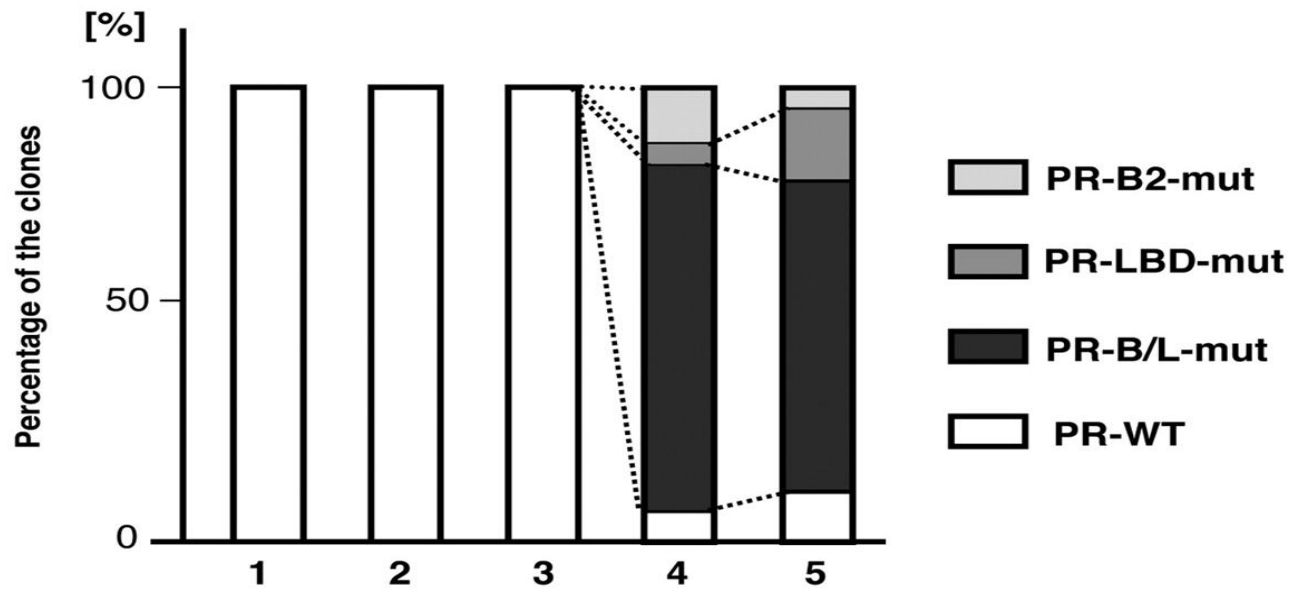
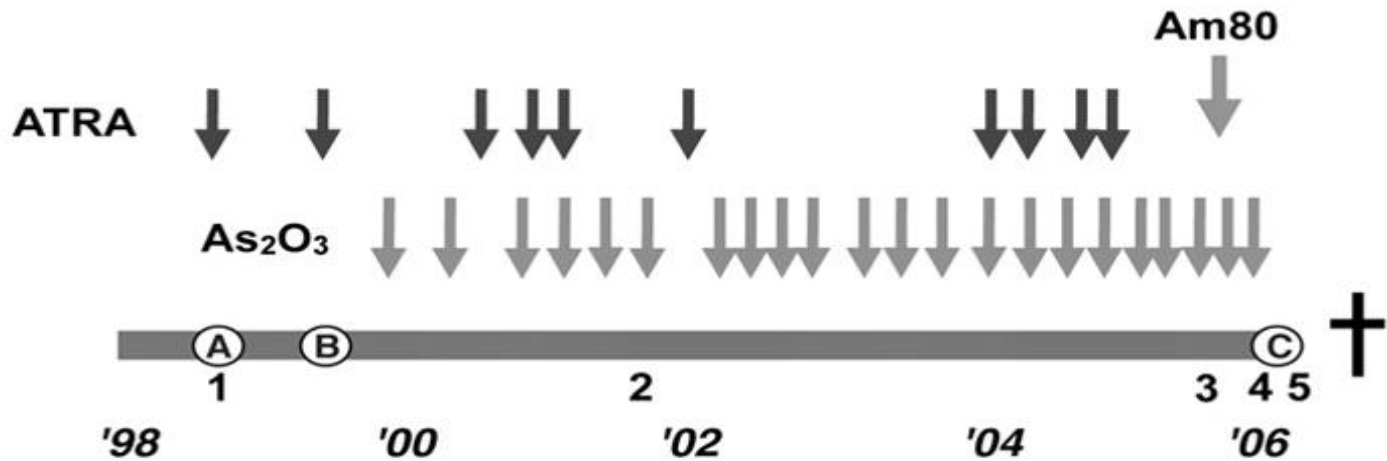
Involvement of CD95-independent caspase 8 activation in arsenic trioxide-induced apoptosis



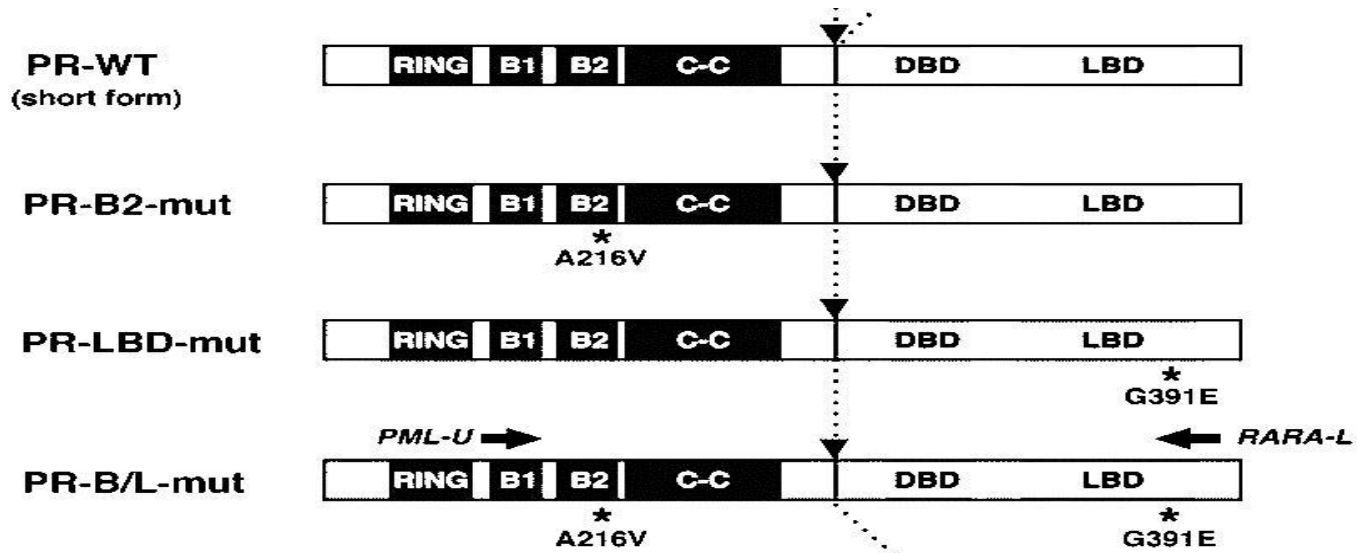
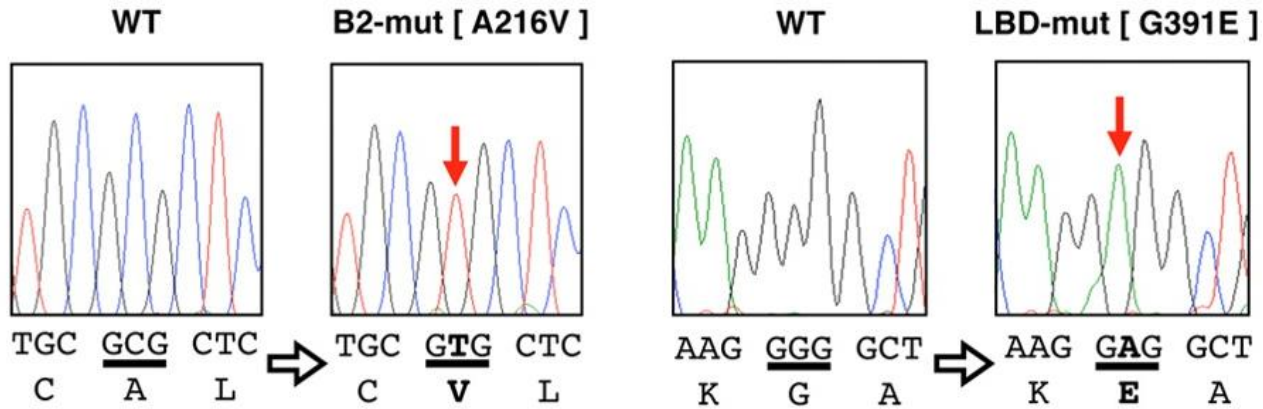
亞比酸耐性APL症例(名大病院2000-2008年)

No.	Age/Sex	Diagnosis	Prior treatment	Disease status	Resistance
1	61/M	M3v	A+CT	Rel1	- → +
2	35/M	M3	A+CT	Rel1	-
3	30/M	M3	A+CT	Rel2	-
4	41/M	M3	A+CT	Rel1	-
5	62/M	M3	A+CT, HD-Ara-C	Rel3	-
6	42/F	M3	A+CT, aPBSCT	Rel2	+
7	46/F	M3	A+CT	2nd CR	-
8	54/F	M3	A+CT	Rel2	-
9	19/M	M3	A+CT	Rel1	-
10	42/M	M3	A+CT, UR-BMT	Rel3	-
11	61/M	M3v	A+CT	Rel1	-
12	48/M	M3	A+CT, HD-Ara-C	Rel2	-
13	39/M	M3v	A+CT, UR-BMT	Rel3	-
14	20/M	M3	A+CT	Rel1	-
15	36/M	M3	A+CT	Rel1	-

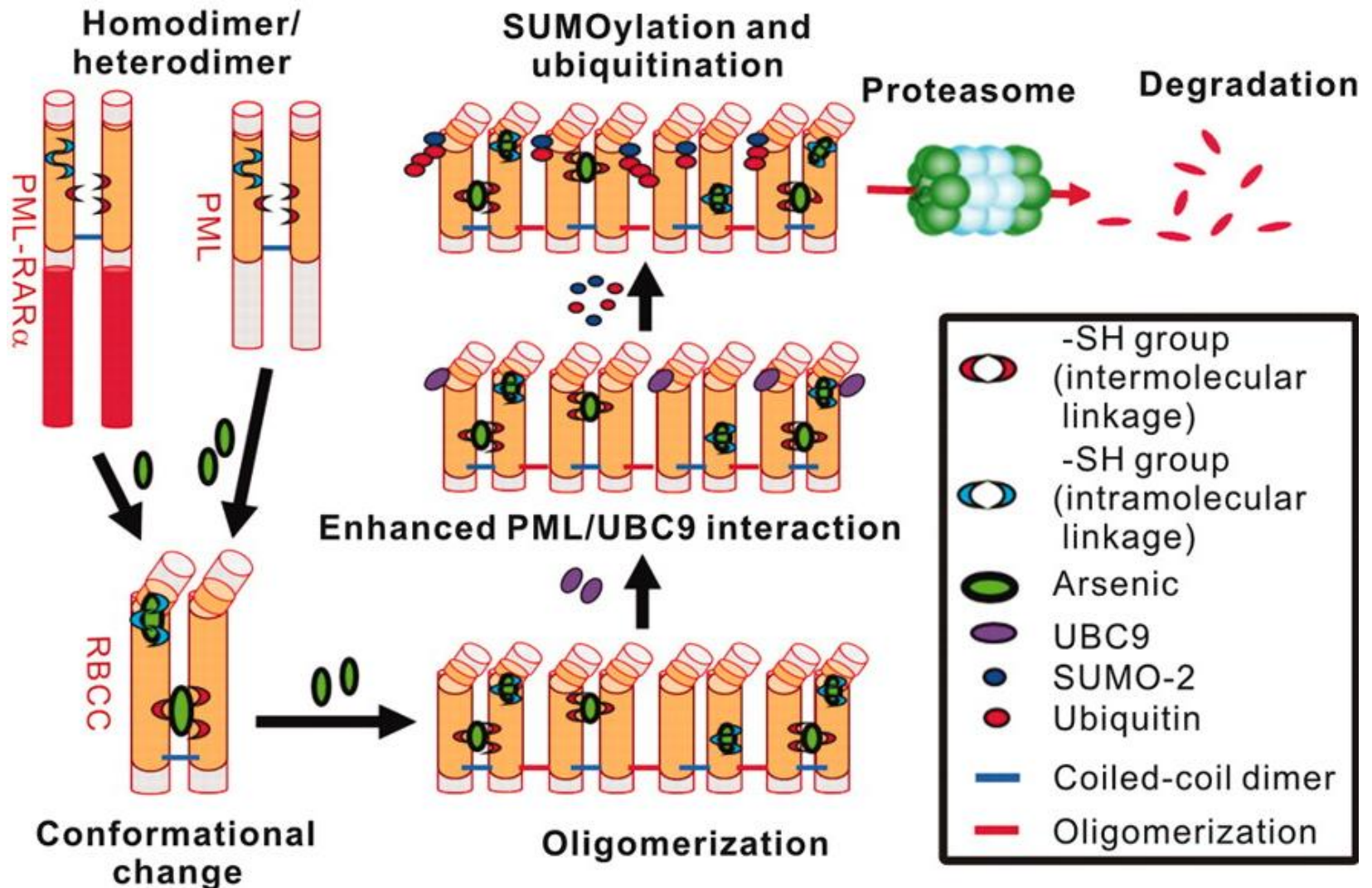
亜ヒ酸耐性症例 # 1



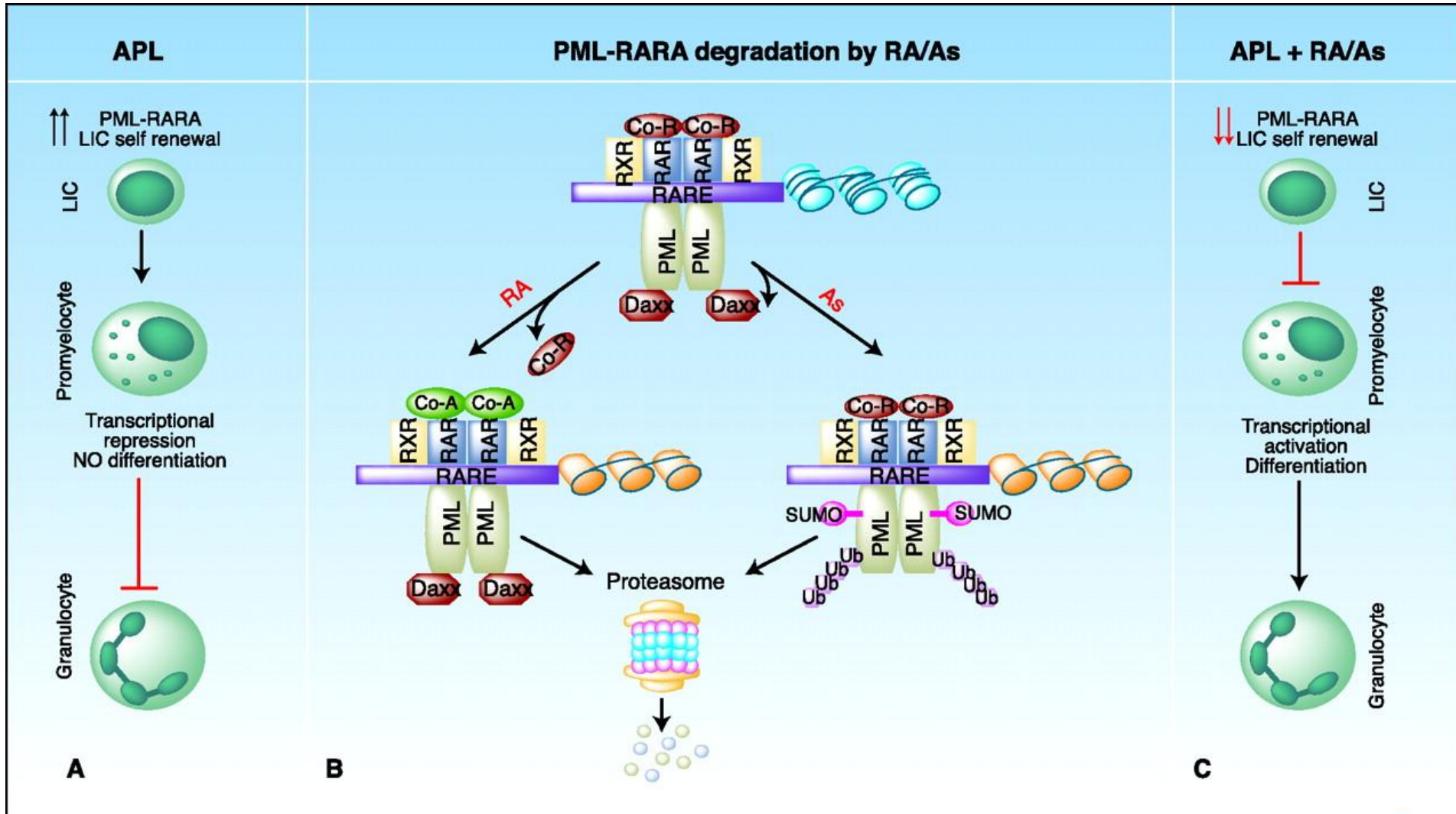
PML部分のB2とRAR部分のLBDドメインに変異(#1)




亜ヒ酸はPMLを直接標的とする



ATRA・ATOはPML-RAR α に対する標的治療




“APLは治癒”できる時代へ





Hematology/Oncology Clinics of North America

Volume 25, Issue 6, December 2011, Pages 1215–1233

Acute Leukemia



Curing All Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: Are We There Yet?

Muhamed Baljevic, MD^a, Jae H. Park, MD^b, Eytan Stein, MD^c, Dan Douer, MD^{c, d}, Jessica K. Altman, MD^e, Martin S. Tallman, MD^{b, c}  

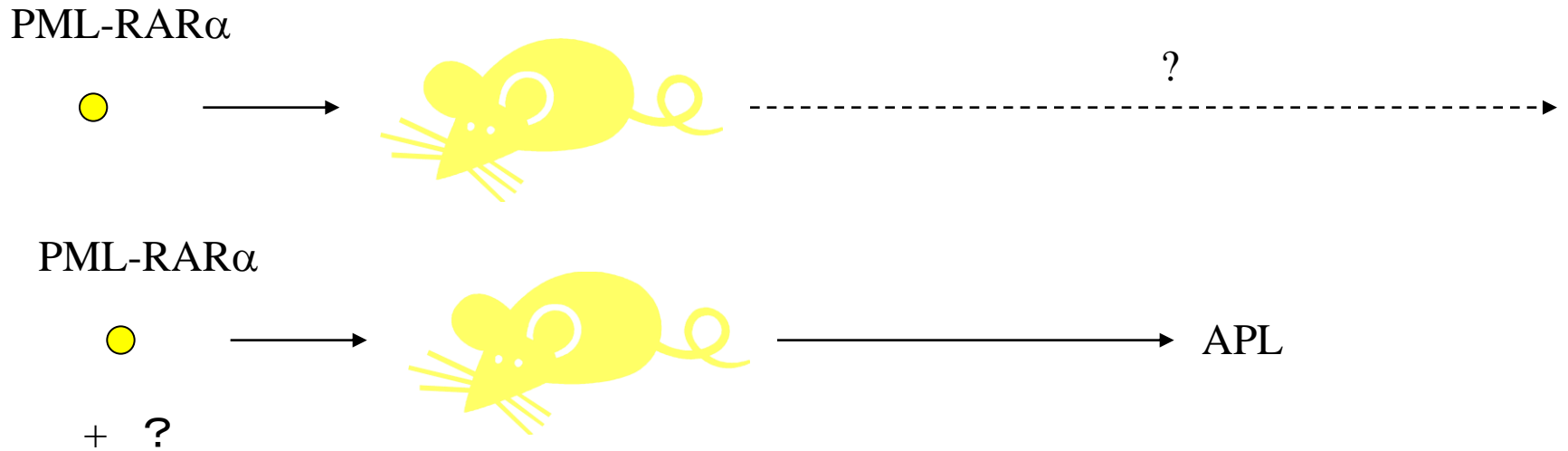
VOLUME 29 · NUMBER 20 · JULY 10 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY EDITORIALS

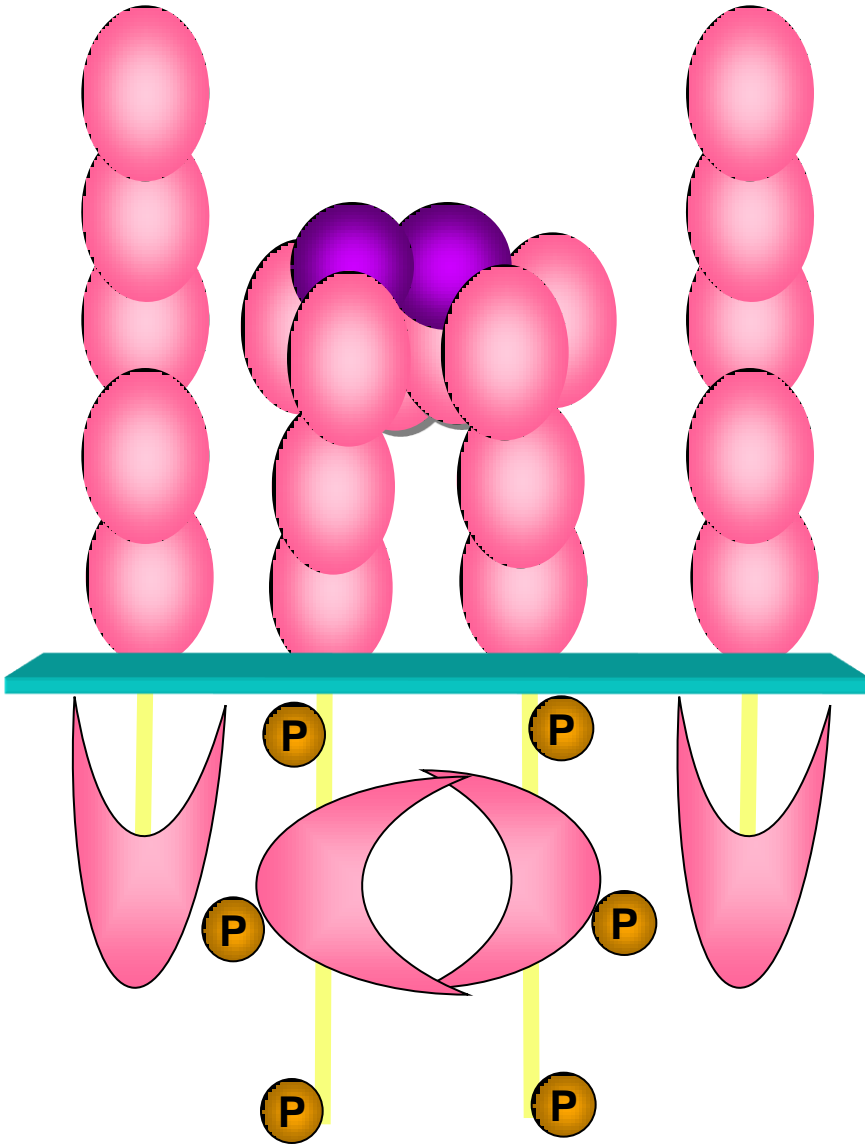
Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: Arsenic Moves Front and Center

Elihu H. Estey, *University of Washington Medical Center; Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA*

APLにおける必要・十分条件



FLT3 構造と機能

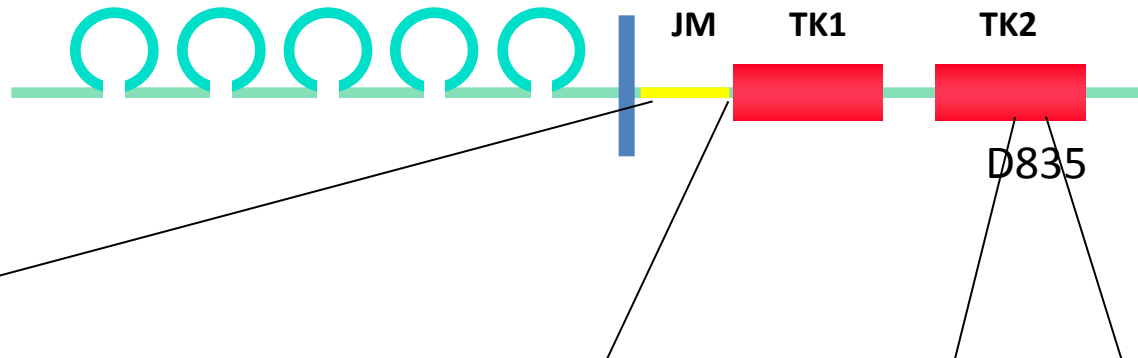


- 受容体型チロシンキナーゼ
- 造血幹細胞・前駆細胞に発現
- FLT3 ligand (FL):おもに骨髄
 - 増殖、分化、生存に関わる
- KOマウスは健康に生まれてくるが、B細胞分化障害と前駆細胞の減少をきたす、

AMLにおけるFLT3変異

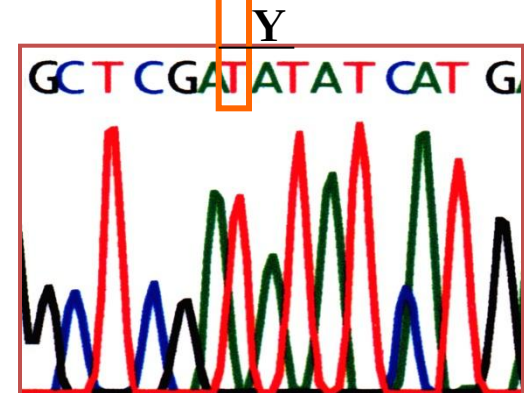
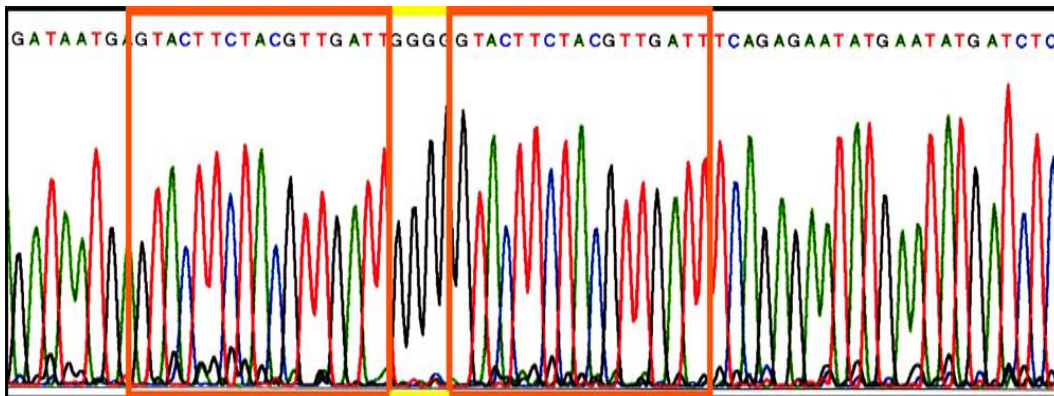
Internal Tandem Duplication (ITD)
(Nakao et al, LEUKEMIA 1996)

Kinase Domain Mutation (KDM)
(Yamamoto et al, BLOOD 2001)

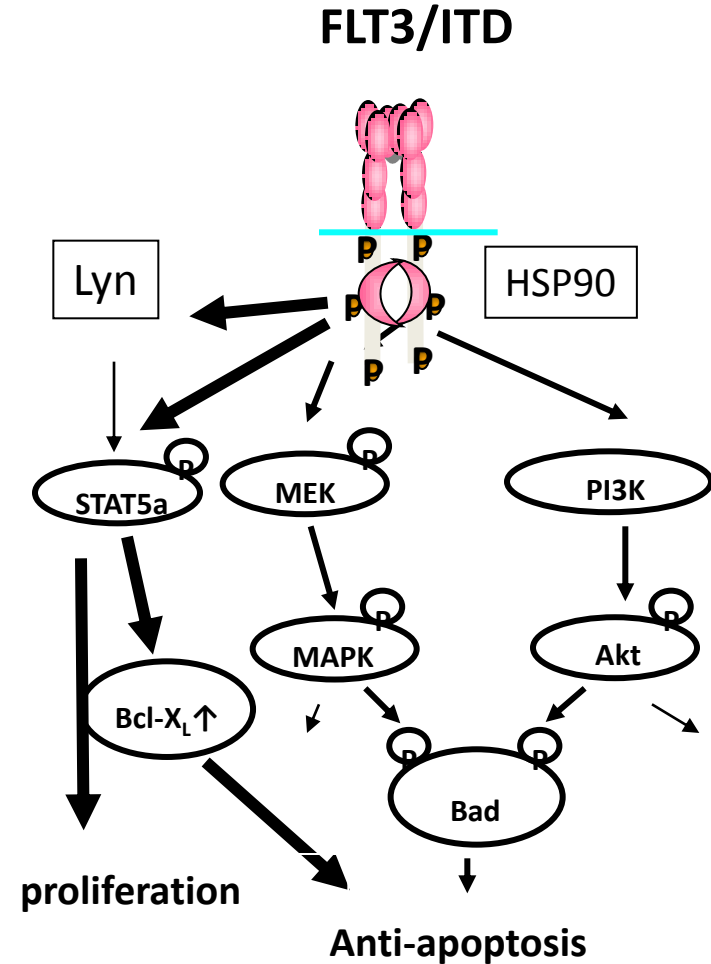
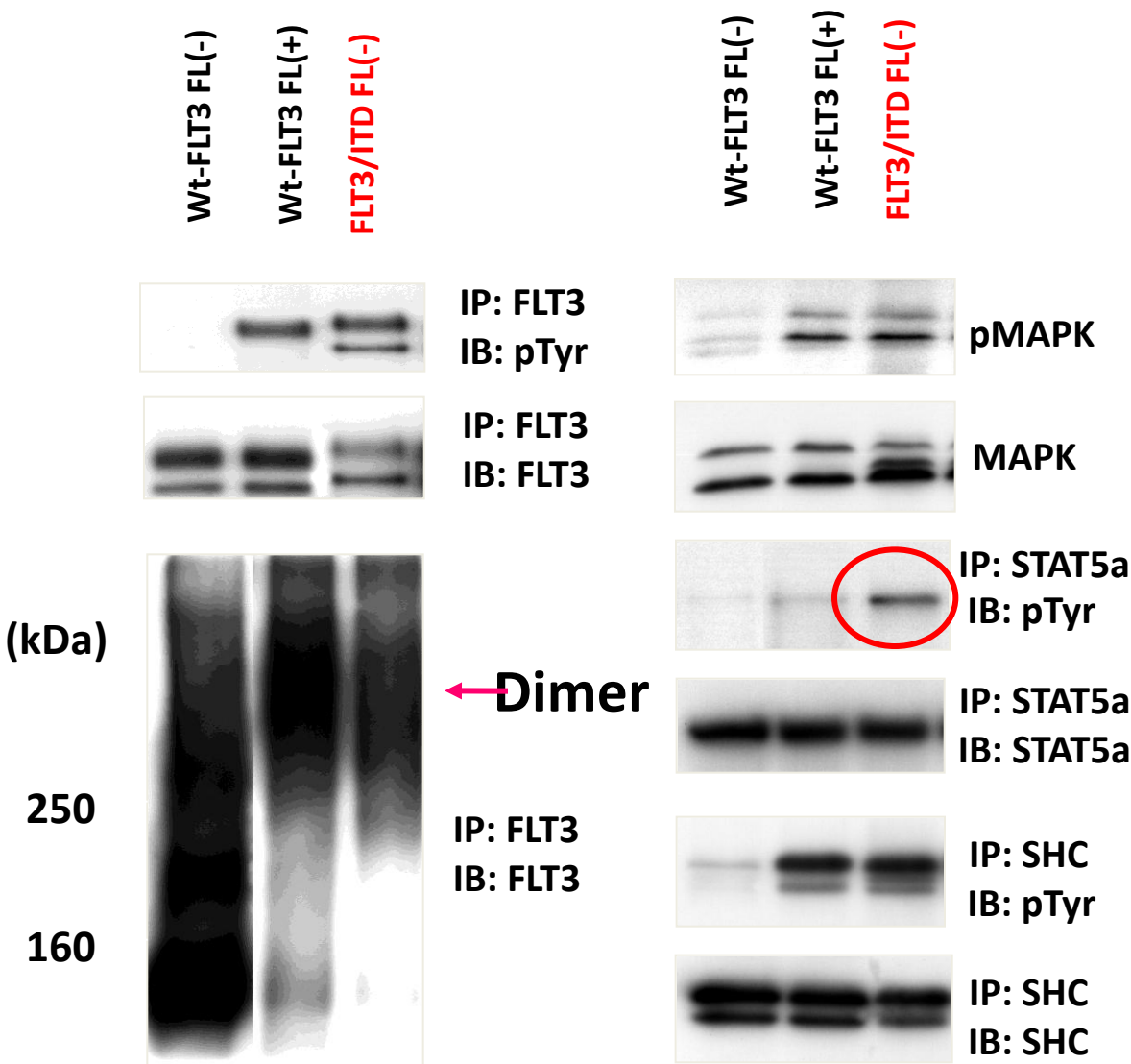


VYGSSDNEYFYVDFREYEYDLKWEFPR

R D I
CGAGATATC



変異FLT3 は恒常的に活性化している



Naoe et al. Cell Mol Life Science 2004
 Minami et al. Blood 2003
 Kiyoi et al. Oncogene 2002
 Hayakawa et al. Oncogene 2000
 Kiyoi et al. Leukemia 1998

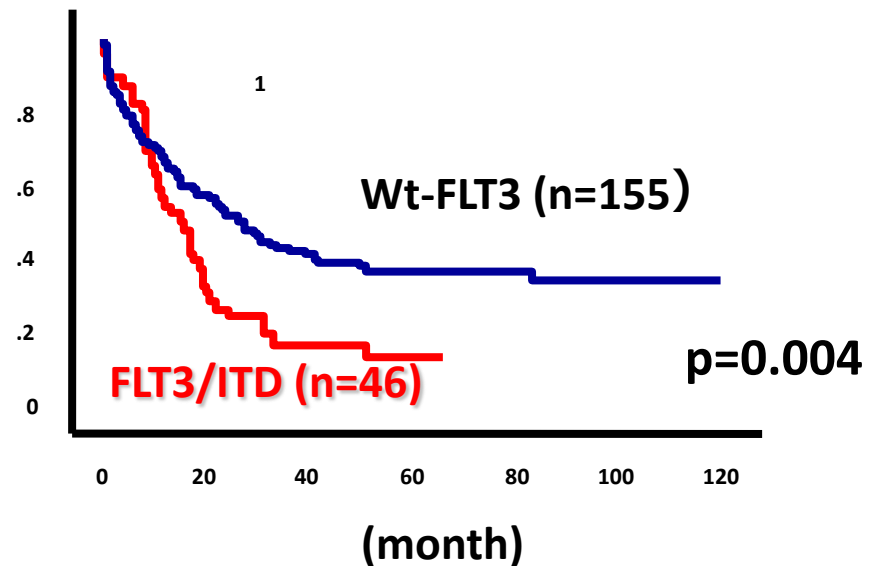
FLT3変異はAMLの予後不良因子である

- Associated with leukocytosis
- Associated with leukemia relapse or progression of MDS
- Independent poor prognostic factor

WBC ($\times 10^9/L$)

Wt-FLT3 (n=155)	19.3
FLT3/ITD (n=46)	52.2

$p < 0.001$

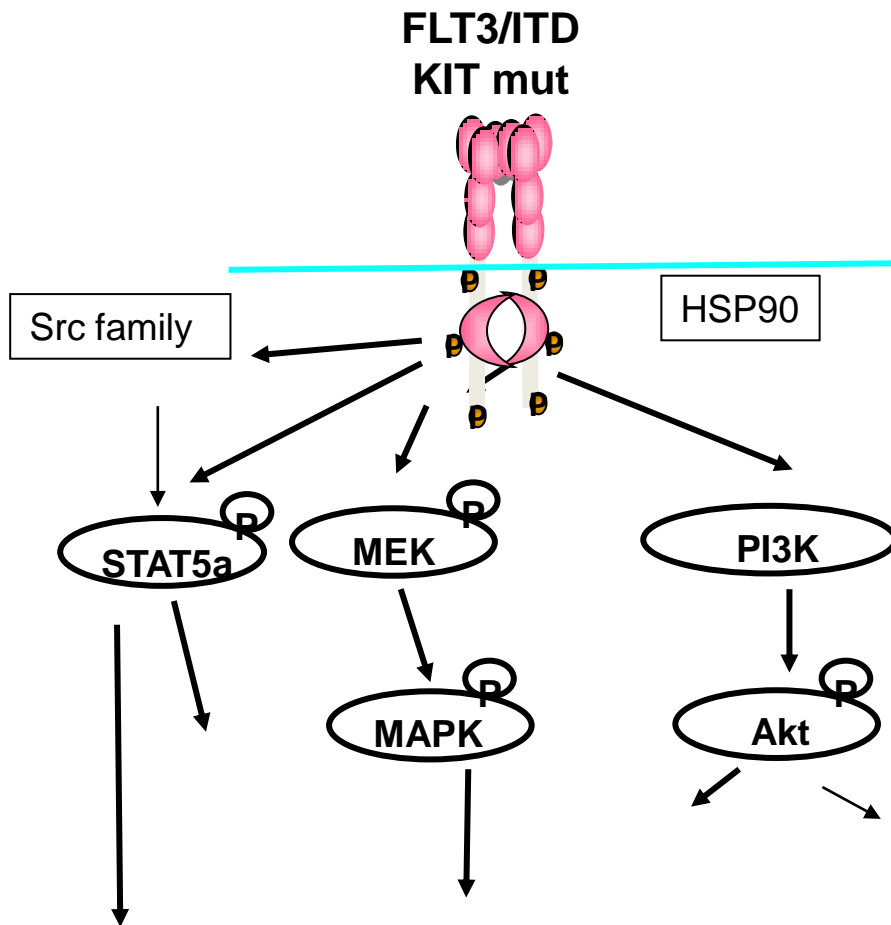


Yanada M et al. Leukemia 2005

Suzuki T et al. Blood 2005

Kiyoi H et al. Blood 1997

新しい阻害剤の開発へ



Selective KIT inhibitor KI-328
Selective FLT3 inhibitor FI-700
A novel multikinase inhibitor KW-2449

A novel STAT inhibitor OPB-31121
A novel STAT inhibitor OPB-51602

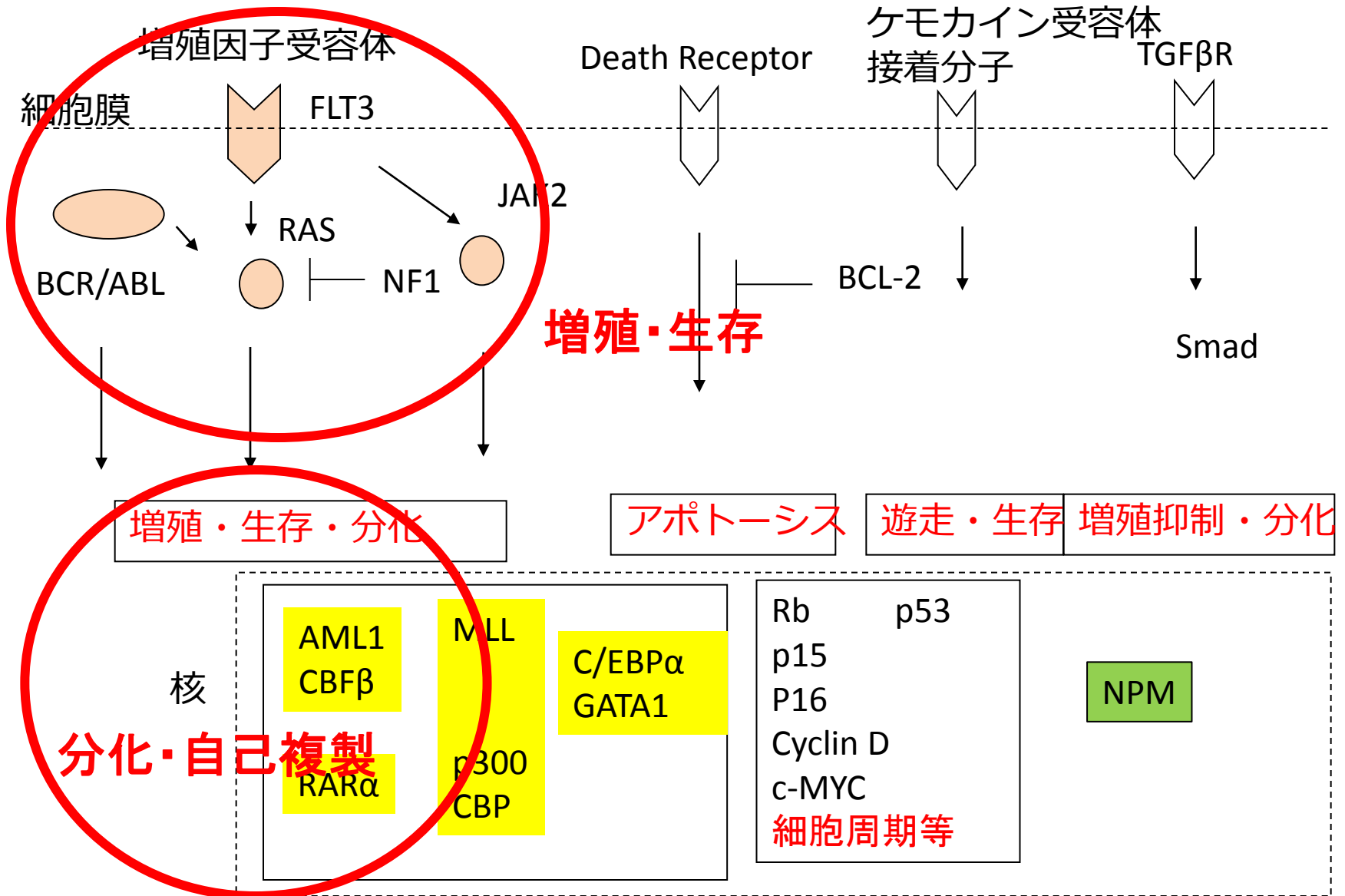
KYOWA KIRIN 協和発酵キリン株式会社

 **Otsuka** 大塚製薬

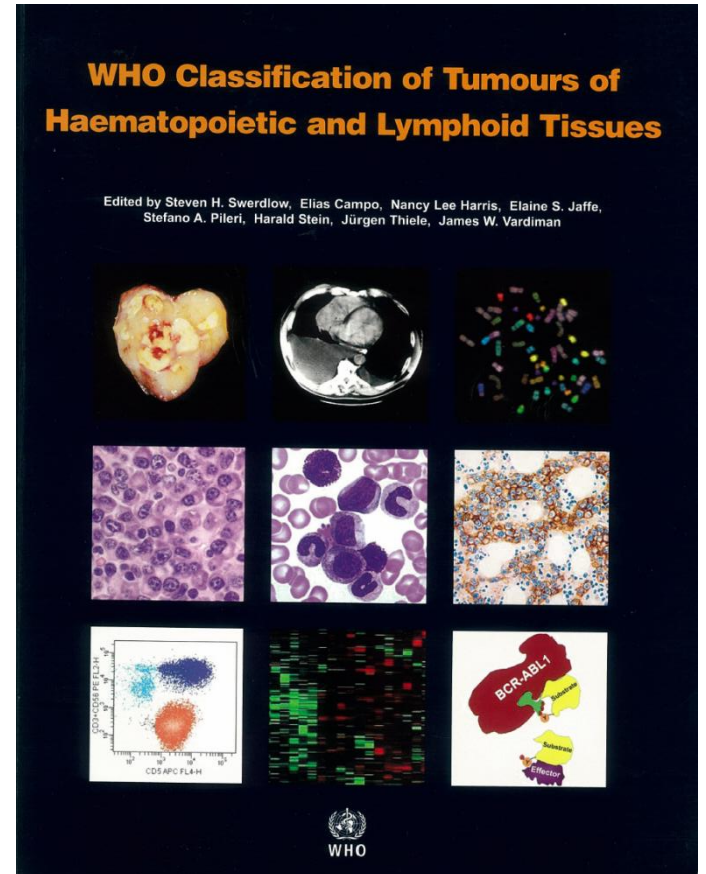
FUJIFILM

 **NIBIO** 独立行政法人 医薬基盤研究所
National Institute of Biomedical Innovation

骨髓系白血病および類縁疾患に関わる分子群



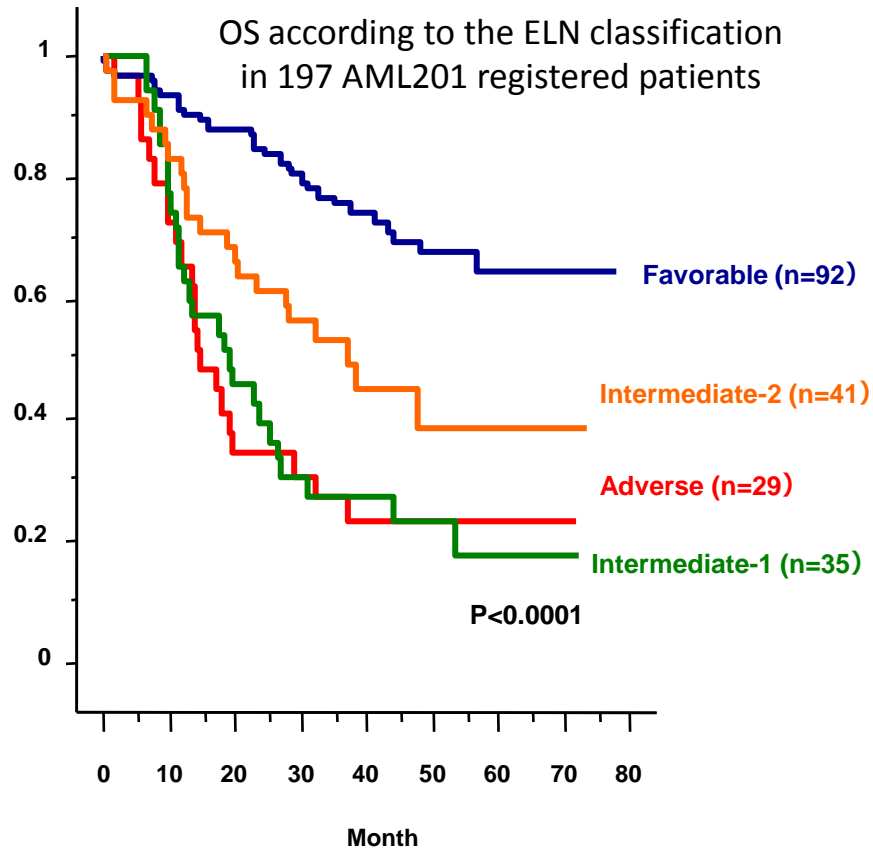
Members of the WHO Clinical Advisory Committee (WHO2008 myeloid)



より正確な予後分類へ

Table 4. Standardized reporting for correlation of cytogenetic and molecular genetic data in AML with clinical data

Genetic group	Subsets
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Mutated <i>CEBPA</i> (normal karyotype)
Intermediate-I*	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse†
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearranged -5 or del(5q); -7; abn(17p); complex karyotype‡



またもや衝撃

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Recurring Mutations Found by Sequencing an Acute Myeloid Leukemia Genome

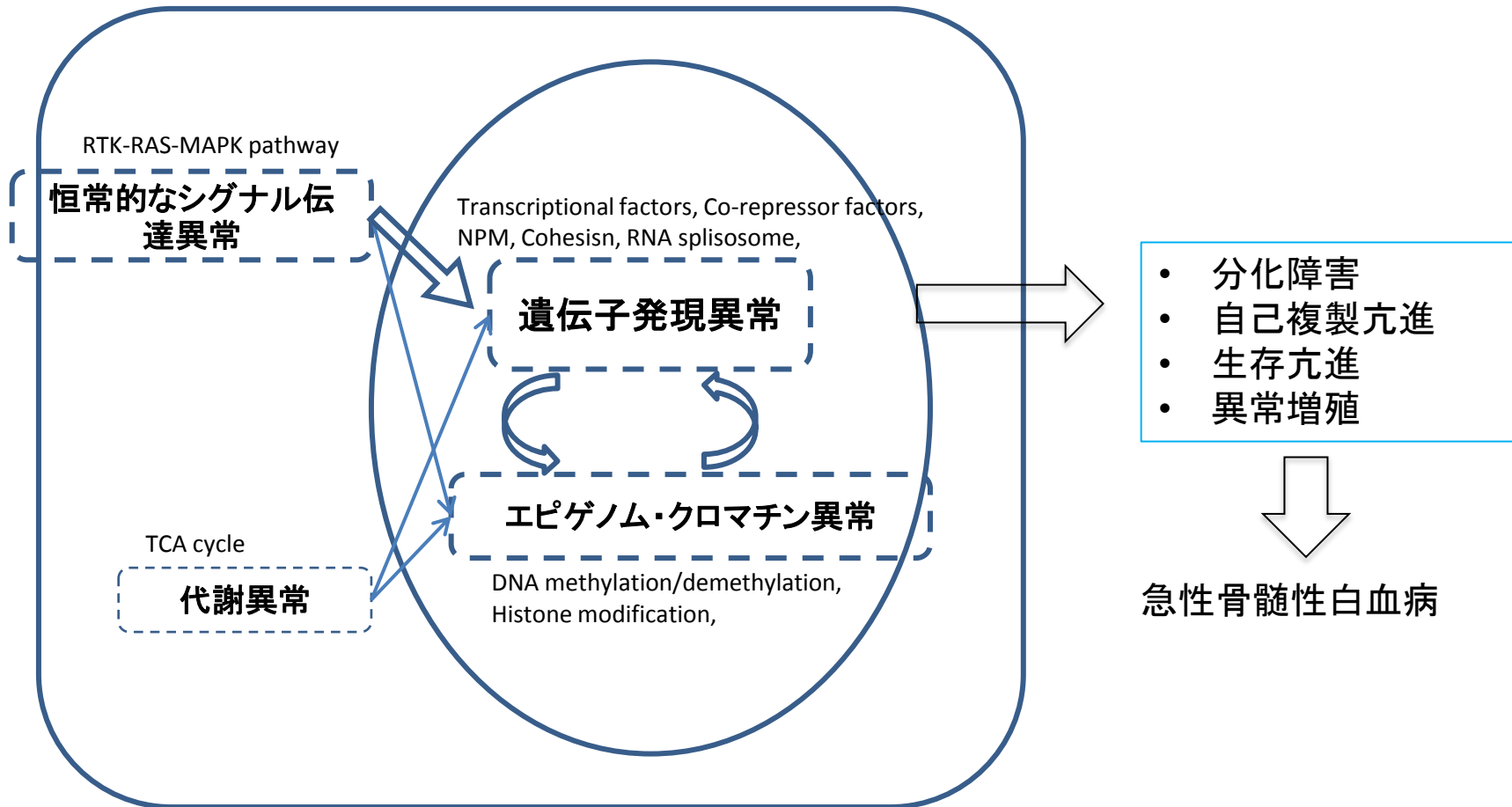
Elaine R. Mardis, Ph.D., Li Ding, Ph.D., David J. Dooling, Ph.D.,
David E. Larson, Ph.D., Michael D. McLellan, B.S., Ken Chen, Ph.D.,
Daniel C. Koboldt, M.S., Robert S. Fulton, M.S., Kim D. Delehaunty, B.A.,
Sean D. McGrath, M.S., Lucinda A. Fulton, M.S., Devin P. Locke, Ph.D.,
Vincent J. Magrini, Ph.D., Rachel M. Abbott, B.S., Tammi L. Vickery, B.S.,
Jerry S. Reed, M.S., Jody S. Robinson, M.S., Todd Wylie, B.S., Scott M. Smith,
Lynn Carmichael, B.S., James M. Eldred, Christopher C. Harris, B.S.,
Jason Walker, B.A., B.S., Joshua B. Peck, M.B.A., Feiyu Du, M.S.,
Adam F. Dukes, B.A., Gabriel E. Sanderson, B.S., Anthony M. Brummett,
Eric Clark, Joshua F. McMichael, B.S., Rick J. Meyer, M.S.,
Jonathan K. Schindler, B.S., B.A., Craig S. Pohl, M.S., John W. Wallis, Ph.D.,
Xiaoqi Shi, M.S., Ling Lin, M.S., Heather Schmidt, B.S., Yuzhu Tang, M.D.,
Carrie Haipek, M.S., Madeline E. Wiechert, M.S., Jolynda V. Ivy, M.B.A.,
Joelle Kalicki, B.S., Glendoria Elliott, Rhonda E. Ries, M.A.,
Jacqueline E. Payton, M.D., Ph.D., Peter Westervelt, M.D., Ph.D.,
Michael H. Tomasson, M.D., Mark A. Watson, M.D., Ph.D., Jack Baty, B.A.,
Sharon Heath, William D. Shannon, Ph.D., Rakesh Nagarajan, M.D., Ph.D.,
Daniel C. Link, M.D., Matthew J. Walter, M.D., Timothy A. Graubert, M.D.,
John F. DiPersio, M.D., Ph.D., Richard K. Wilson, Ph.D., and Timothy J. Ley, M.D.

Recurrently mutated genes in AML

Function	Gene	Mutation frequency	Grouping
Tyrosine kinase	FLT3	ITD: 20~28% KDM: 5~10%	Class I
	KIT	25~30% in CBF-AML	
	JAK1	1~3%	
	JAK3	1~2%	
RAS pathway	NRAS	9~14%	
	KRAS	5~17%	
Protein phosphatase	PTPN11	4~5%	
Ubiquitin pathway	CBL	2~3%	
Nuclear-cytoplasmic shuttling phosphoprotein	NPM1	25~35%	class II
Transcription factor	CEBPA	10~20%	
	RUNX1	5~13%	
	GATA2	3~5%	
	RUNX1-RUNX1T1	10~15%	
	CBFB-MYH11	3%~8%	
	PML-RARA	5~10%	
	MLL fusion	5~9%	
	DEK-NUP214	1%	

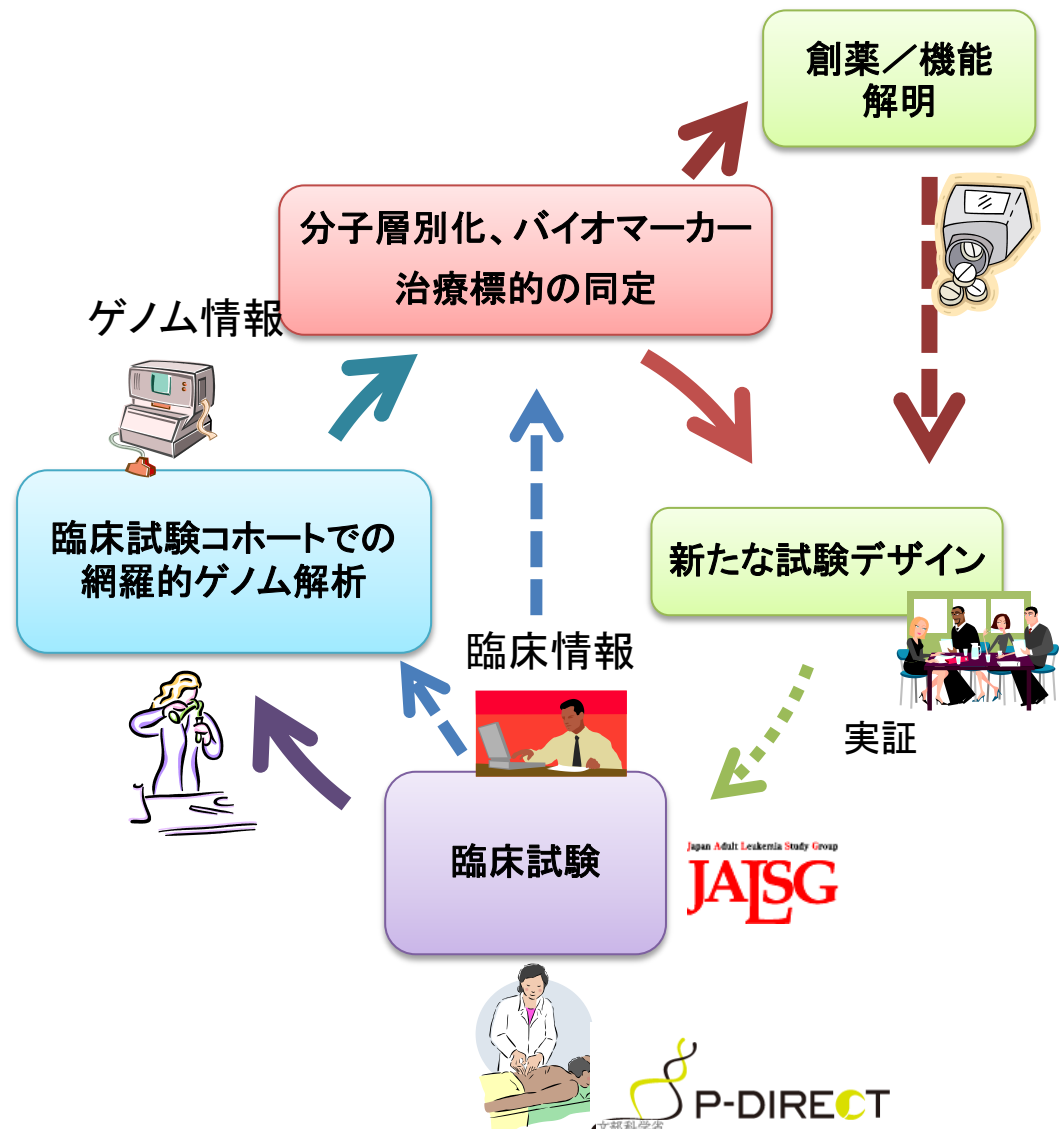
Function	Gene	Mutation frequency	Grouping	
DNA hydroxymethylation	IDH1	6~9%	Class III? (Mutations in epigenetic modifiers)	
	IDH2	9~12%		
DNA methylation	DNMT3A	18~23%		
Histone 3 K27 methylation	EZH2	rare 8~12% of MPN-BC		
Histone 3 K4 methylation	MLL	5~6% PTD: 5~13%		
Histone 3 K27 tri-methylation	ASXL1	3~11%		
Transcriptional corepressor	BCOR	4~5%		?
	BCORL1	6%		
Cohesin complex	STAG2	2%		
	SMC3	3%		
	SMC1A	3%		
	RAD21	2%		
Tumor suppressor	TP53	7~12%		
	WT1	10~13%		

Critical intracellular networks in AML cells



検体を用いた研究：ゲノム解析と臨床情報の統合

1. 同一プロトコルに登録された前向きコホートからゲノム解析可能な検体群
 - DNA・RNA中央保存(連結不可能匿名化)
 - 包括的ゲノム・遺伝子変異解析
2. 網羅的ゲノム解析の実施
 - CGHアレイ
 - エクソンシーケンス
 - 発現アレイ
 - メチローム
3. 分子層別化、化学療法反応性バイオマーカー、分子標的薬耐性、副作用関連遺伝子の同定
4. 新たな臨床試験デザインの構築、別コホートでの実証、薬剤開発シーズの提供／創薬



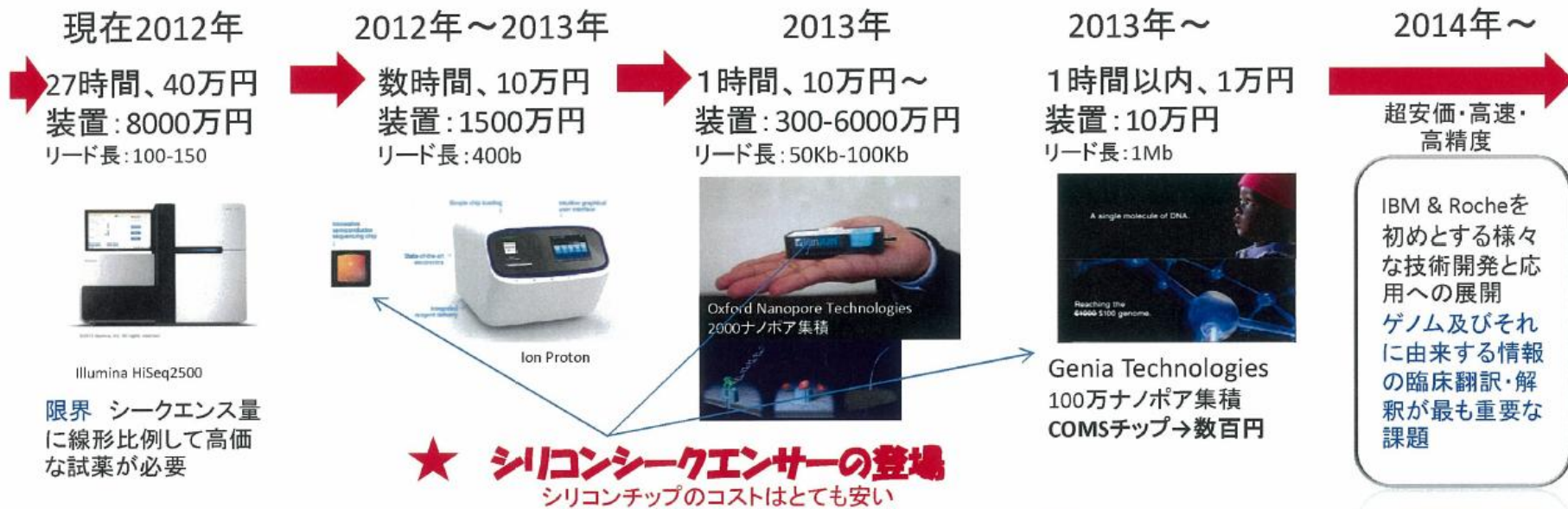
本日のトピックス

- 私(たち)はどこから来たか
- 私(たち)は何を残したか??
- 私(たち)はどこへ行くか
 - ゲノム解析技術の飛躍的進歩
 - 高齢化社会



シーケンス技術が医学・生命科学の発想を追い越した

だれもが自分のDNA情報を利用できる時代が到来

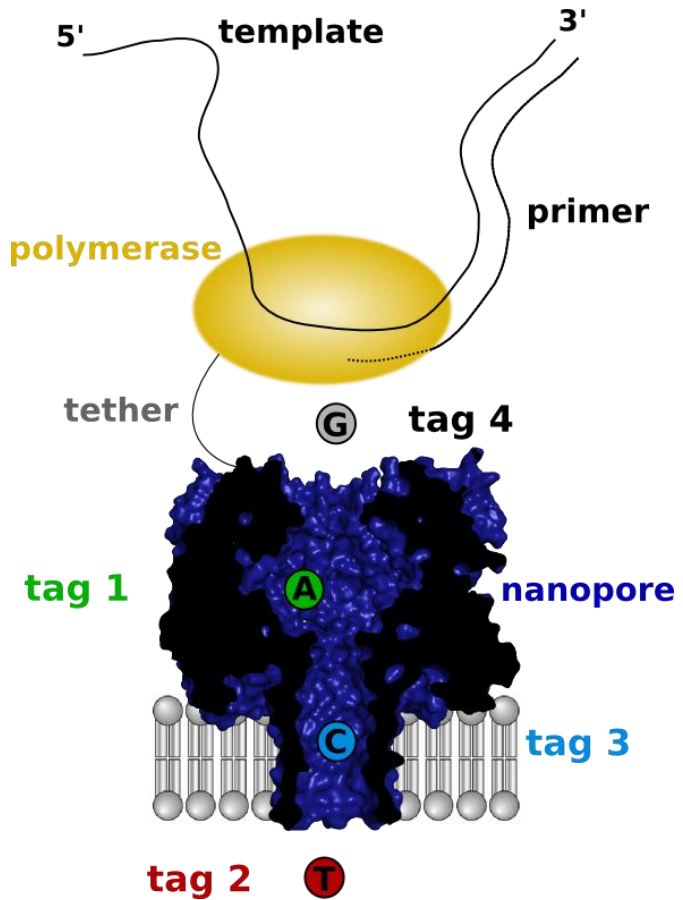


★ **シリコンシーケンサーの登場**
 シリコンチップのコストはとても安い

さらに、エピゲノム、トランスクリプトームもこの装置で解析

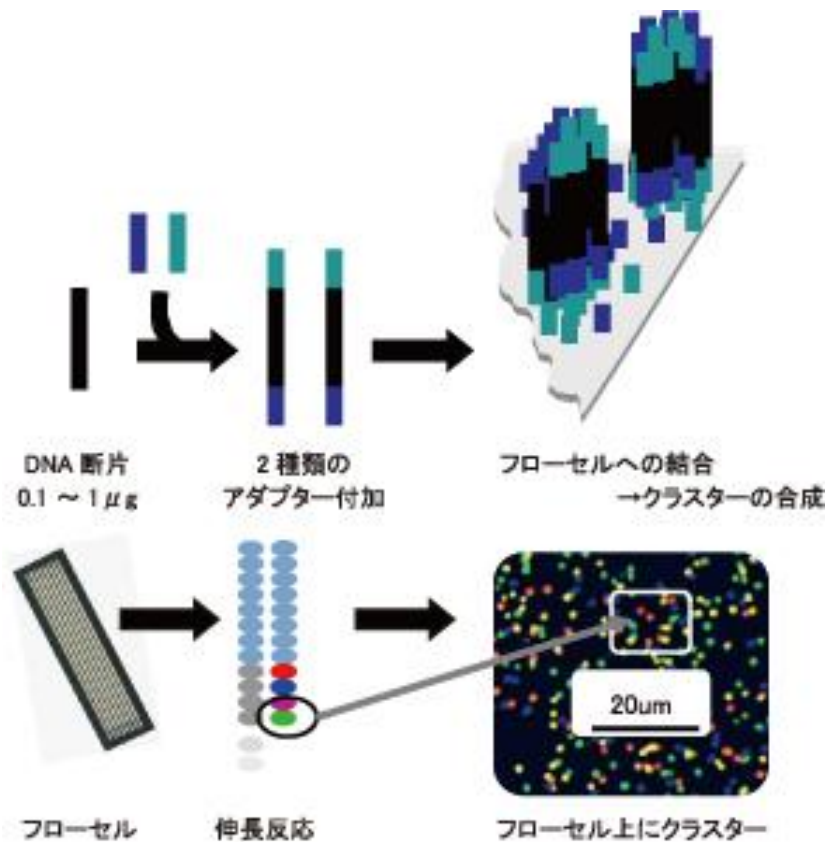


Structure-Based Sequencing of Single DNA Molecules

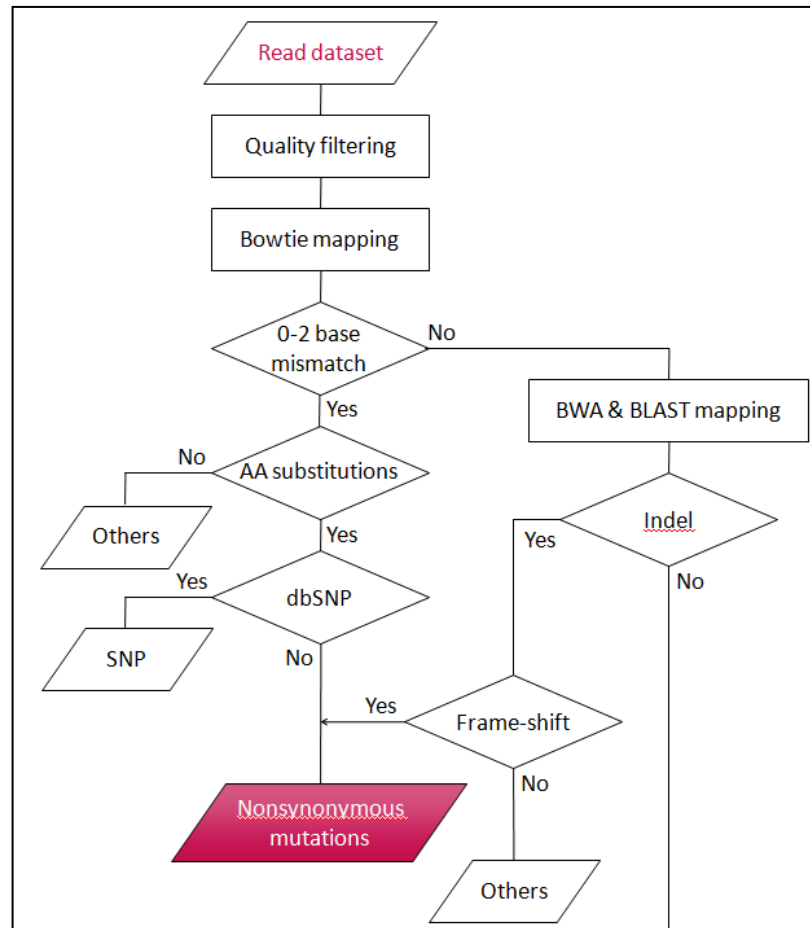




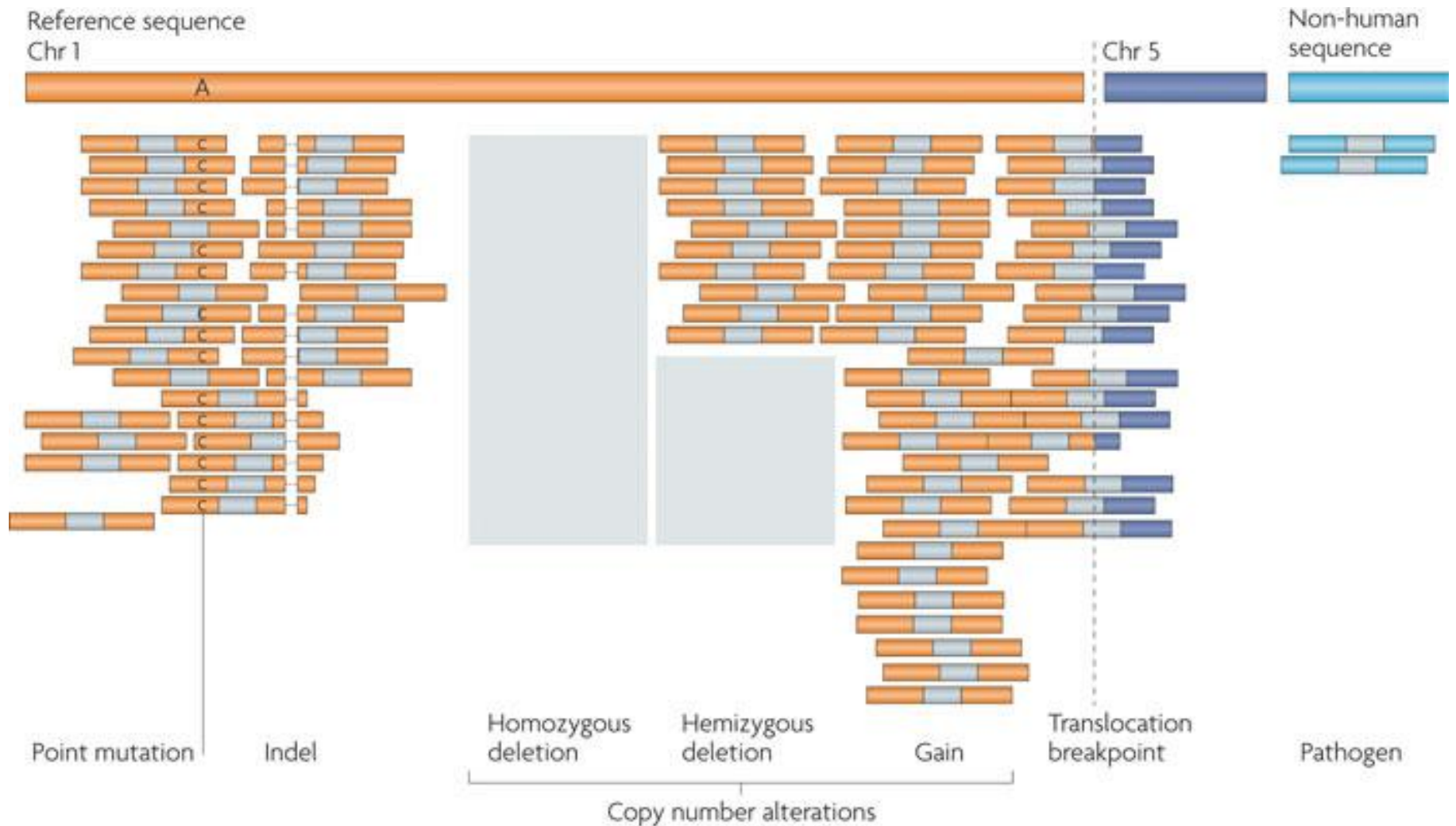
次世代シーケンサーの仕組みと解析手順



1塩基伸長反応ごとに蛍光イメージを取り込み蛍光の色から各塩基を決定します。



次世代シーケンサーで得られる情報



Donor cell leukemia whole exon sequencing

- 47 years old AML M2 CD7(48%), CD13(55%), CD33(21%), CD34(70%), HLA-DR(80%) positive, normal karyotype, **C/EBPA mutation(+)**, FLT3, NPM1, N-RAS, p53, MLL mutation (-) **#1 sample blast 76.5%**
↓
- chemotherapy (IDA+AraC, HD-AraC)→CR **#2 sample**
↓
- relapse similar phenotype **#3 sample blast 28.3%**
↓
- chemotherapy →2ndCR
↓
- PBSCT was performed from sibling donor **#4 sample donor PBSC**
GVHD(-) full donor chimera(STR) at day20
↓
- 27 month after transplantation, AML relapsed **#5 sample blast 71.0%**
normal karyotype CD7 64%, CD10 4%, CD13 14%, CD33 14%, CD34 3%, HLA 12%
C/EBPA mutation(-)
↓
- CBT was performed. Day72, he died

Donor cell leukemia after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a case report and literature review

Makoto Murata · Yuichi Ishikawa · Haruhiko Ohashi ·
Seitaro Terakura · Kazutaka Ozeki · Hitoshi Kiyoi ·
Tomoki Naoe

Int J Hematol (2008) 88:111–115

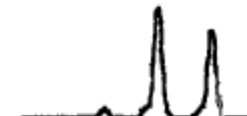
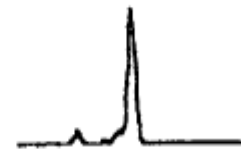
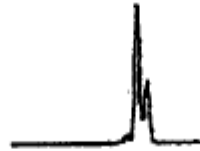
Informative Satellite Markers

D4S2366

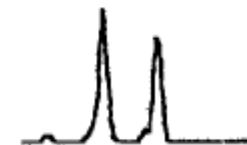
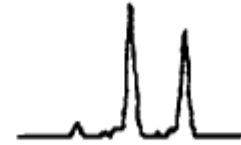
D12S1064

D17S1290

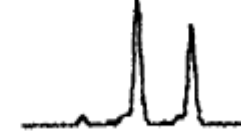
Donor
PB MNC



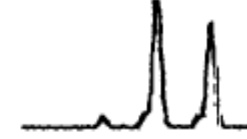
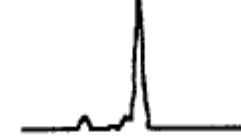
Pre-transplant Recipient
PB MNC
Including 0% Blasts



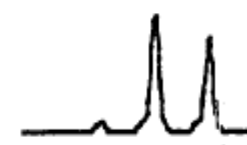
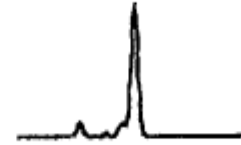
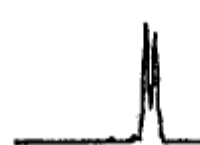
Pre-transplant Recipient
BM MNC
Including 24% Blasts



Post-transplant Recipient
BM MNC
Including 6% Blasts



Post-transplant Recipient
BM MNC
Including 71% Blasts



mutations in donor PBSC

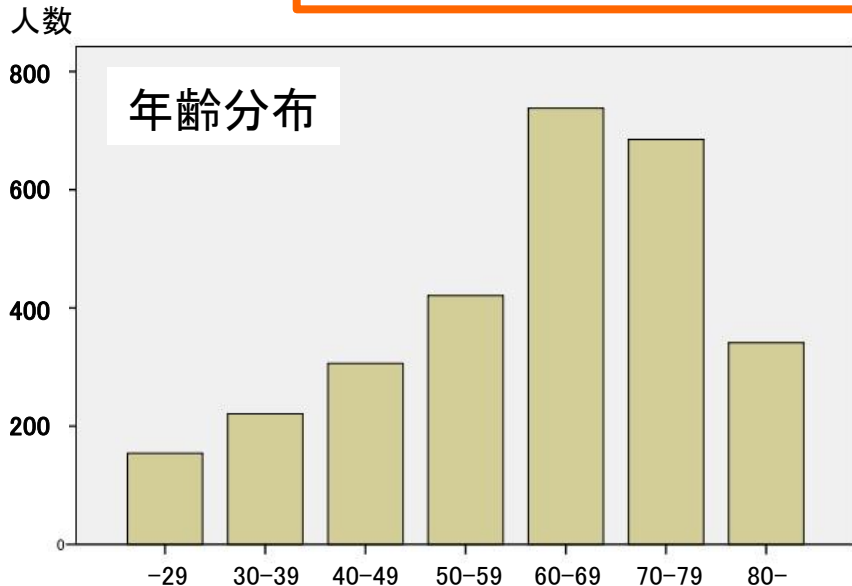
sample	X gene mutation		Y gene mutation	
	Hiseq	Capillary	Hiseq	Capillary
初診時 #1	0/49 (0%)	0/91 (0%)	0%	-
1st CR #2	0/17 (0%)	-	0%	-
1 st relapse #3	0/29 (0%)	-	0%	-
Donor PBSC #4	2/22 (9.1%)	1/93 (1.1%)	2/23 (8.7%)	2/87 (2.3%)
BMT後relapse blast 5%	-	25/88 (28.4%)	-	4/29 (13.8%)
BMT後relapse #5	4/14 (28.6%)	72/88 (81.8%)	6/16 (37.5%)	13/49 (26.5%)

JALSG CS-07研究

施設で診断した全てのAML&高リスクMDSを登録する前向き観察研究

目的: AMLと高リスクMDSの全体像を明らかにする

2007年7月～2011年12月: 118施設より3329例が登録



平均年齢 61.1歳 (標準偏差 16.7歳)
年齢の中央値 64歳 (範囲 15-96歳)
性比: 男 64%、女 36%

1施設での最多登録症例数 119例
50例以上の登録 17施設
20例以上の登録 60施設

登録症例の内訳

FAB分類

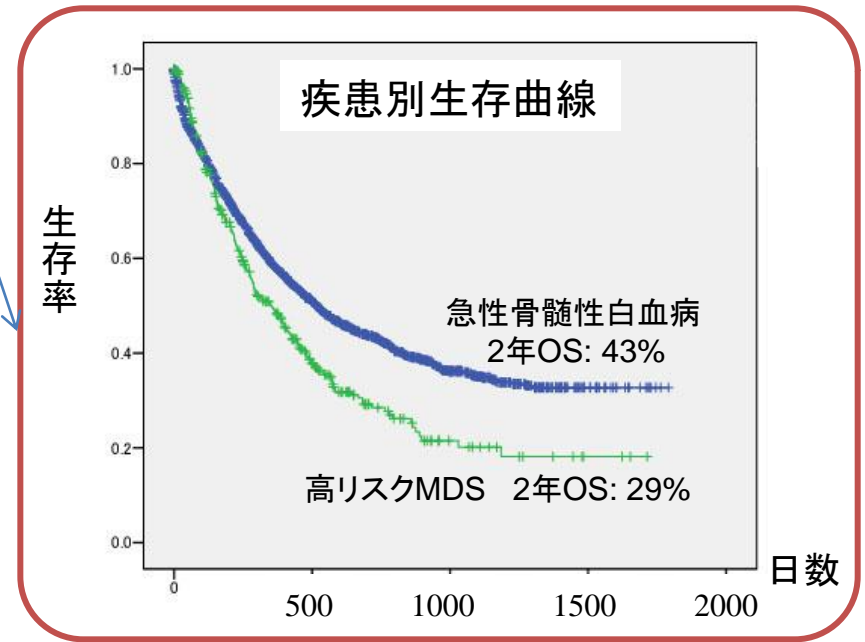
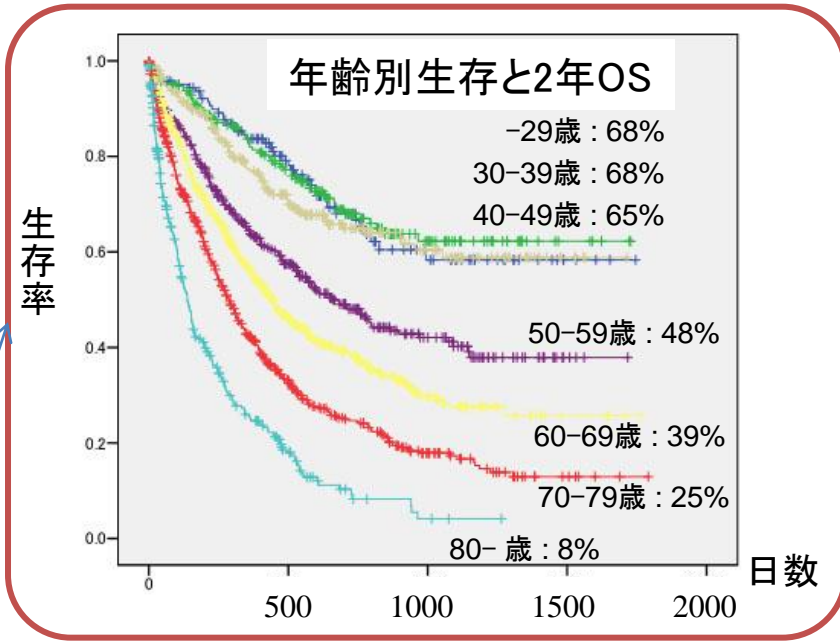
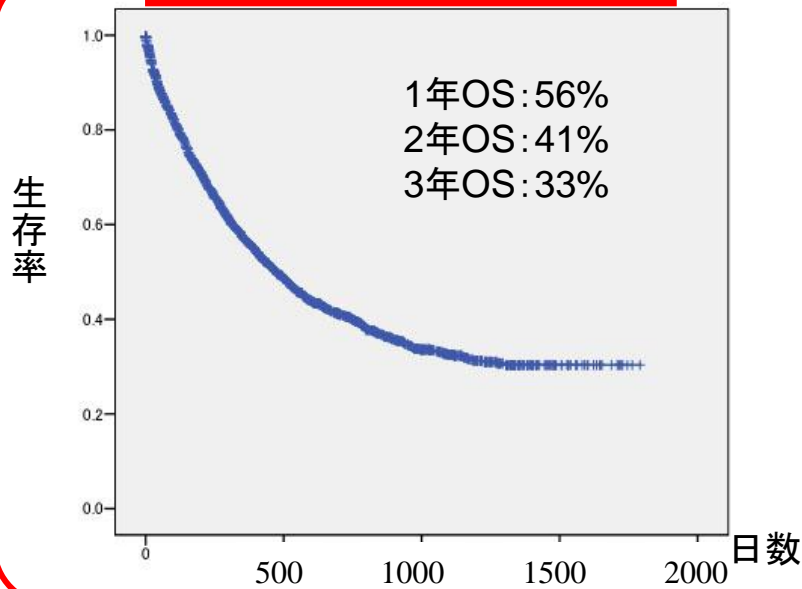
M0	148例 (5.2%)
M1	289例 (10.1%)
M2	958例 (33.4%)
M3	245例 (8.5%)
M4	371例 (12.9%)
M5	171例 (6.0%)
M6	124例 (4.3%)
M7	48例 (1.7%)
RAEB-2	377例 (13.2%)
その他(分類不能など)	135例 (4.7%)

発症形式

de novo	2125例 (74.1%)
造血異常の先行	544例 (19.0%)
二次性	197例 (6.9%)

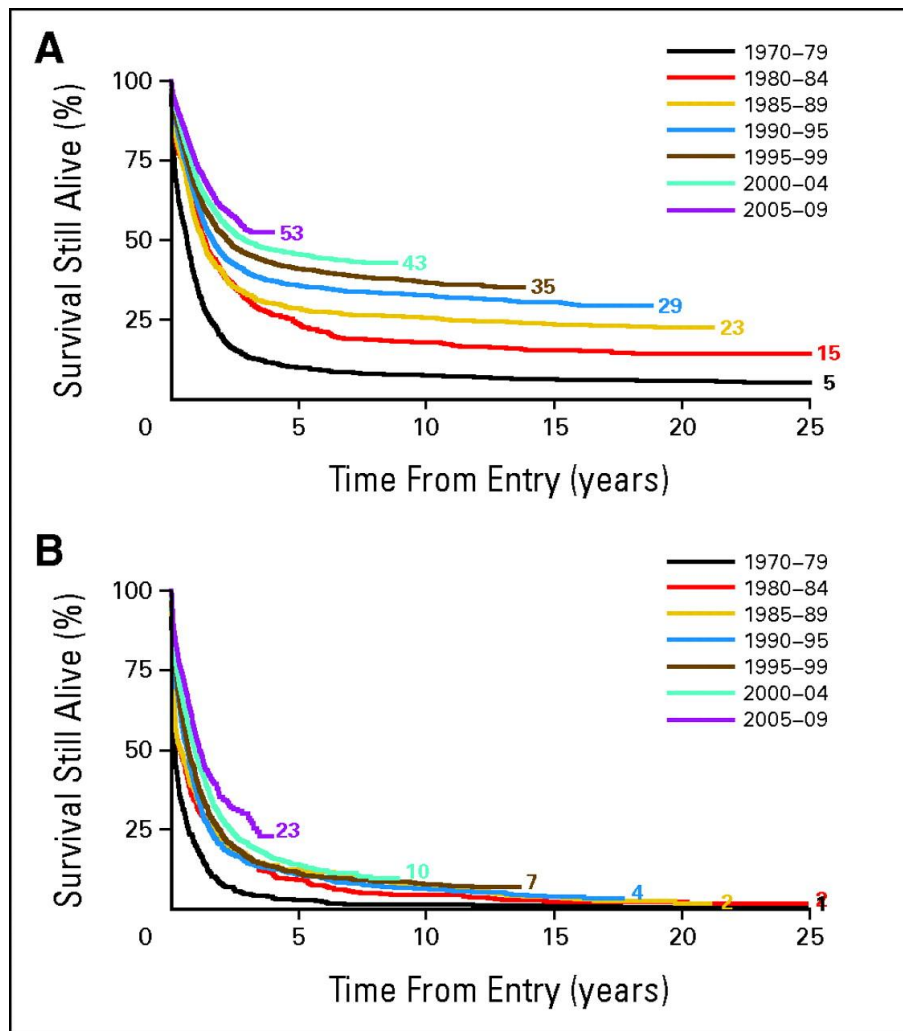
JALSG CS-07研究

全対象者の生存曲線



Change in overall survival with time in MRC

15 to 59 years



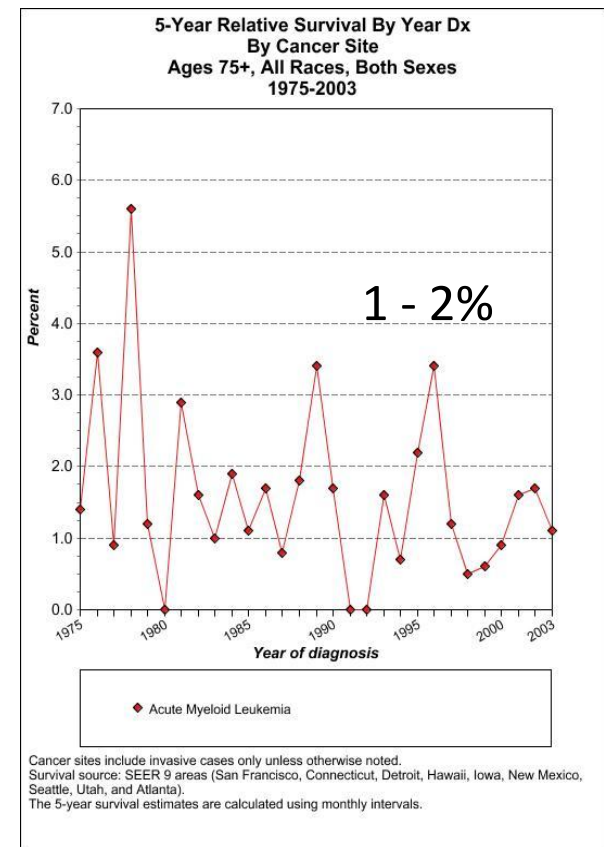
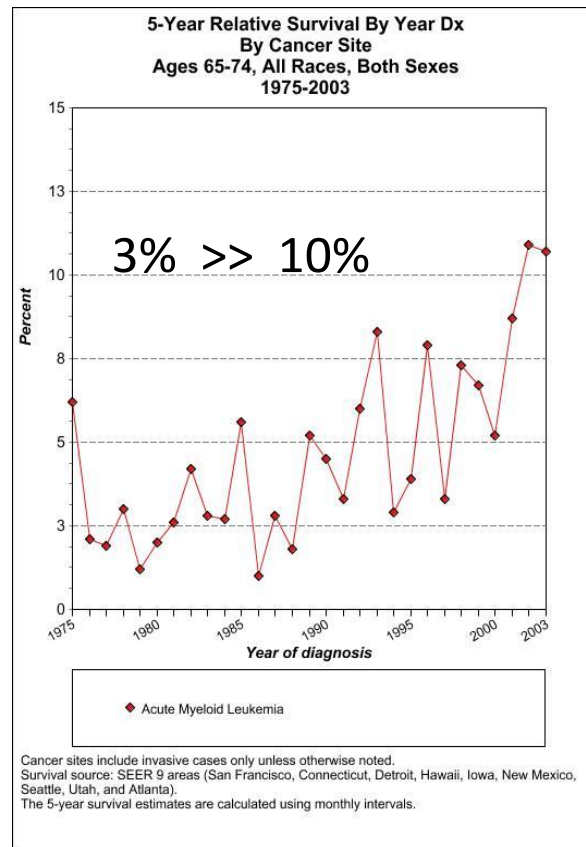
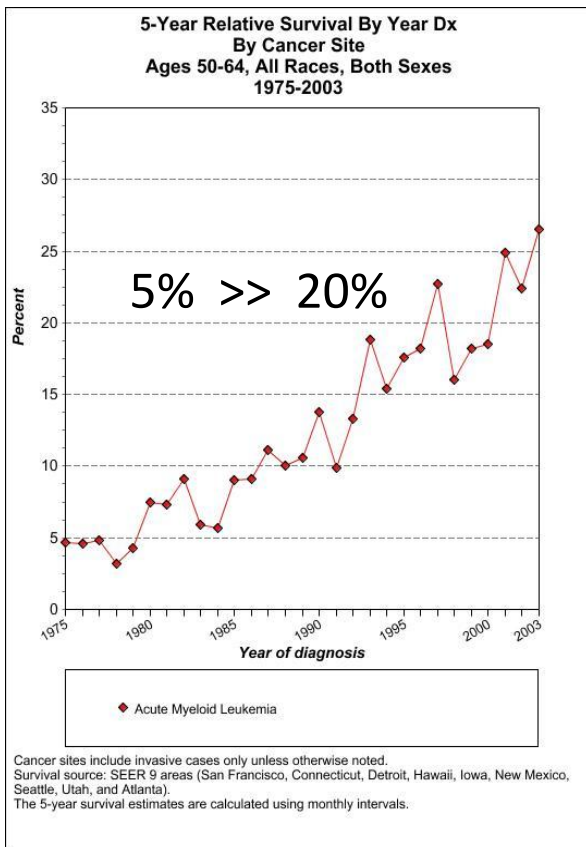
60 or more years

5-y Relative Survival by Year Dx AML, all races, both sexes, 1975-2003

Age: 50-64

65-74

75-



高齢化に対しては

- 高齢者特有の病態
 - 高齢者白血病・MDS
 - 高齢者造血幹細胞
 - 高齢者宿主側要因
- 新たな治療
 - 負担の少ない薬物治療
 - 免疫療法
- OSのみではない評価
 - QOL
 - 医療経済
 - アウトカムリサーチ

TR研究・臨床疫学研究の重要性

In the field of observation, chance favors only the prepared mind.
— Louis Pasteur

問題抽出

ベンチワーク

新たな試験デザイン・
薬剤開発

臨床実証



次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム
Project for Development of Innovations Research on Cancer Therapeutics

ハイレベルのがん研究から
ハイクオリティのがん治療へ

最新インタビュー
INTERVIEW
患者さんの協力を得て
よりよい治療法を見いだす

研究員インタビュー
高江 知樹
名古屋大学 教授

最後の一言

- 迷ったら原点に立ち返る
- できるだけ本質的なテーマに関わる
- テクノロジーの進歩で医学・生物学は進歩
- 応用研究はついてくるものである

謝辞

科研費
KAKENHI

独立行政法人
国立がん研究

NIBIO 独立行政法人
National Institute of

頭脳循環を加速する
若手研究者戦略的海外派遣プログラム

成人白血病治療共同

P-DIRECT
次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム
Project for Development of Innovative Research on Cancer Therapeutics

