



白血病治療の進歩と課題

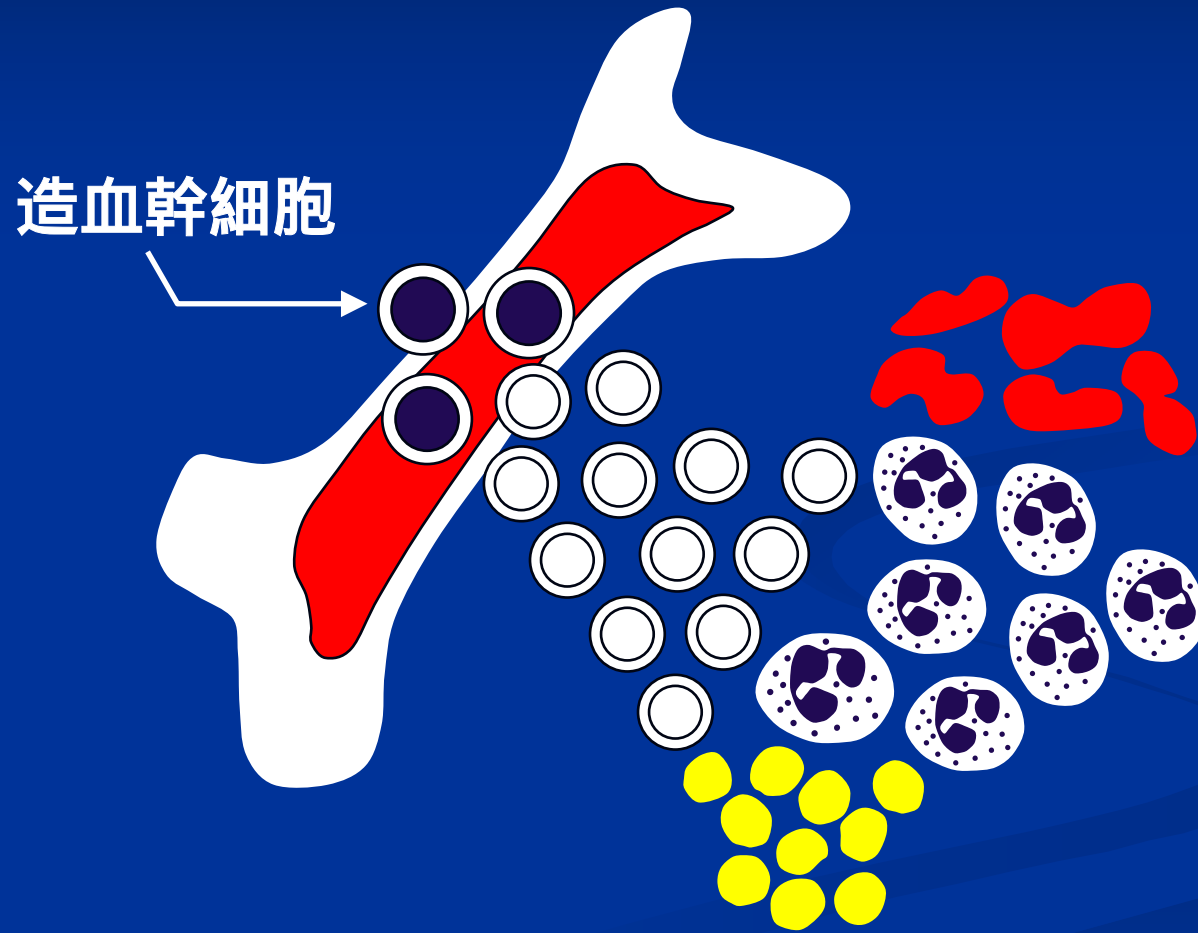
治癒の可能性の拡大とその質の向上

Shinichiro Okamoto MD, PhD

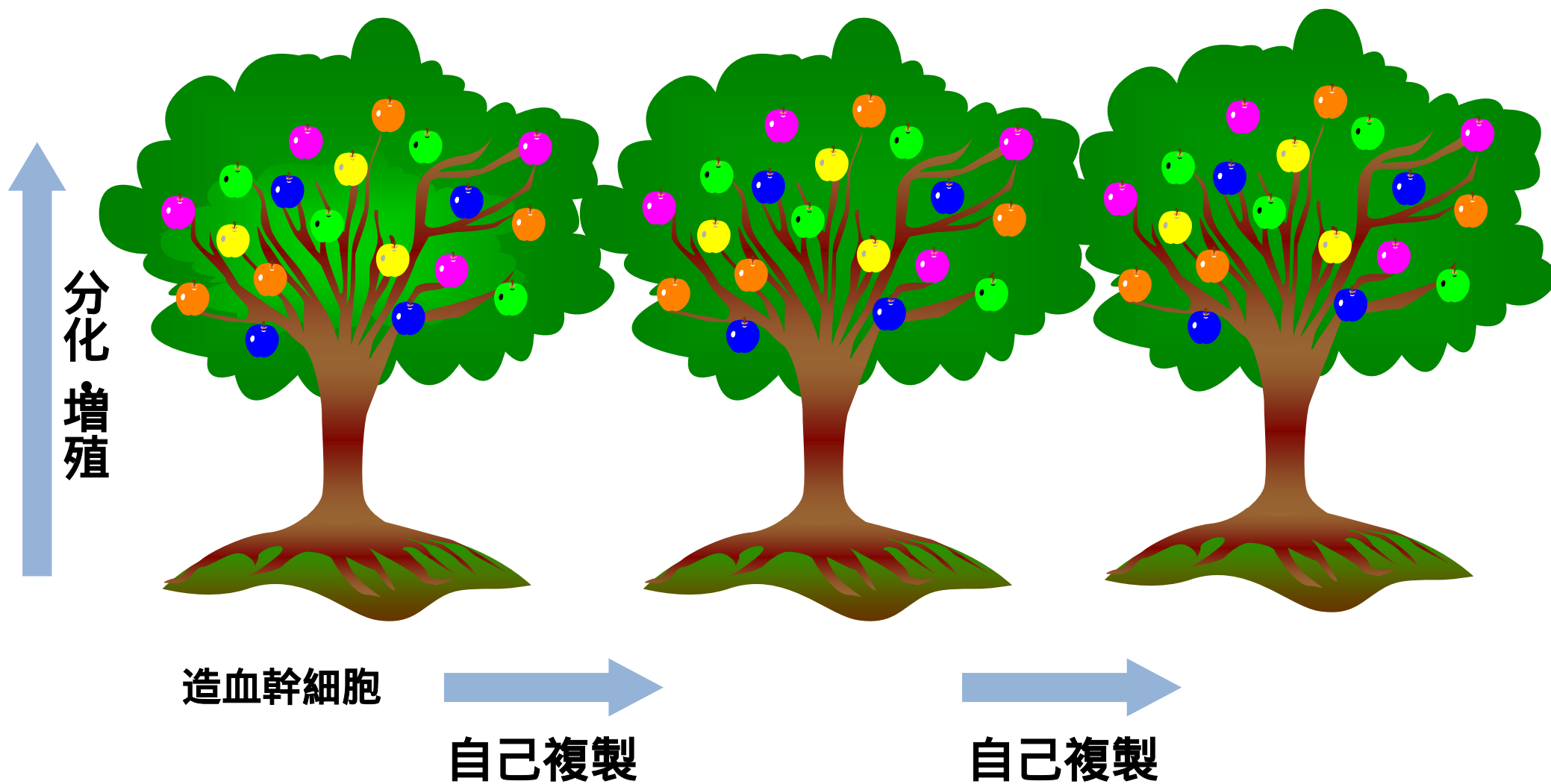
Keio University School of Medicine

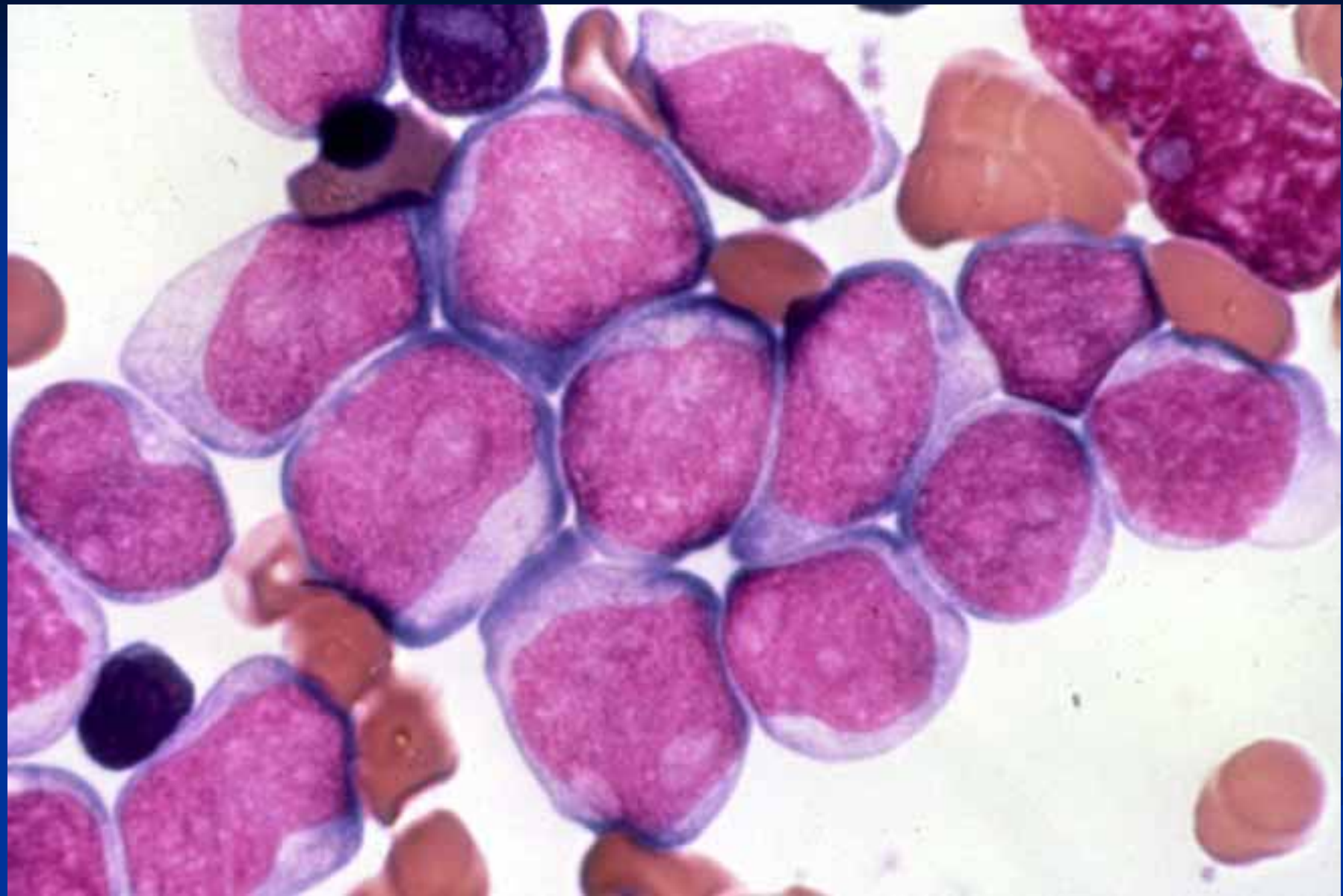
Tokyo Japan

正常造血

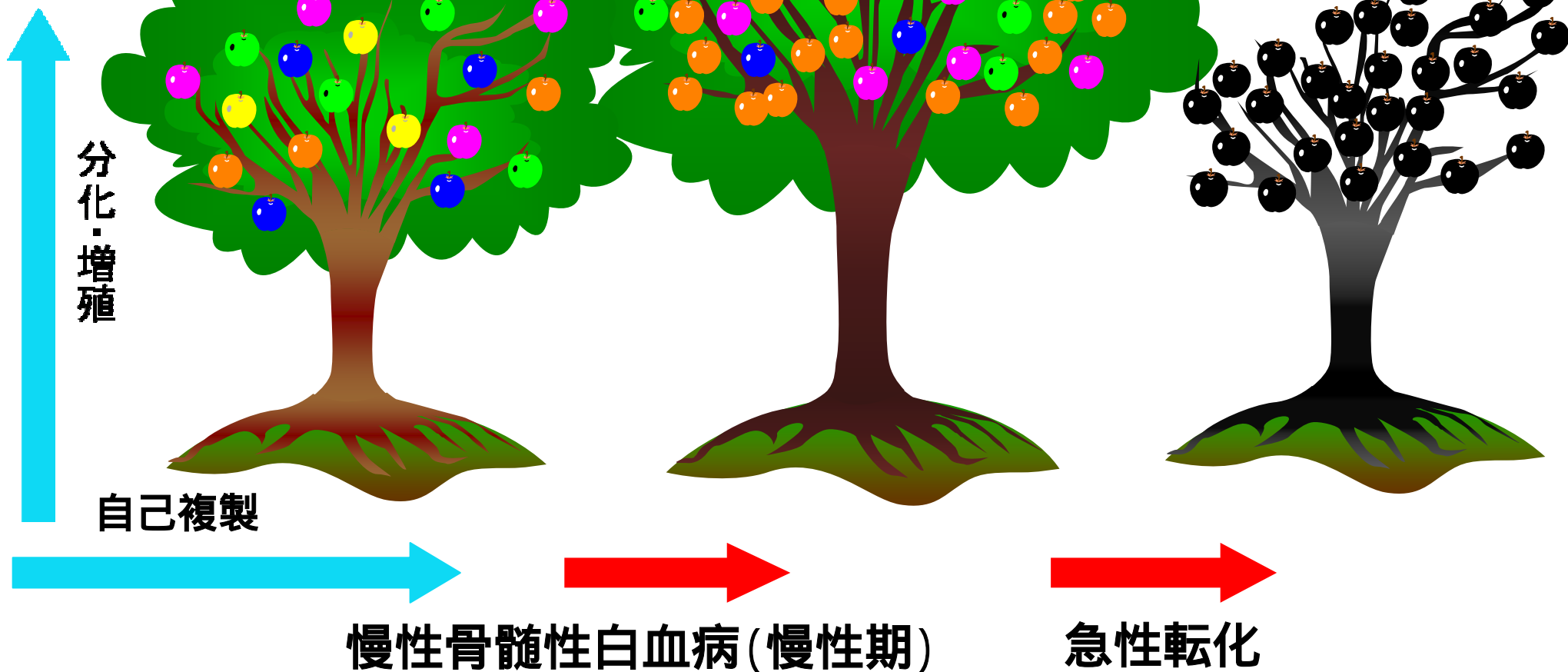


造血幹細胞はどんな細胞？





正常造血幹細胞



慢性骨髓性白血病(慢性期)

急性轉化

抗がん剤の開発の歴史

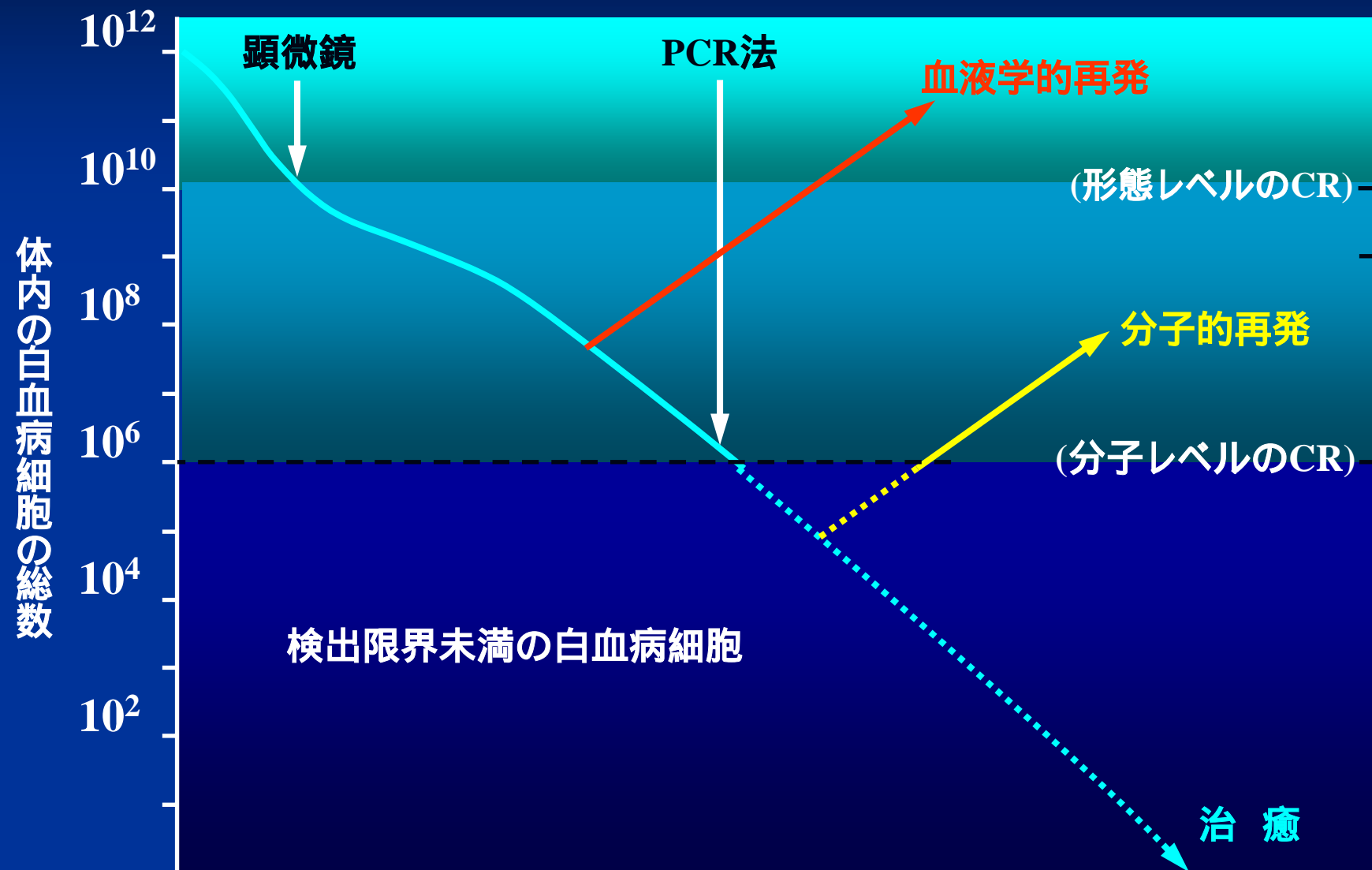


夾竹桃科ニチニチソウ
オンコピン (vincristine)



メギ科 Berberidaceaeポドフィルム
エトポシド (etoposide VP-16)

MRD検査法の検出限界

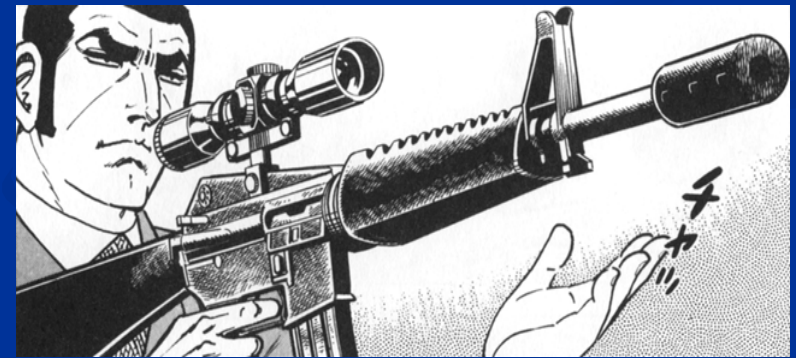


最近の若年成人AMLの治療成績

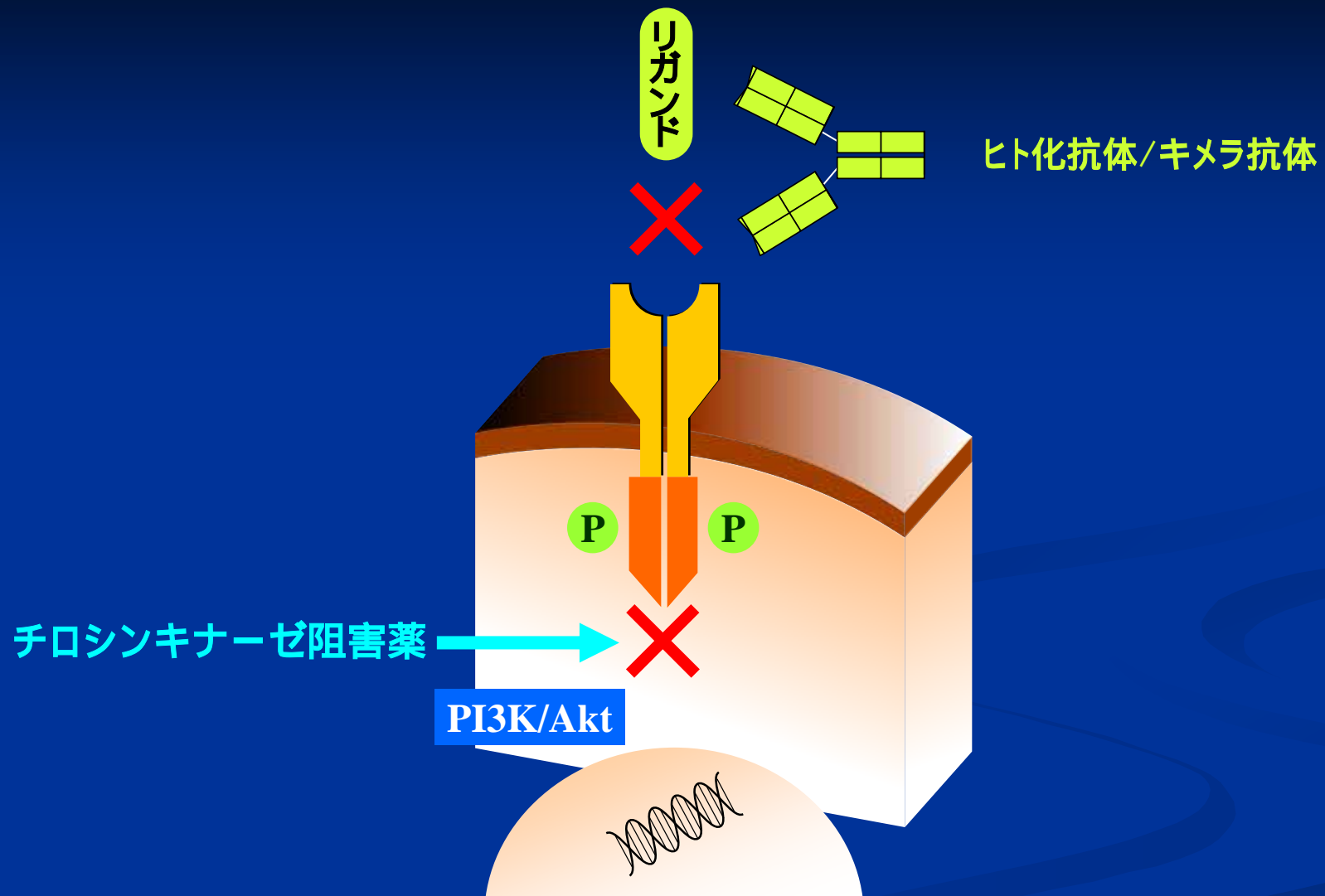
Study	n	Ind/Consol	完全寛解率 (%)	全生存率 (3-5yr)
CALGB	474	DA/HiDACx3 or HiDACx1, E, CTX or diaziquone, M	72	34
GAMLCG	535	TAD, HAM/TAD	74	39
HOVON	253	DA, AMSA/A/ME	77	38
ALFA	345	DA +/- MA/AMSA/A; MEC	82	38
ALLG	298	ICE/ICE or IcEx2	80	47
JALSG	1,057	IA or DA/MA, DA, ACR-A, A-triple-V or HiDACx3	78	48

分子標的療法とは？

- 遺伝子の突然変異によって生まれたがん細胞自身、あるいはがん細胞が生存・増殖するための環境を**選択的に修飾することで抗腫瘍効果を得る試み。**



- 大きく以下の2群に分類される。
 1. 高分子化合物(抗体など)、細胞治療、遺伝子治療
 2. 低分子化合物

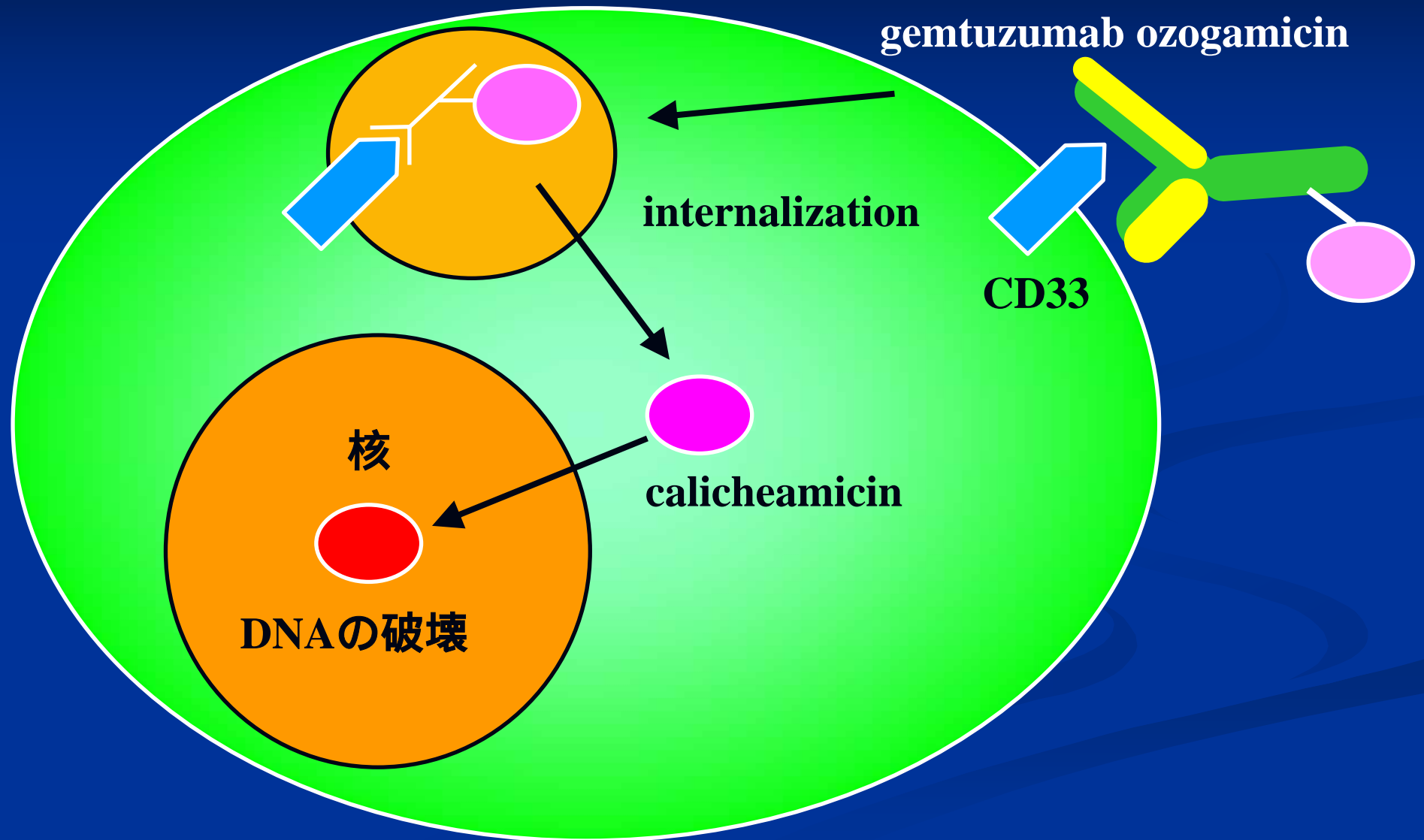


血管新生 ↓

細胞増殖 ↓

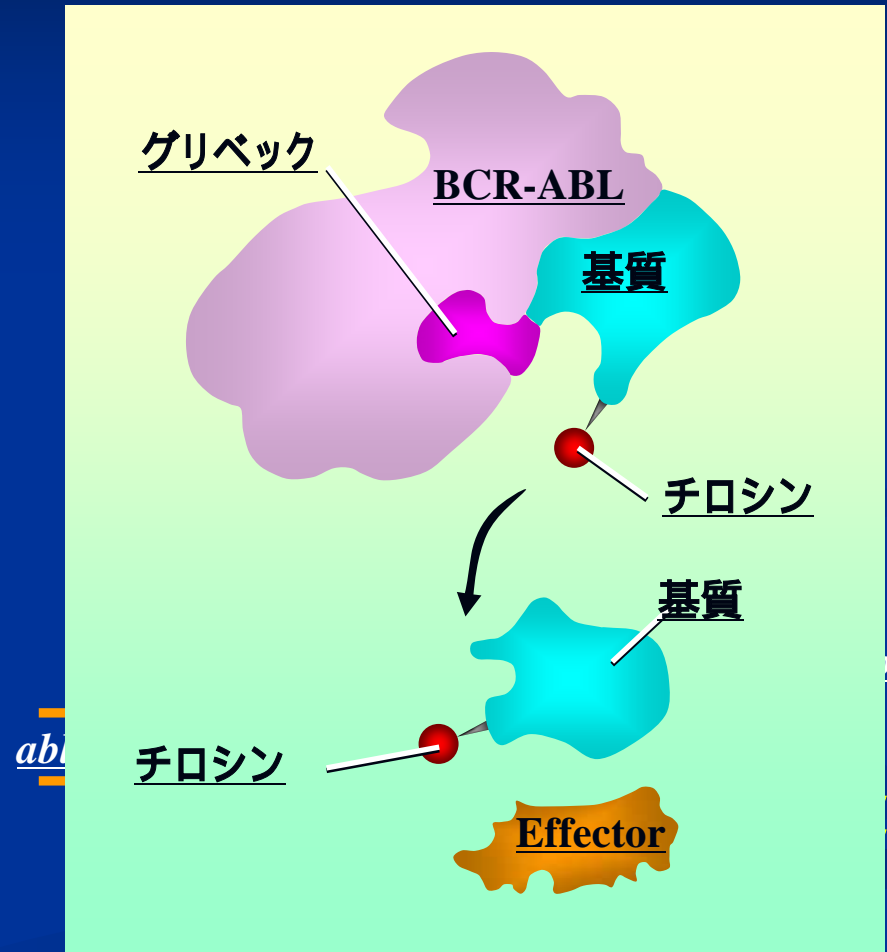
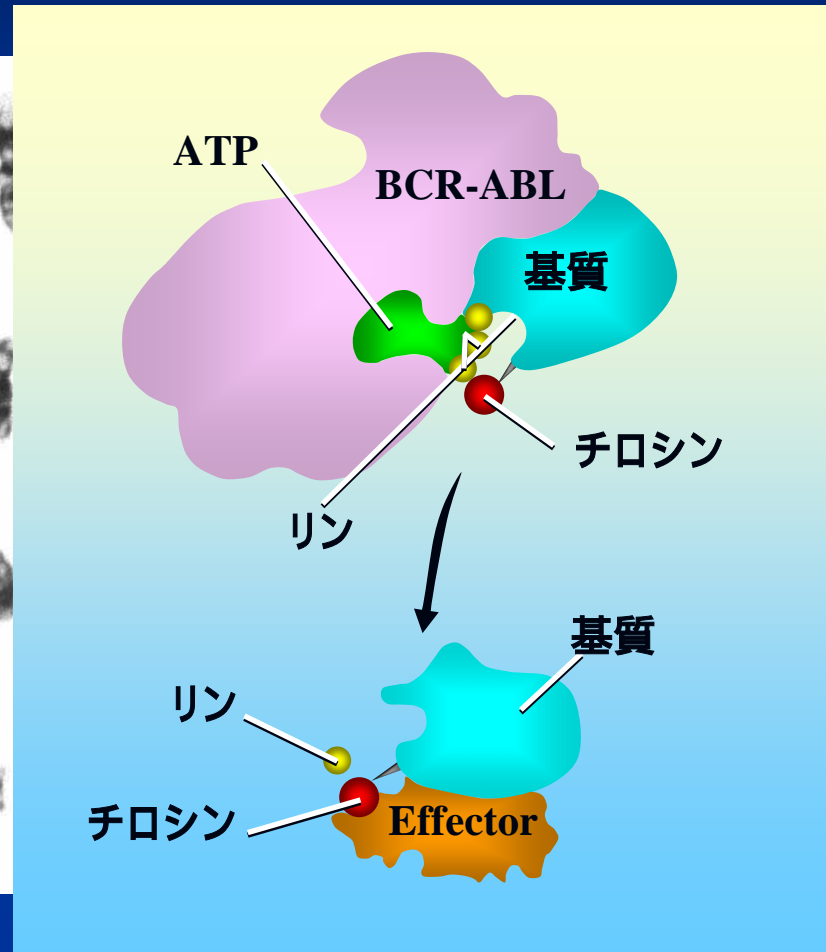
アポトーシス ↓

Mylotarg[®] (gemtuzumab ozogamicin)の作用機序



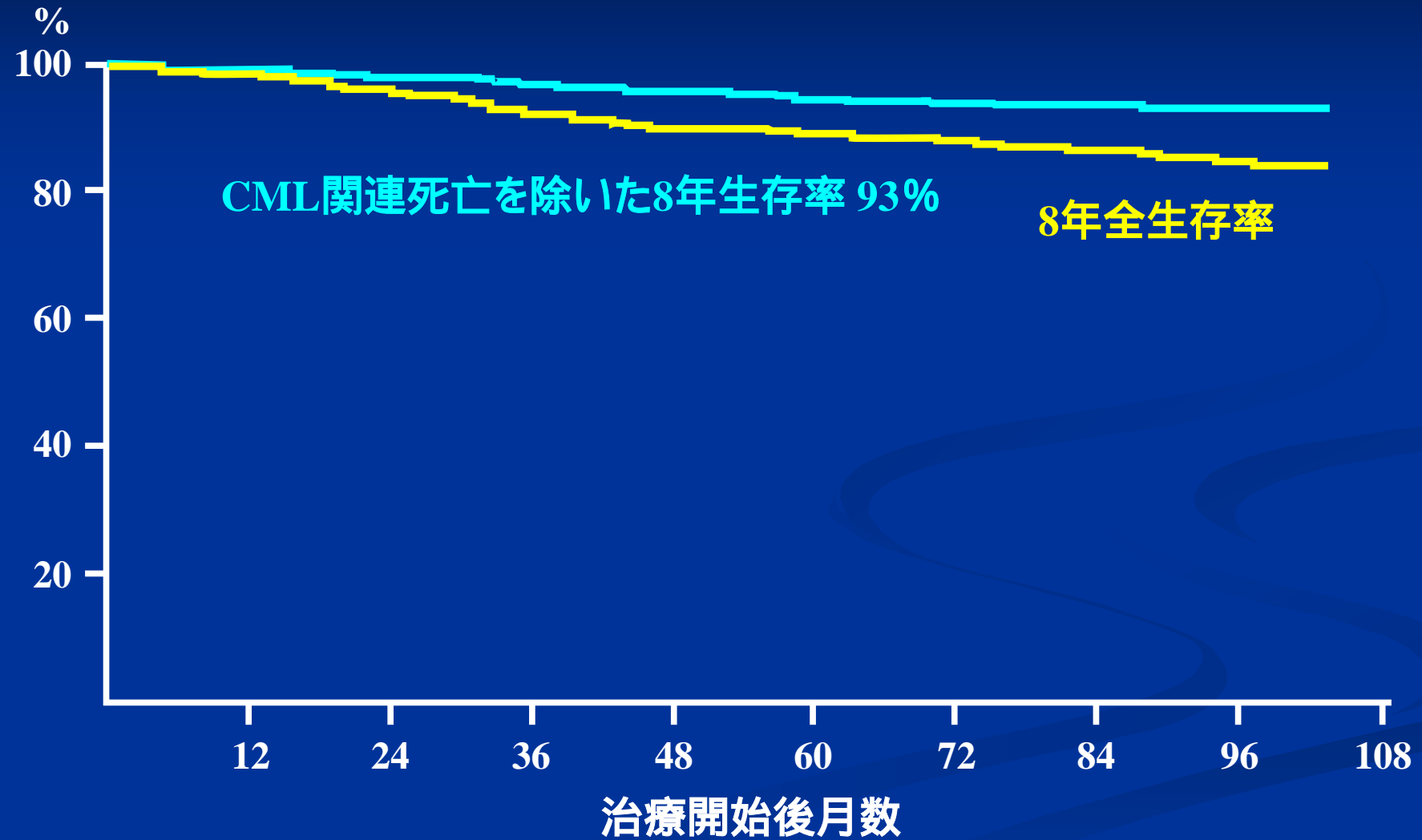
慢性骨髄性白血病で認められる染色体異常

フィラデルフィア染色体



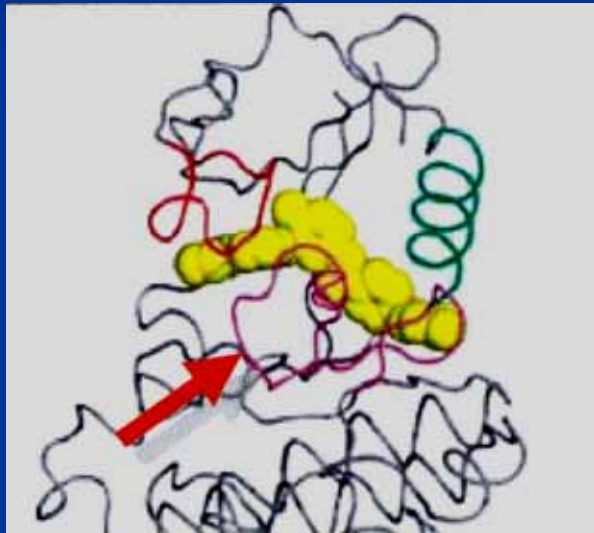
未治療慢性期CMLに対するImatinibの効果 (IRIS Study)

- 8年生存率 -



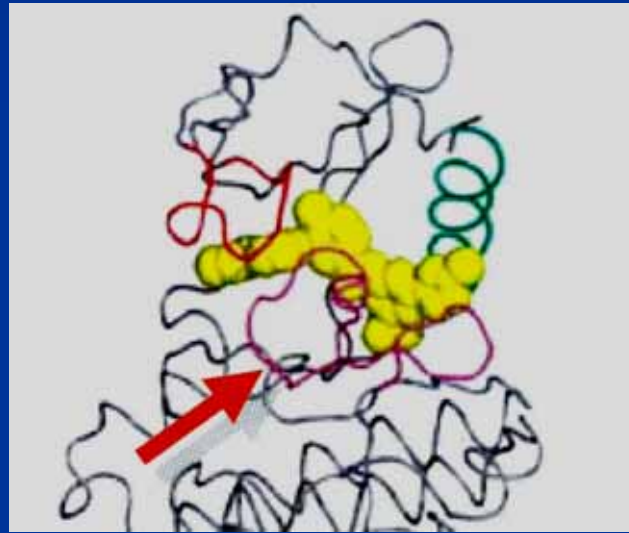
Affinity of Three TKIs to Abl

Imatinib



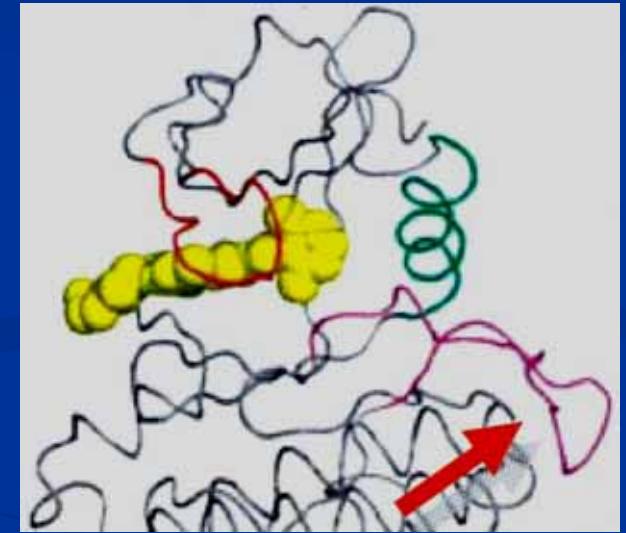
× 1

Nilotinib



× 30

Dasatinib



× 325

第III世代のチロシンキナーゼ阻害剤 (AP24534)

- 第II世代の薬剤との比較 -

	Dasatinib	Nilotinib	AP24534
効果(イマチニブの効果×)	325	30	400-500
主に阻害されるチロシンキナーゼ	SRC ABL1	ABL1	SRC ABL1 VEGF
無効なアミノ酸変異	T315I	T315I E255V	(-)
効果がやや劣るアミノ酸変異	E255K/V V299L F317L	E255K/V Y253F/H Q252H F359V	T315I E255V

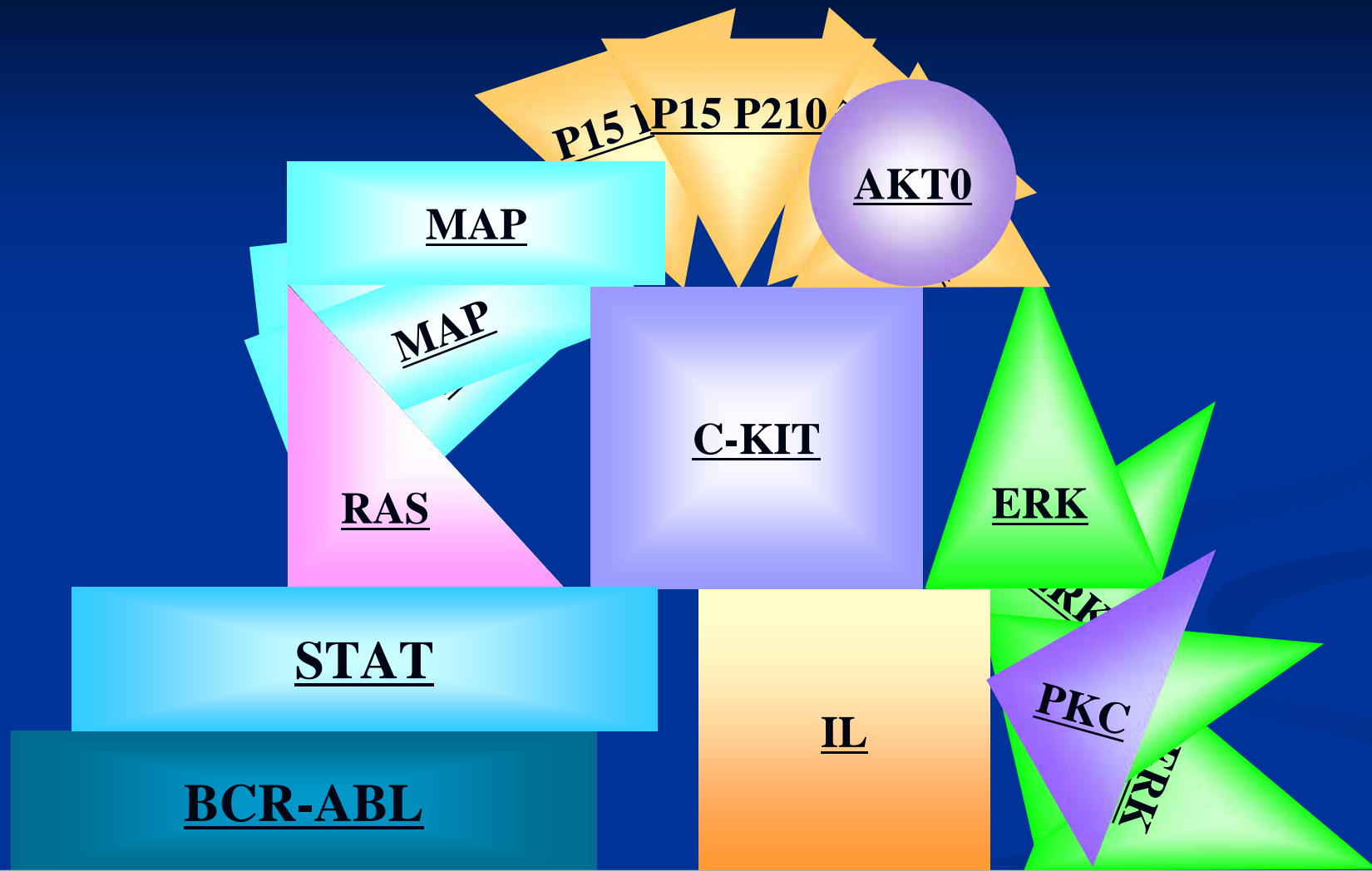
白血病に対する分子標的療法の問題点



- それ自体で根治は期待できない？
- 長期間の治療が必要。
- 治療費がかかる。
- 子供を作れない。

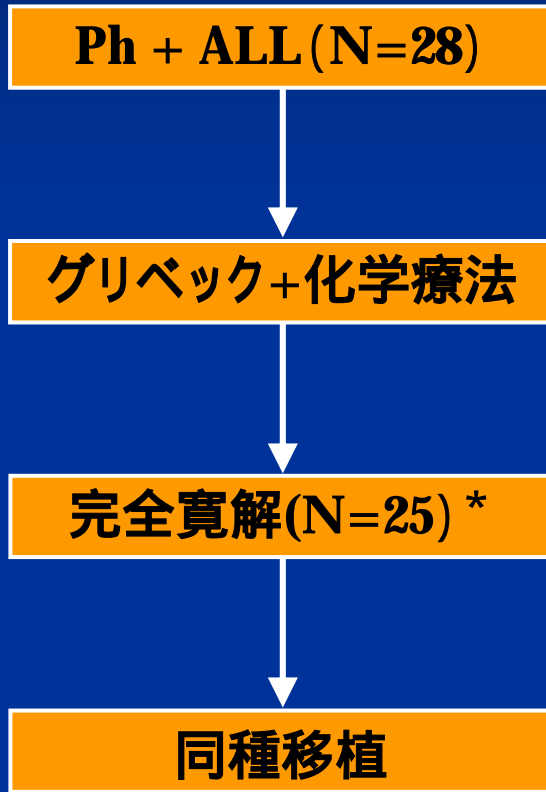
AMLに対する新規治療薬

分類・作用機序	薬剤
Farnesyl tranferase 阻害薬	Tipifarnib
FLT3阻害薬	PKC412
	CEP-701
プロテアソーム阻害薬	Bortezomib
脱メチル化薬	Decitabine
	Azacitidine
ヌクレオチドアナログ	Clofarabine
アルキル化薬	Cloretazine
アポトーシス増強薬	Bcl-2アンチセンス (Oblimeresen sodium)
P蛋白阻害薬	Zosuquidar
抗がん剤結合抗CD33抗体	GO

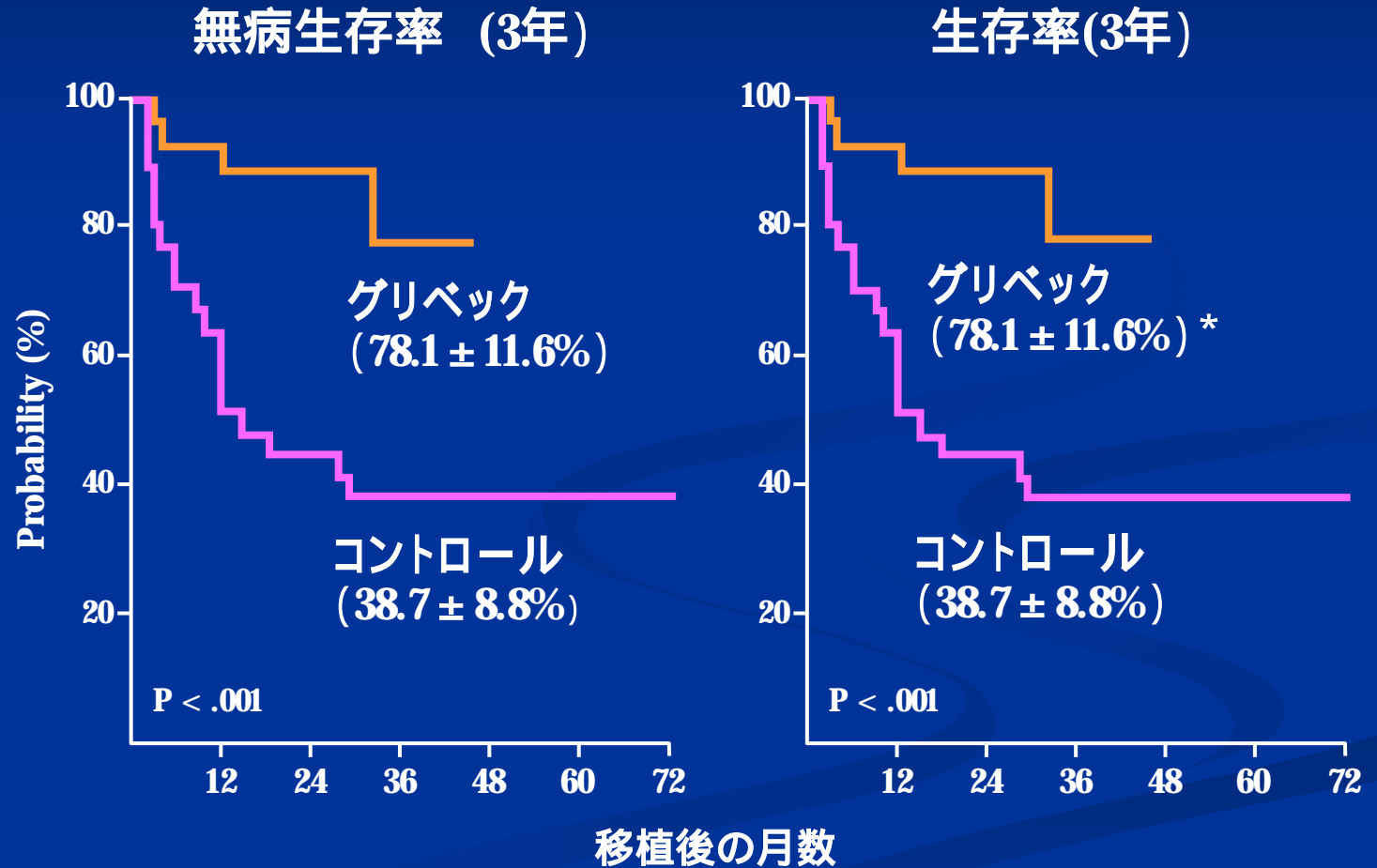


急性白血病の細胞増殖に必要なシグナル

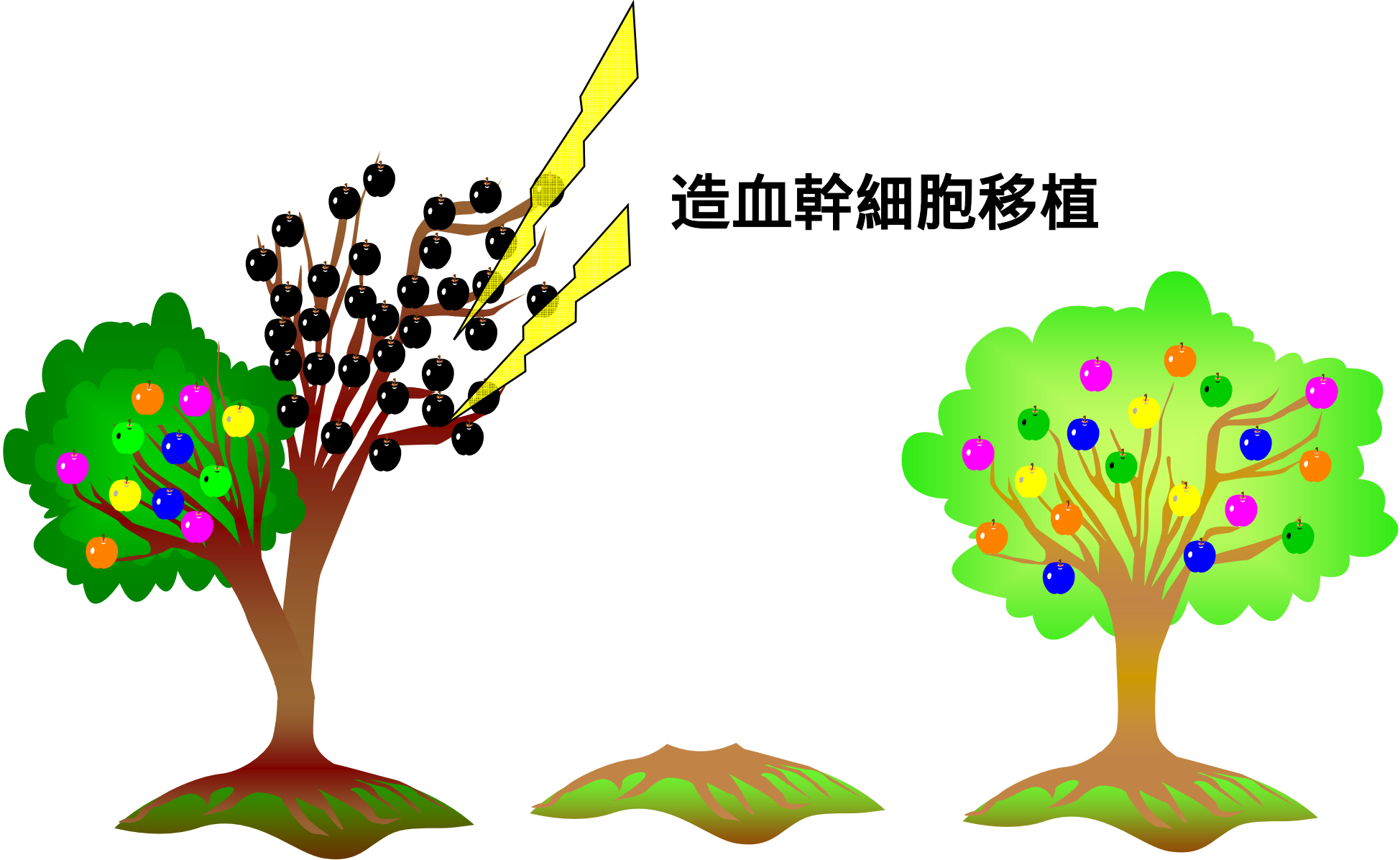
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 に対するグリベック + 同種移植の成績(韓国)



Including one CR after
Salvage Tx + Imatinib



造血幹細胞移植



造血幹細胞移植

前処置

造血幹細胞
の移植

同種免疫反応
の制御

腫瘍細胞の根絶

正常造血の破壊

免疫系の破壊

恒久的造血の回復
(2-3W)

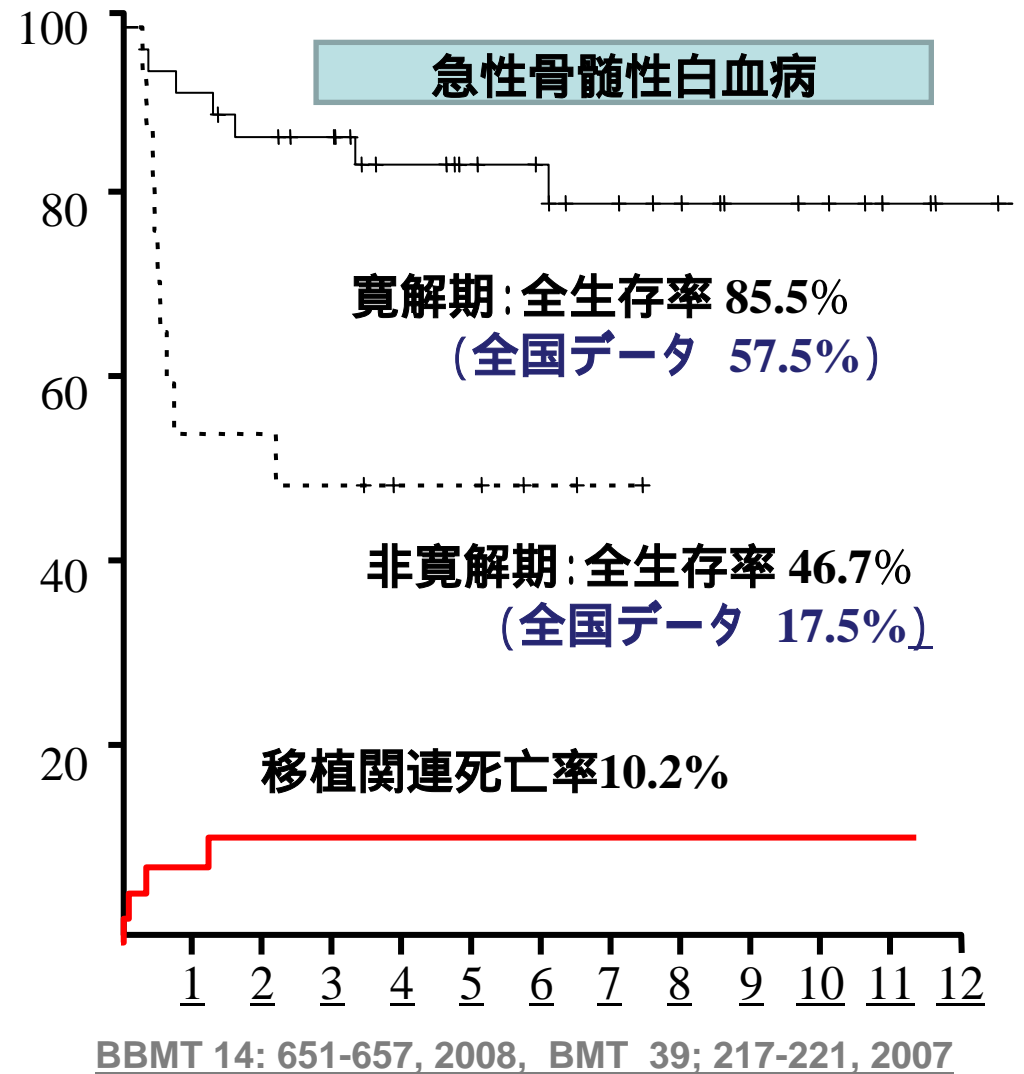
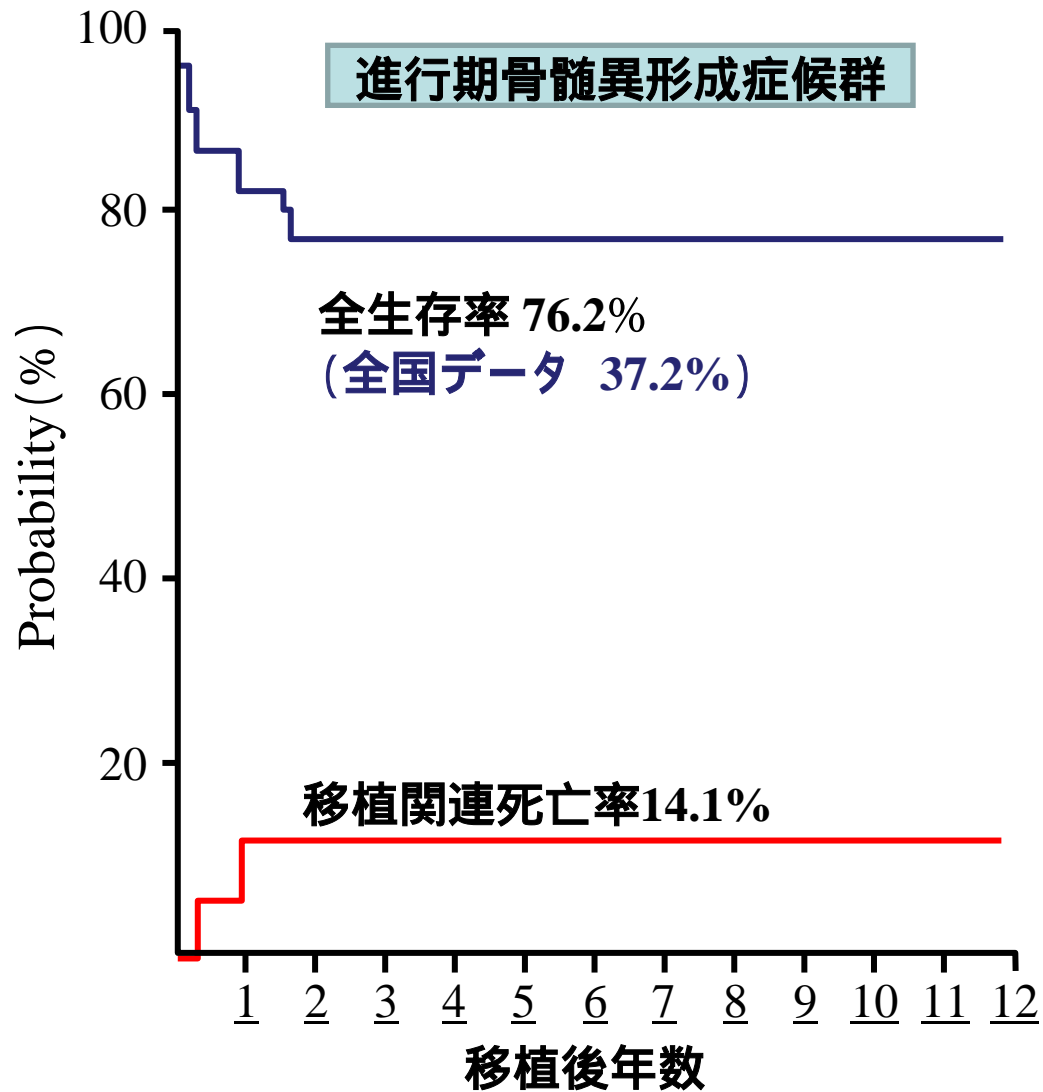
恒久的免疫系の
回復 (3-4M)

移植片対宿主病

免疫反応に伴う
抗腫瘍(GVL)効果

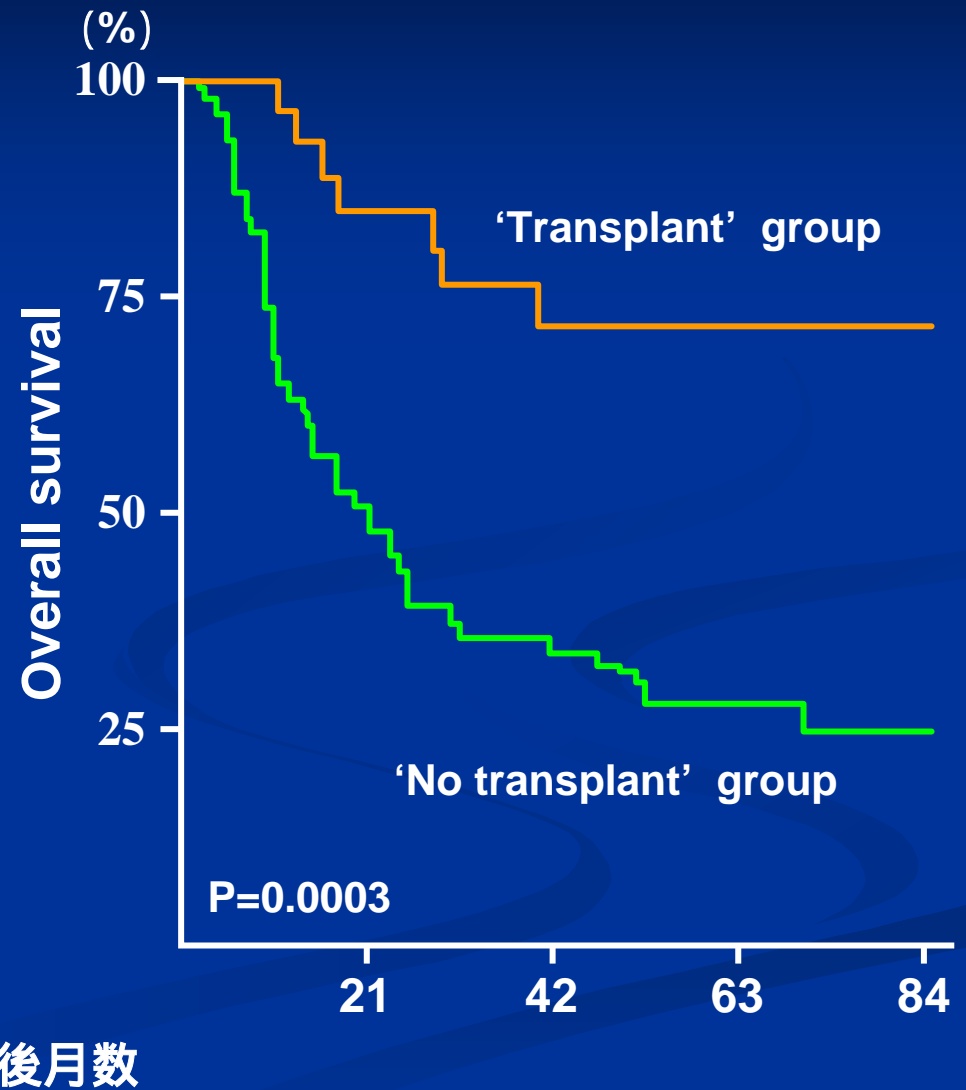
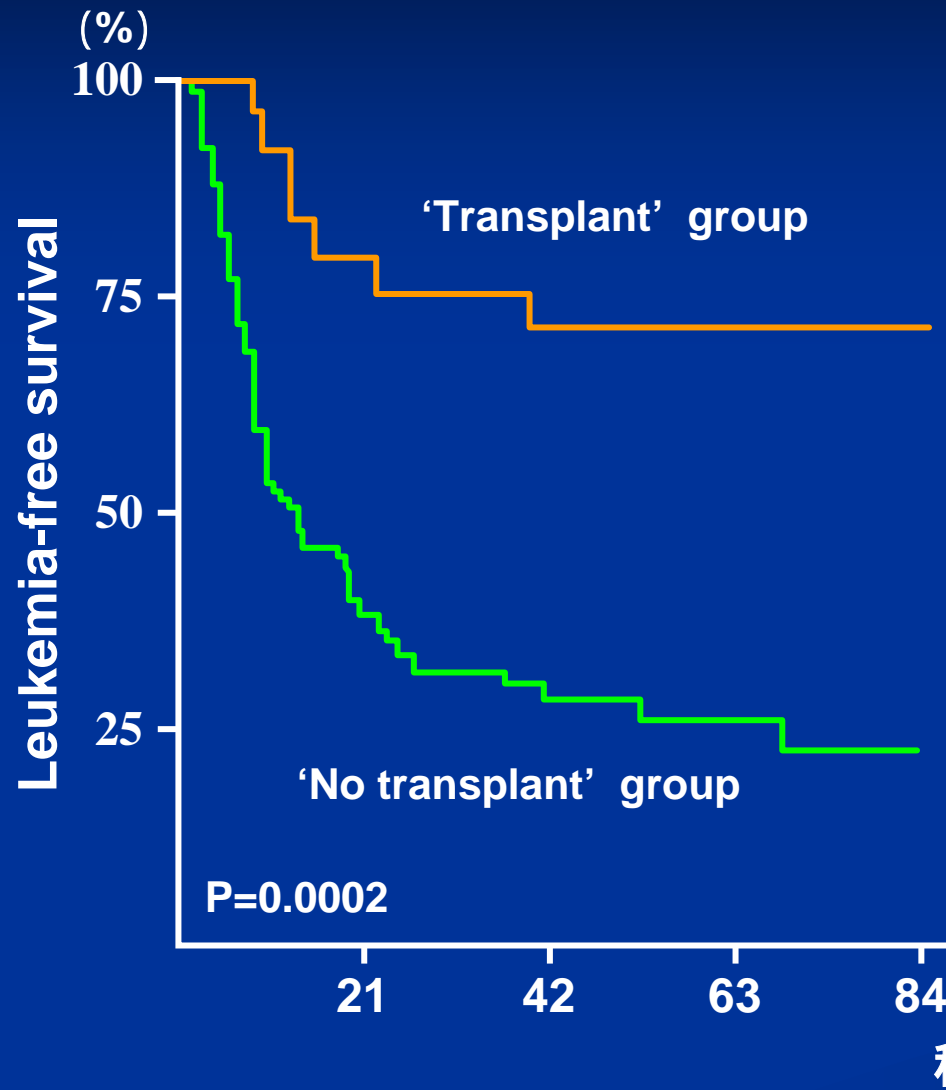
免疫系再構築遅延に
伴うウイルス感染症

慶應義塾大学病院造血幹細胞移植チームにおける 急性骨髄性白血病/骨髄異形成症候群の移植成績



BBMT 14: 651-657, 2008, BMT 39: 217-221, 2007

高齢者AMLにおけるミニ移植実施群とミニ移植非実施群の 無白血病生存率(LFS)と全生存率(OS)の比較



同種造血幹細胞移植

- Painting its brighter future -

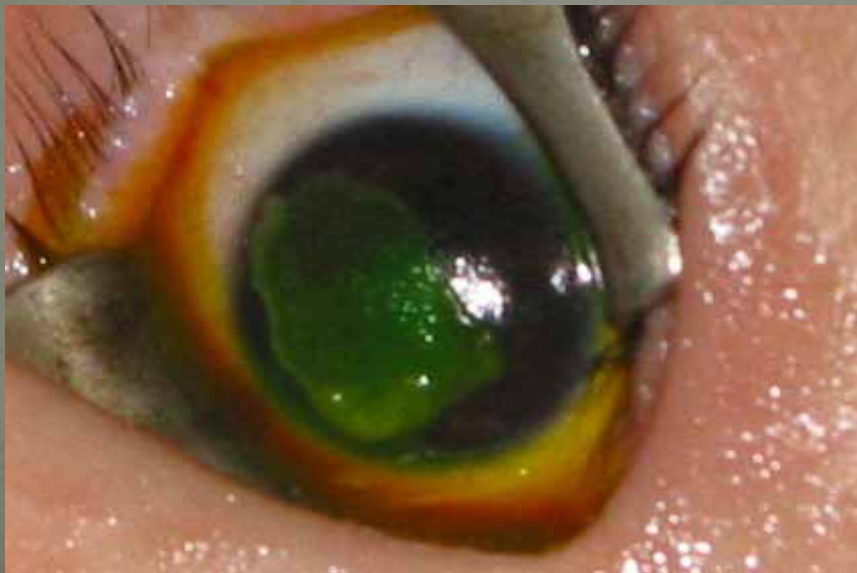
個々の患者さんの的確な予後予測法の
確立

移植後の再発の防止
(分子標的療法等の応用)

移植後後期合併症の克服
(慢性移植片対宿主病の治療)

治癒の可能性の拡大とその質の向上

慢性GVHDとその治療による不可逆的な臓器障害



UVAR[®] XTS[™] or CELLEX[™] Photopheresis Systems



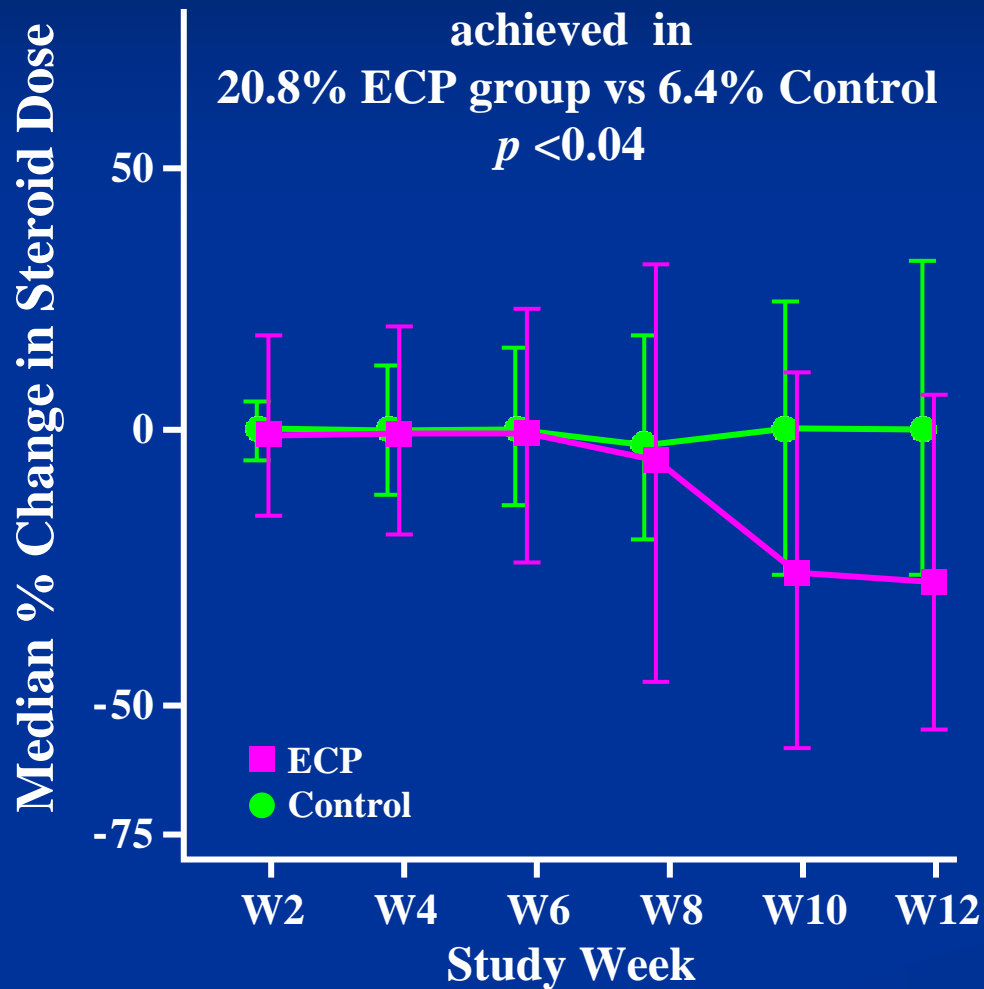
Extracorporeal Photopheresis (ECP)



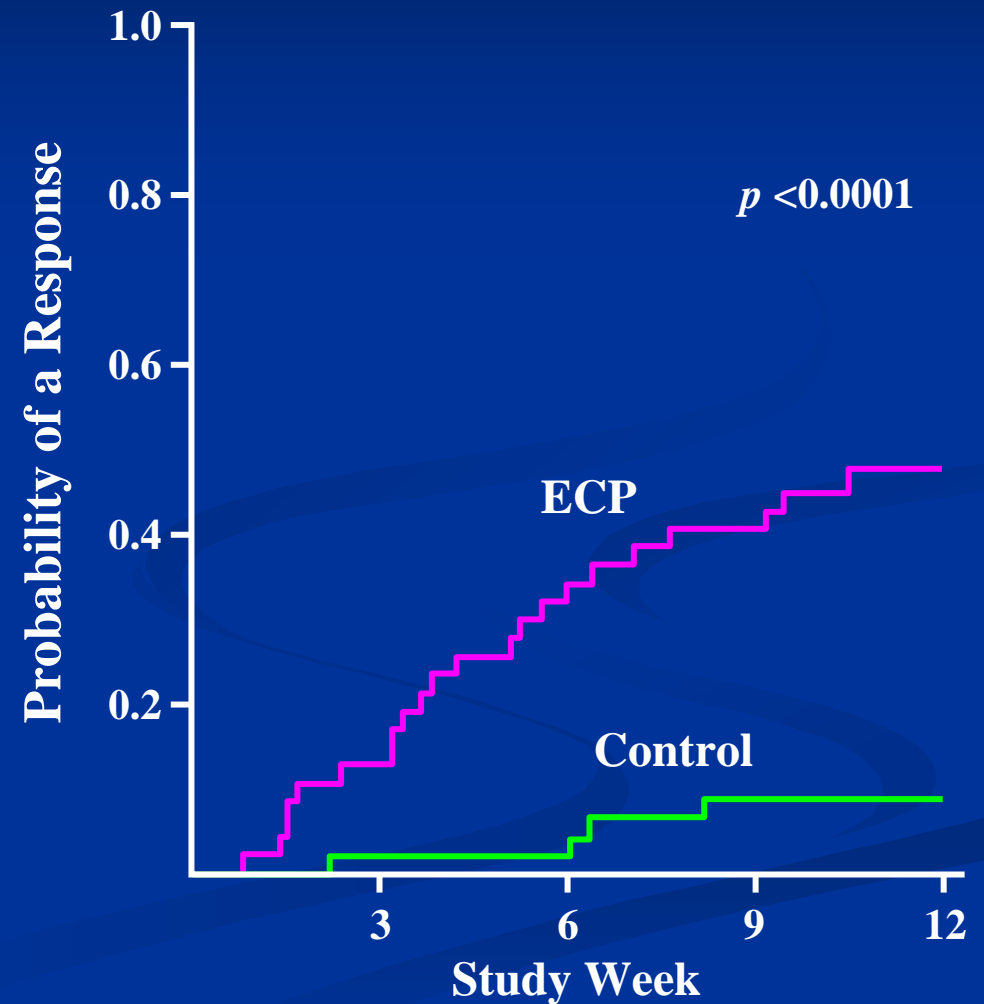
A Multicenter Prospective Phase 2 Randomized Study of Extracorporeal Photopheresis for Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease

ステロイドの減量

By 12W 50% reduction of PSL is achieved in 20.8% ECP group vs 6.4% Control $p < 0.04$

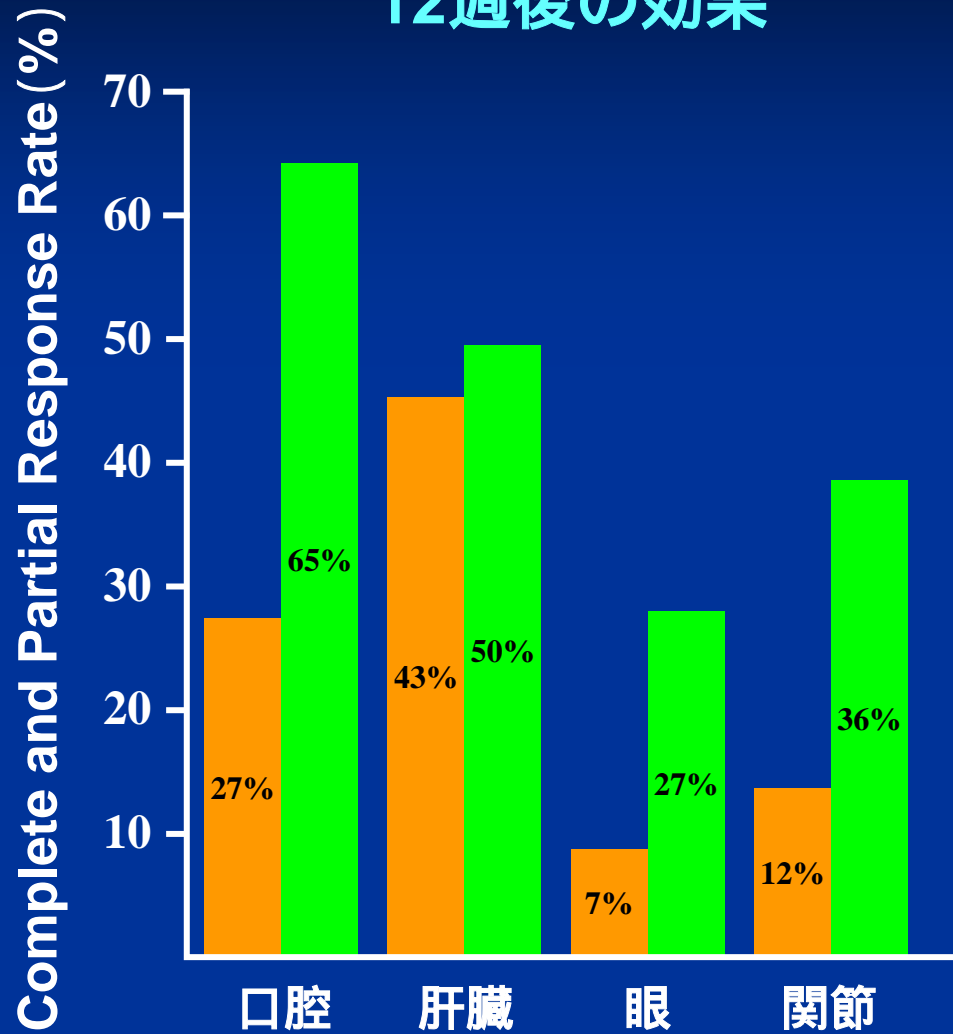


皮膚の完全/部分寛解の累積頻度



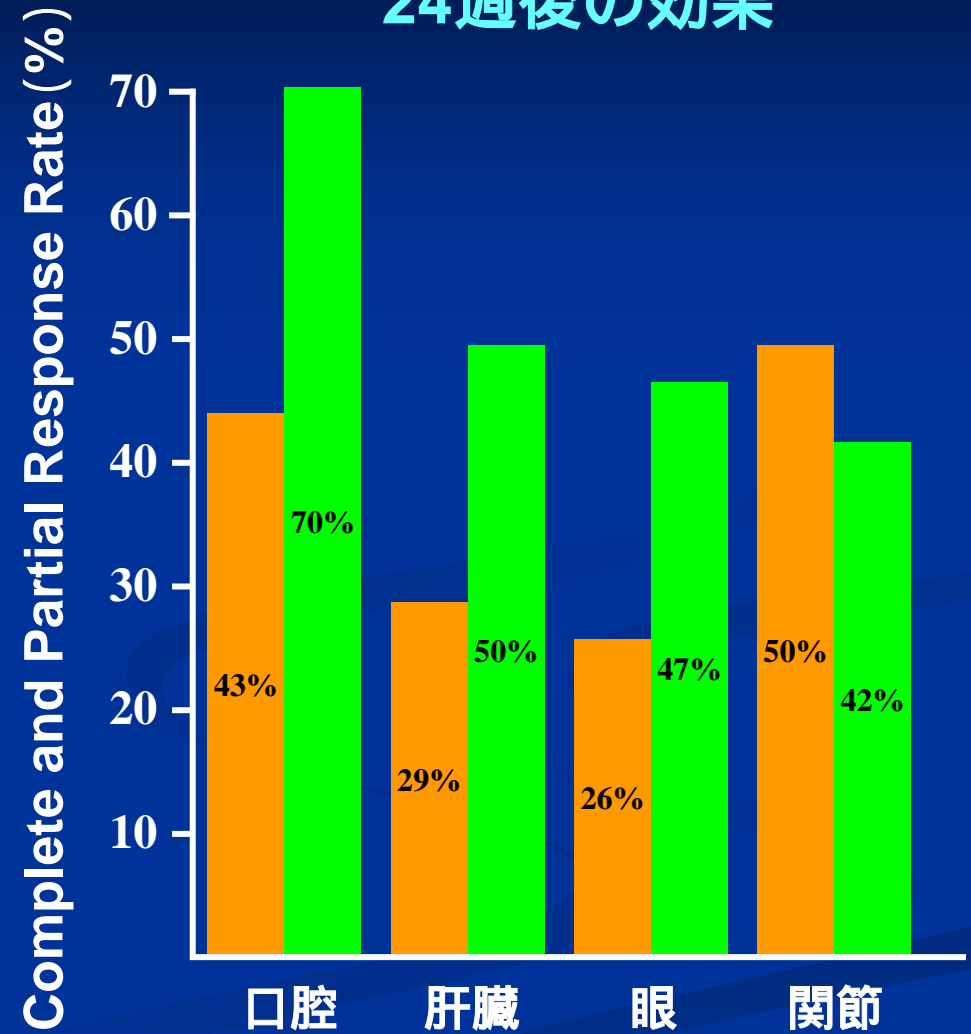
ECPによる慢性移植片対宿主病の治療

12週後の効果



Original Randomized Non-ECP
Cross-over Open-Label ECP Study

24週後の効果



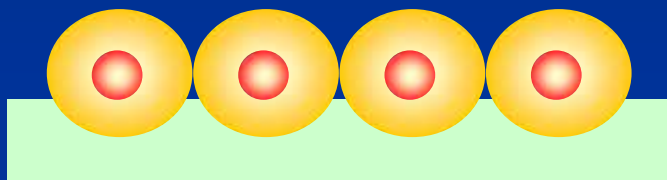
Original Randomized ECP
Crossover Open-Label ECP Study

白血病幹細胞を標的とした治療

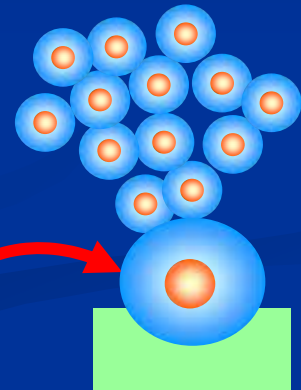
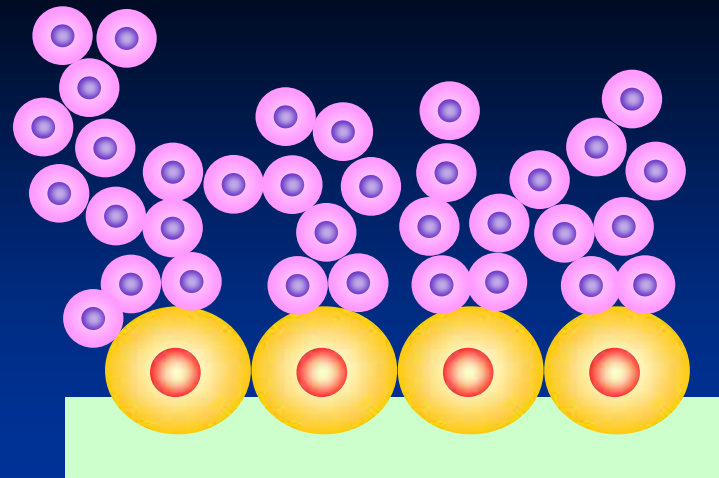


化学療法 ± 分子標的療法

造血器腫瘍の幹細胞

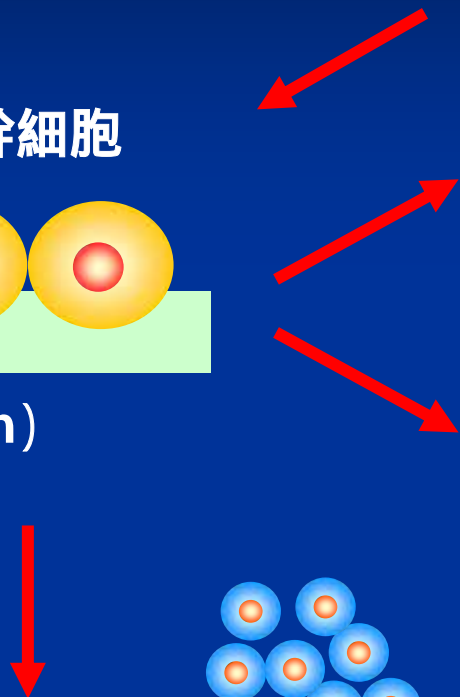
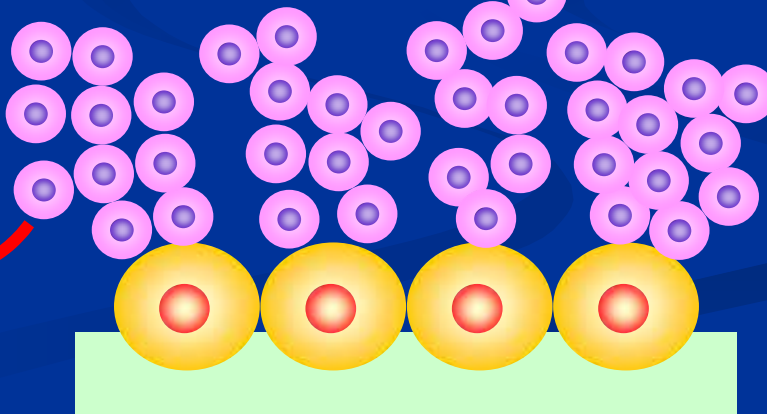
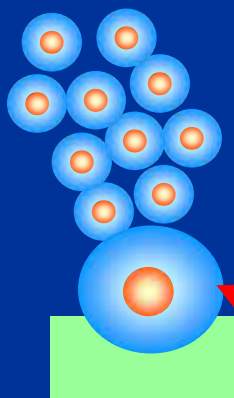
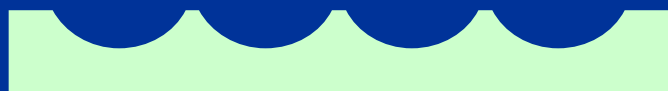


ニッチ (Nitch)



同種造血幹細胞移植

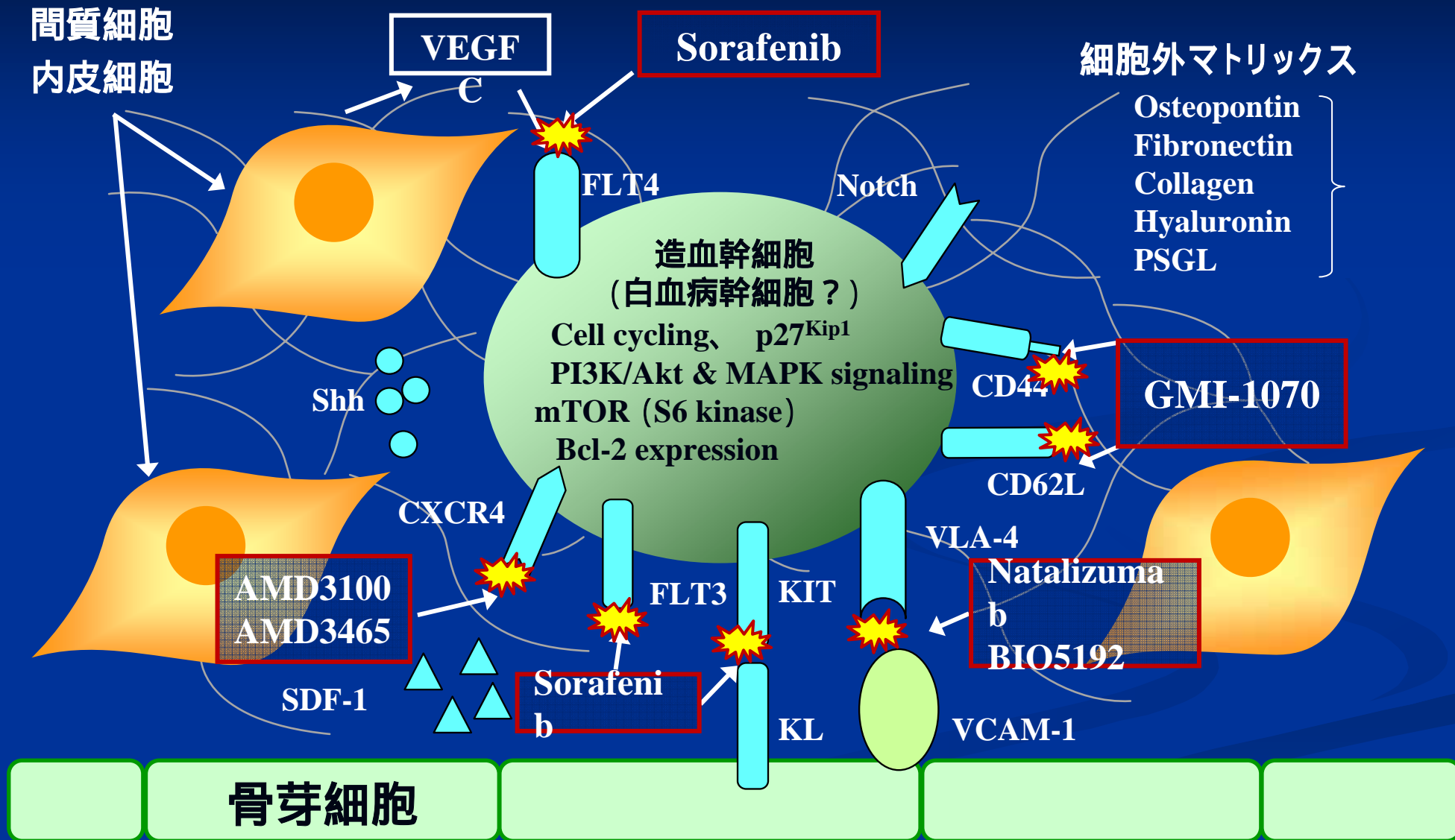
治癒



AMD3100の造血器腫瘍治療への応用

適応	施設	研究の内容
同種移植	Washington University School of Medicine	Phase II. HLA適合血縁ドナーからの造血幹細胞の動員
	MD Anderson Cancer Center	骨髄性腫瘍の前処置(フルダラビン + ブスルファン)と plerixaforの併用
化学療法	Dana Farber Cancer Institute	Phase I/II. 難治性骨髄腫を対象としたボルテゾミブ + plerixaforによる治療
	Washington University School of Medicine	Phase I/II. 難治性AMLを対象としたMEC + plerixaforによる治療
	Multicenter	Phase I/II. 難治性CLLを対象としたリツキサン + plerixaforによる治療
	Multicenter	Phase I. 骨髄性白血病を対象としたダウノルビシン + シタラビン + plerixaforによる治療

造血幹細胞の動員 / 白血病幹細胞の脱ニッチ療法





*Thank you for your
attention!!*

