



Treatment with a new synthetic retinoid, Am80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-trans retinoic acid

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 飛田, 規 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1557

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 280号	学位授与年月日	平成10年 3月23日
氏 名	飛 田 規		
論文題目	Treatment with a new synthetic retinoid, Am80, Of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-<i>trans</i> retinoic acid (新合成レチノイド Am80 による all-<i>trans</i> レチノイン酸治療後の再発急性前骨髄球性白血病の治療)		

博士(医学) 飛 田 規

論文題目

Treatment with a new synthetic retinoid, Am80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-*trans* retinoic acid

(新合成レチノイド Am80によるall-*trans*レチノイン酸治療後の再発急性前骨髄球性白血病の治療)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia; APL) は急性骨髄性白血病の一型で、染色体転座 t(15;17) とその結果により生ずる PML-RAR α 融合遺伝子を伴う。1988年、all-*trans* retinoic acid (ATRA) による分化誘導療法が報告され、高い寛解率と安全性により、現在、ATRA は、APL に対する第一選択薬となった。しかし、耐性が容易に出現し、ATRA 治療後の再発時に ATRA 単独で再寛解導入されるのは20%程度である。耐性獲得の一因として、細胞内レチノイン酸結合蛋白 (cytoplasmic retinoic acid binding protein: CRABP) の発現増加によるレチノイン酸の核内移行の低下が考えられている。

新合成レチノイド Am80は、CRABP に対する親和性が低く、皮膚の主要な受容体である RAR- γ には結合せず、ATRA の数倍の分化誘導活性を有する。従って、CRABP が増加した耐性症例に対する効果と、RAR- γ に伴う皮膚症状の軽減が期待される新たな分化誘導剤として注目されている。

われわれは、施設審査委員会の承認と、各症例ごとの「説明と同意」を得て、ATRA 治療後の再発例に Am80による分化誘導療法を施行し、併せて抗 PML 抗体を用いた免疫蛍光染色法による PML および PML-RAR α の細胞内局在パターンの変化から、臨床的反応性を予測し Am80の有用性を検討した。

〔患者ならびに方法〕

対象は、t(15;17)あるいは PML-RAR α により APL と診断され、骨髄の白血病細胞10%以上、performance status 3 以下、末梢血の白血病細胞1000/mm³以下、コントロール不能な DIC を認めず、妊娠中でない症例とした。Am80は経口で6 mg/m²を連日投与したが、反応不良例では9 mg/m²まで増量し、重篤な副作用が出現した症例では、3 mg/m²へ減量、または中止した。

また、骨髄中の白血病細胞が得られた17例で、10⁻⁸Mと10⁻⁶Mの ATRA と Am80で48時間培養後、抗 PML 抗体で免疫蛍光染色し、PML および PML-RAR α の細胞内局在を検討した。

Am80の血漿濃度は、正常ボランティアにより4 mgの内服後、HPLC法により測定した。

〔結果〕

評価可能症例は24例で、年齢中央値49歳、骨髄中の白血病細胞は同60%で、治療前の白血球数は同1300/mm³であった。14例 (58%) が CR に到達し、20~58 (中央値41) 日を要した。1例でレチノイン酸症候群が発現したが、回復後 CR に到達した。皮膚症状は、ATRA より軽微で、トリグリセリドの増加が16例 (最高1166mg/dl) に見られた。

PML-RAR α および PML は、正常細胞では核内に限局して speckled pattern に、APL 細胞では微細顆粒状に核および細胞質内に染色された。染色パターンは、形態的变化や、臨床的改善に先行して正常化した。完全に分化したものを1、不完全なものを0.5として細胞100個でスコア化したところ、臨床成績とよく相関した。

血漿中のAm80濃度のピーク値は内服後2～3時間で $1.2 \times 10^{-7} \text{M}$ であった。

〔考察〕

Am80はCRABPに対する低親和性と、強い分化誘導能を有し、一部のATRA耐性再発例にも有効である。従来の報告および今回の結果より、ATRA、Am80のいずれも有効な症例が20%程度、Am80のみが有効な症例が30～40%程度と推定される。

〔結論〕

1. Am80により ATRA 治療後の再発例の58%が再寛解導入された。レチノイン酸症候群以外の副作用は許容範囲であり、皮膚症状も軽微である。
2. 抗 PML 抗体による免疫蛍光染色パターンの変化は、形態的な変化、あるいは臨床的反応に先行して見られ、症例ごとの治療反応性の予測に応用が可能である。

論文審査の結果の要旨

急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) は、PML-RAR α 遺伝子再構成とその結果として染色体転座 t(15;17) を伴う。高率に汎発性血管内凝固症 (DIC) を合併し、出血による早期死亡が多くみられていたが、all-*trans* retinoic acid (ATRA) による分化誘導療法の導入以来、高い寛解率と安全性が得られるようになった。しかし、容易に耐性が出現し、ATRA 治療後の再発例では、ATRA 単独で再寛解導入できるのは約20%であるといった限界も明らかになった。耐性機序の一因として細胞内レチノイン酸結合蛋白 (cytoplasmic retinoic acid binding protein: CRABP) の発現増加によるレチノイン酸の核内移行の低下が考えられている。ATRA 耐性の克服を目的とした多くの試みは、これまで満足な成果を挙げていない。

申請者は、新合成レチノイド Am80 の強力な分化誘導活性、CRABP に対する低親和性、また皮膚の主要な受容体である RAR- γ には結合しない選択性に着目し、ATRA 治療後の再発例における Am80 による分化誘導療法を検討した。その結果、評価可能症例24例のうち14例が完全寛解 (complete remission; CR) に到達し、副作用も ATRA と比較して同等以下だった。この成績は、従来の耐性克服を目的とした治療法に比べて大変優れている。

更に申請者は、患者の白血病細胞を培養し、Am80 を作用させた後の PML および PML-RAR α 蛋白の細胞内局在パターンの変化を調べることで Am80 の臨床的反応性を早期に予測する方法も確立した。

本研究は、APL の治療における ATRA 耐性を克服した優れた治療法を示したものとして、高く評価された。

本論文の審査の過程で次のような質疑が行われた。

- 1) RAR α の分布と生理的機能について
- 2) 細胞内レチノイン酸結合蛋白の分布と機能
- 3) APL における染色体の転座の原因は何か
- 4) in vitro における Am80 の効果の点数化は問題がないか

- 5) in vitroの実験におけるAm80、ATRAの溶解方法について
- 6) ATRA無効例とt(15:17)転座の有無との関連について
- 7) APLにおいて、分化が前骨髄球レベルで停止するのはなぜか
- 8) ATRAやAm80の投与により分化した細胞は、成熟好中球として正常に機能するか
- 9) Am80は耐性が生ずるか
- 10) ATRAの耐性と血中濃度との関連について
- 11) Am80はAPLの第一選択薬となり得るか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 橋 本 久 邦

副査 教授 高 田 明 和 副査 助教授 本 郷 輝 明