

ランチョンセミナー
2017.7.26

新規薬剤がもたらす 血液病治療のinnovation

明和病院 血液内科 林 邦雄

分子標的治療薬

従来にはない作用機序を持つ新規抗がん剤の開発はがん化学療法における飛躍的な進歩をもたらしてきたが、

- gefitinib(Iressa)-----EGFR,
- imatinib (Gleevec)-----BCR/ABL
- trastuzumab (Herceptin)-----HER2
- rituximab (Rituxan)-----CD20

分子標的薬剤の導入により，がん化学療法は更に新しい展開を向かえようとしている。

エピゲノム薬

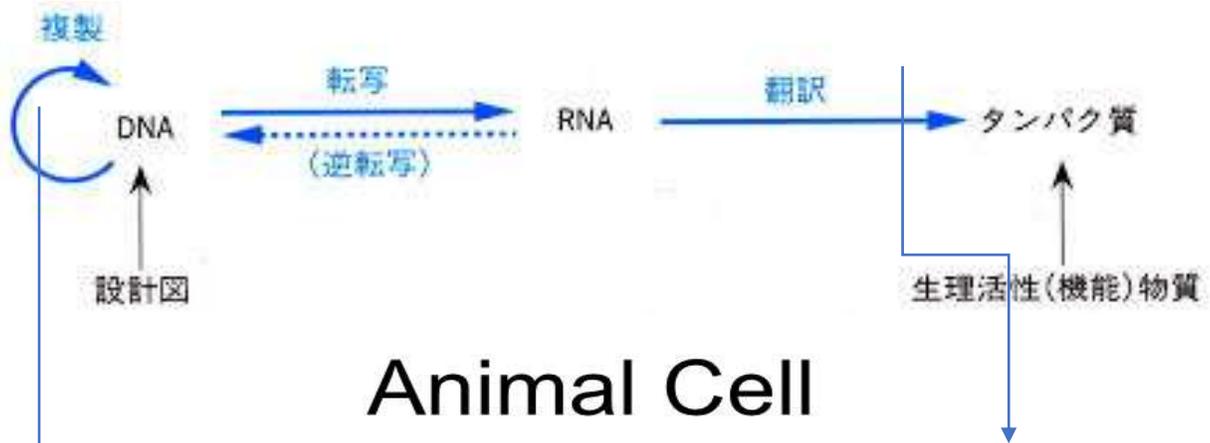
アザシチジン	ビダーザ	DNMT	MDS
ボリノスタット	ゾリンザ	HDAC	ML(T cell)

1	アレクチニブ	アレセンサ		肺がん, ALK(+)	
2	イブリツモマブチウキセタン	ゼヴァリン	2008.1	ML	CD20 Ab
3	イマチニブ	グリベック	2009.1	CML	TKI
4	イブルチニブ	イムブルビカ		CLL	BTKI
5	インフリキシマブ	レミケード			TNF Ab
6	エベロリムス	アフィニトール		腎がん	
7	エルロチニブ	タルセバ		肺がん	EGFR-TKI
8	エロツヅマブ	エンプリシティ		MM	SLAMF AB
9	オシメルニチブ	タグリッソ		肺がん	EGFR-TKI
10	カルフィゾミブ	カイプロリス		MM	PI
11	ゲフィチニブ	イレッサ		肺がん	EGFR-TKI
12	ゲムツズマブオゾガマイシン	マイロターグ		AML(CD33+)	CD33 Ab
13	スニチニブ	アービタックス	2008.7	大腸がんKRAS(w	EGFR Ab
14	ソラフェニブ	ネクサバル	2008.1	腎がん	RafKI,PDGFRI,VEGFRI,KIT
15	ダサチニブ	スプリセル	2009.1	CML	TKI
16	タミバロテン	アムノレイク	2005	AML(APL)	
17	ダラツムマブ	ダルザレック	#####	MM	CD38Ab
18	トラスツズマブ	ハーセプチン		乳がん (HER2)	
19	トレチノイン	ベサノイド		AML(APL)	
20	ニロチニブ	タシグナ		CML	TKI
21	ニンラーロ	イグザゾミブ		MM	PI
22	パニツムマブ	アバスチン		大腸がん	KRAS(-)
23	ブレンキシマブ	アドセトリス		ML CD30+	CD30 Ab
24	ボスチニブ	ボシュリフ		CML	TKI
25	ボルテゾミブ	ベルケイド		MM	PI
26	フォロデシン	ムンデシン		PTCL	PNPin.
27	モガリズマブ	ポテリジオ		ATLL	CCR4 Ab
28	ラパチニブ	タイケルブ	2009.4	HER2+がん	
29	リツキシマブ	リツキサン		ML (CD20+)	CD20A b
30	ルキソチニブ	ジャカビ		MPD, MF	JAK2I

2001

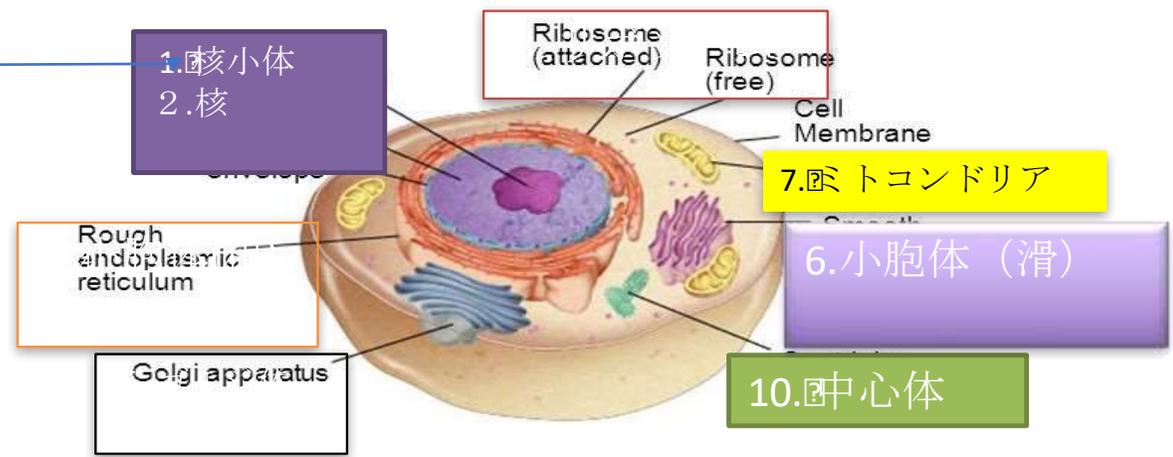
19/30

2001

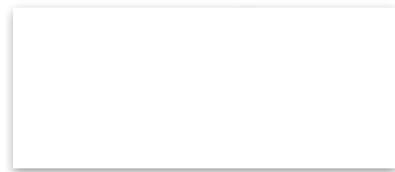


Central Dogma
セントラル ドグマ

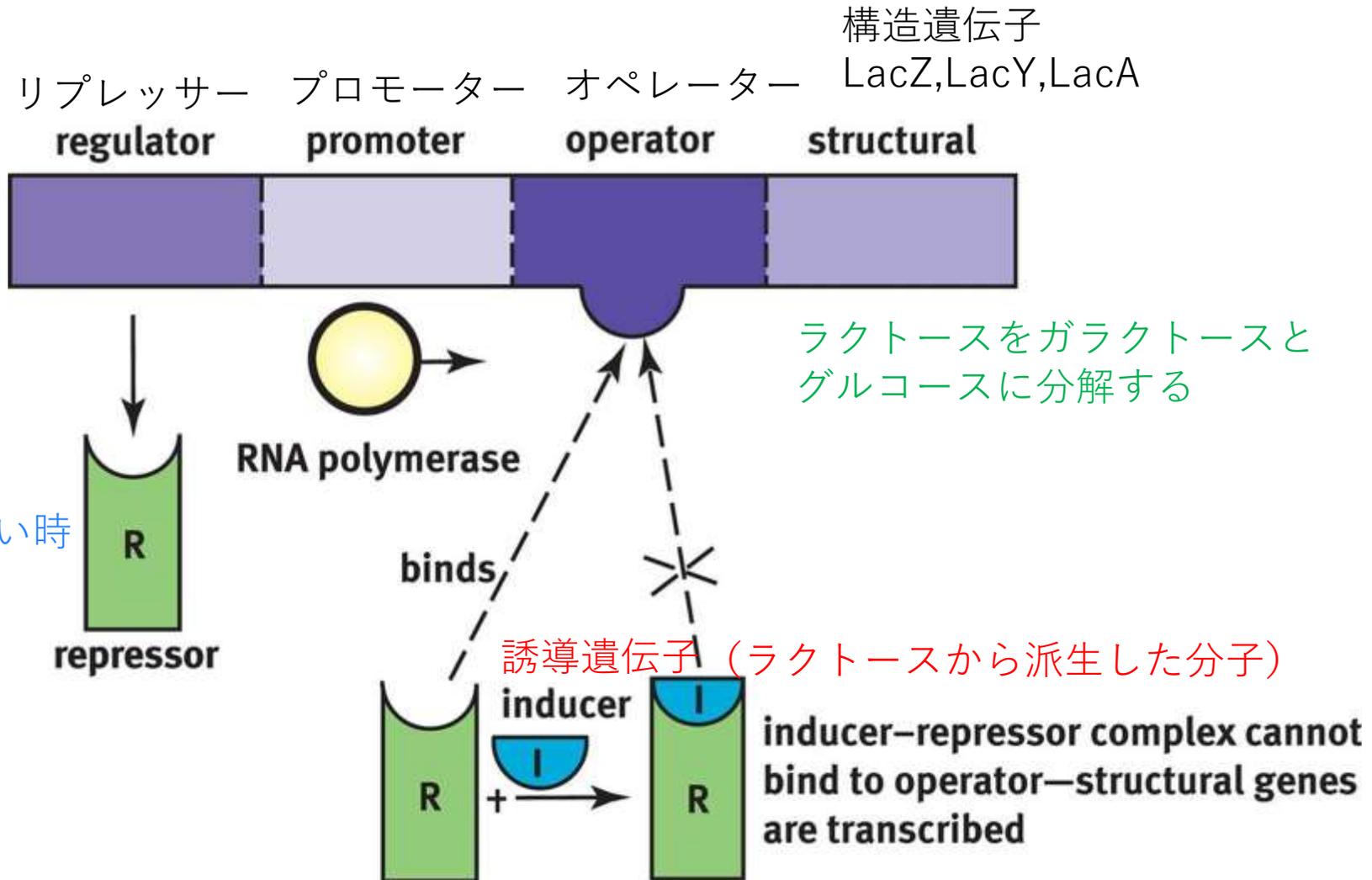
Animal Cell



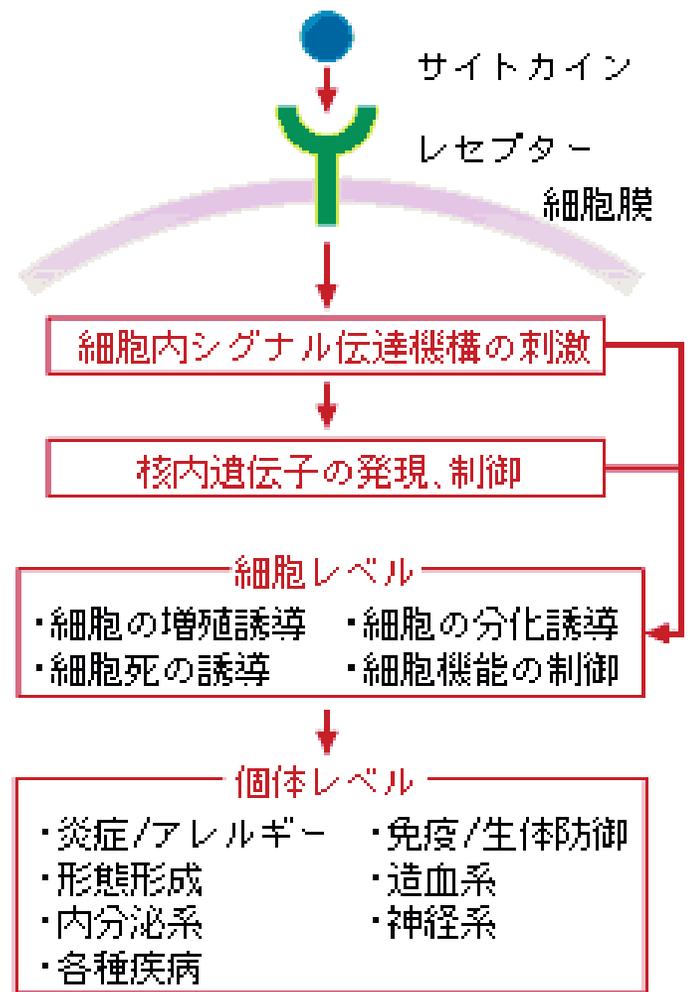
Animal Cell



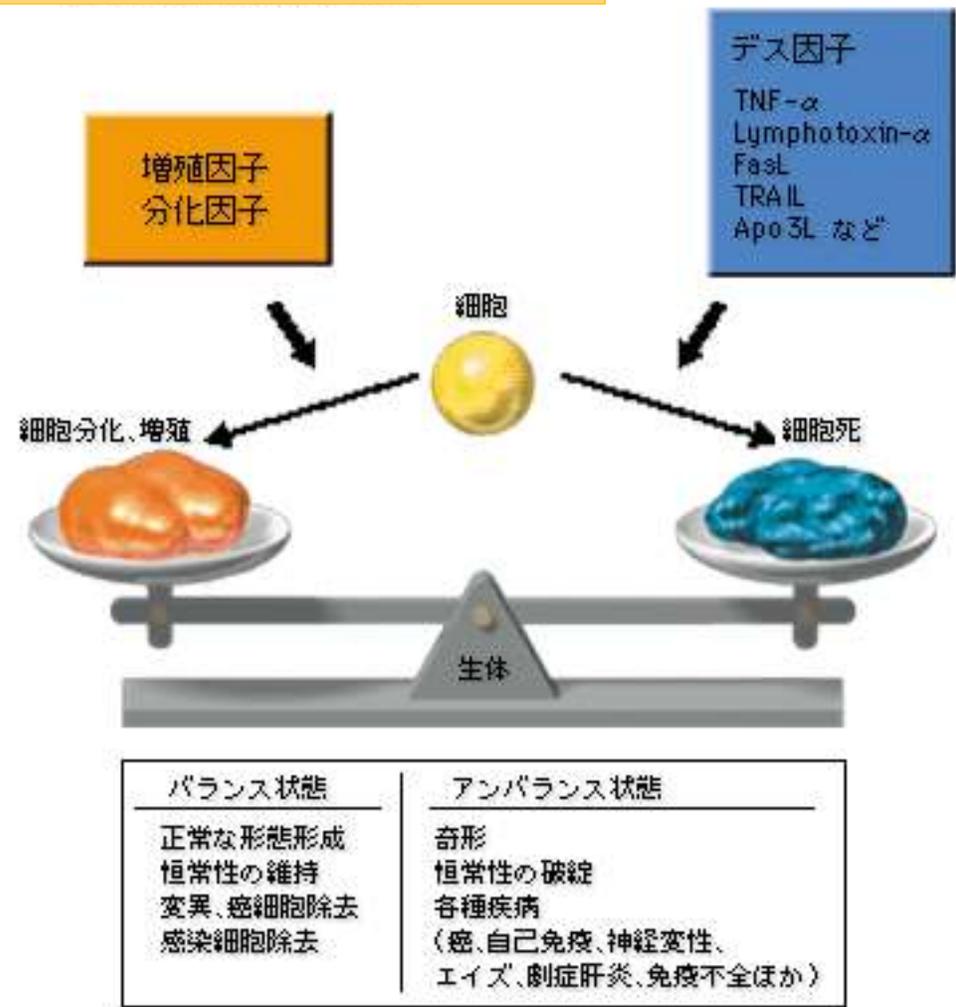
Jacob Monod Model



サイトカインとレセプター



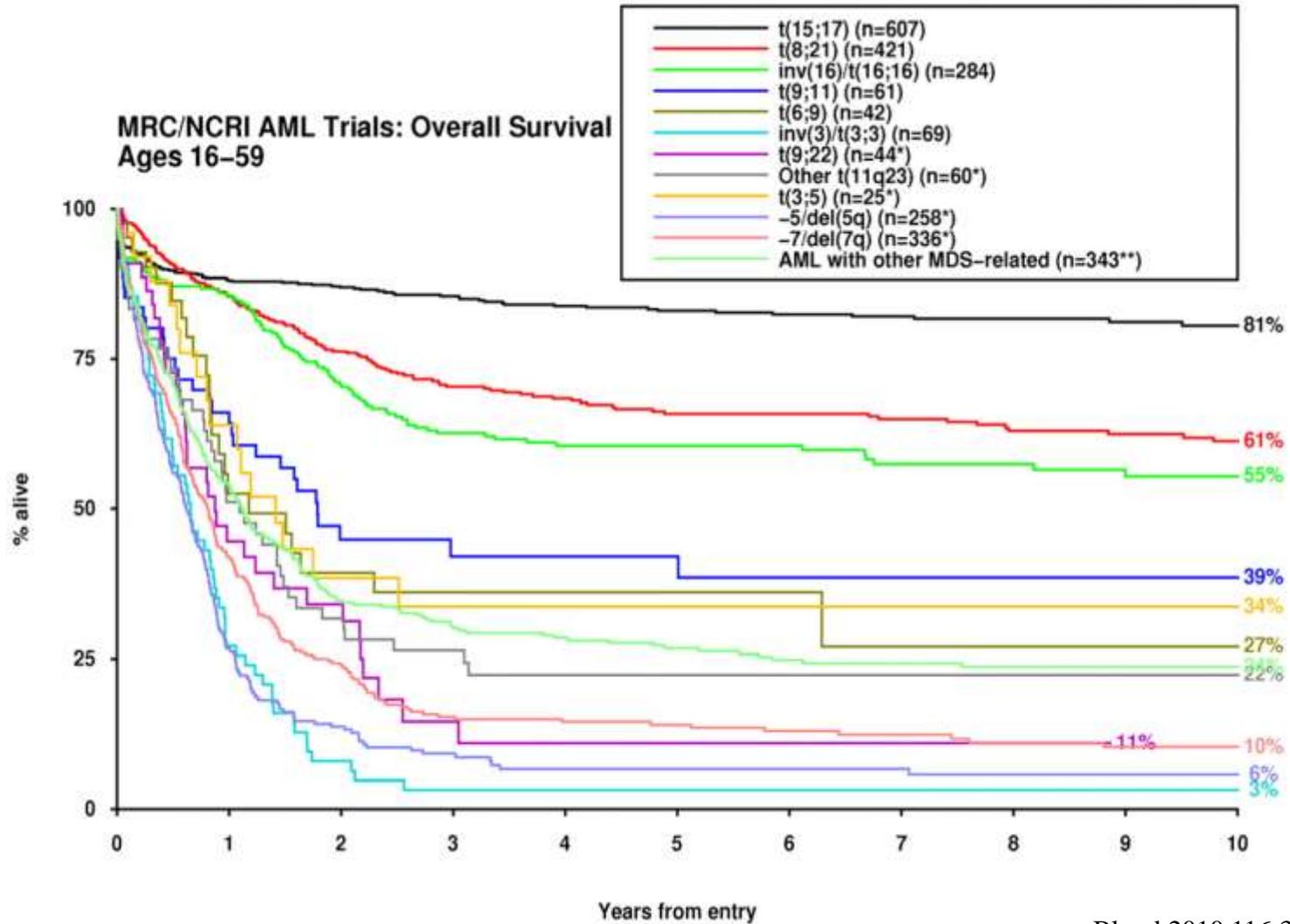
細胞の分化・増殖と細胞死



AML

急性骨髓性白血病

AML(急性骨髓性白血病)



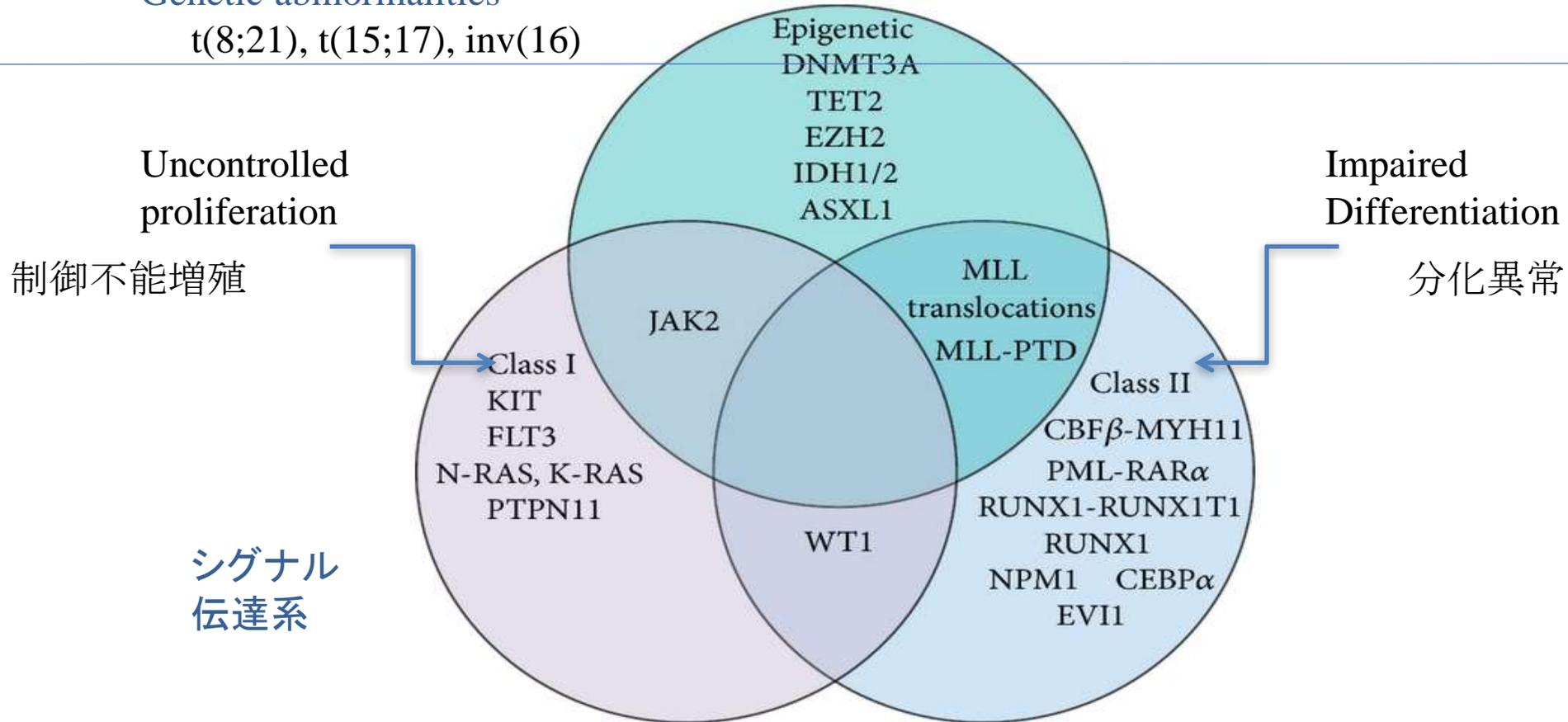
AMLにおけるkeyとなる変異

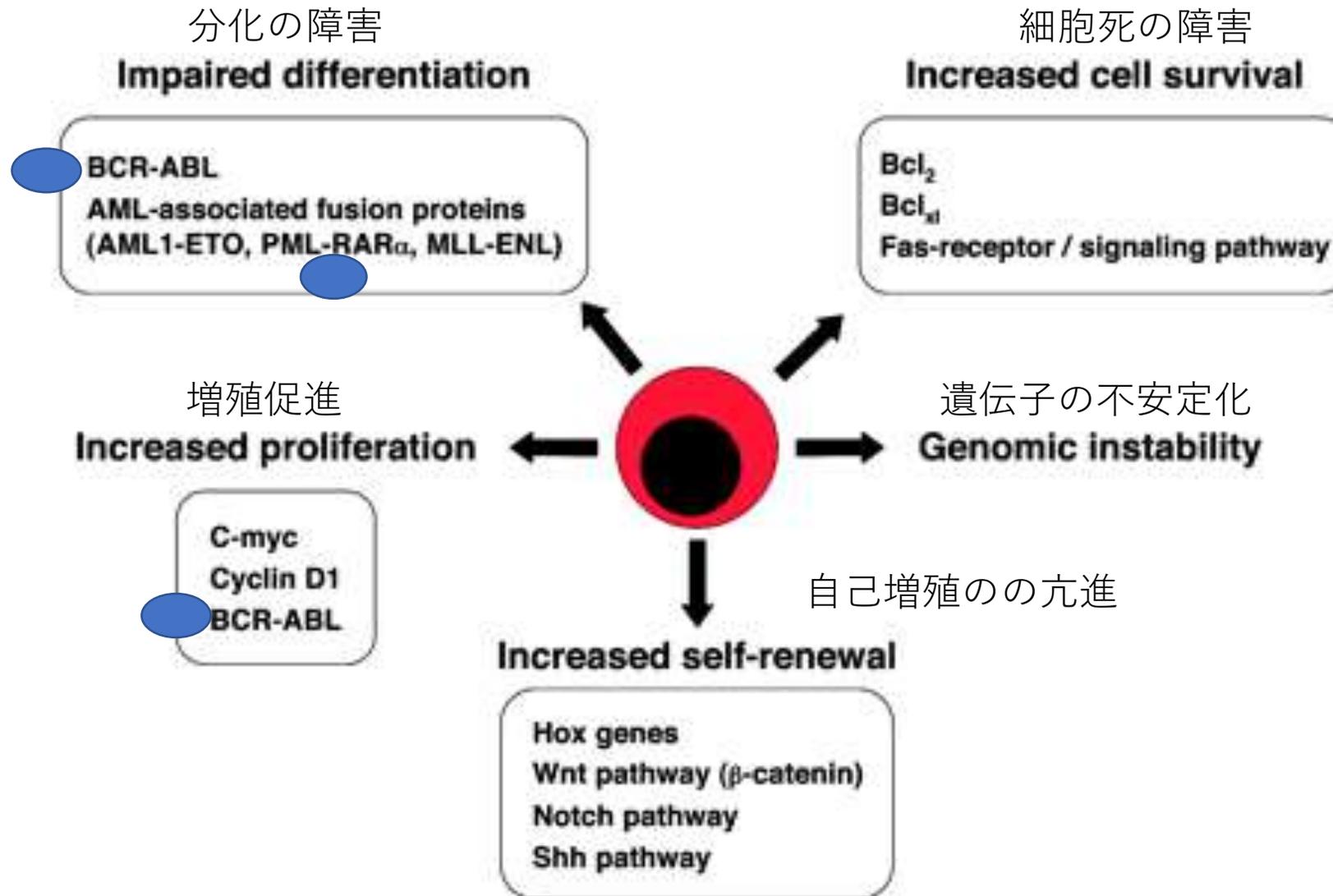
遺伝子異常

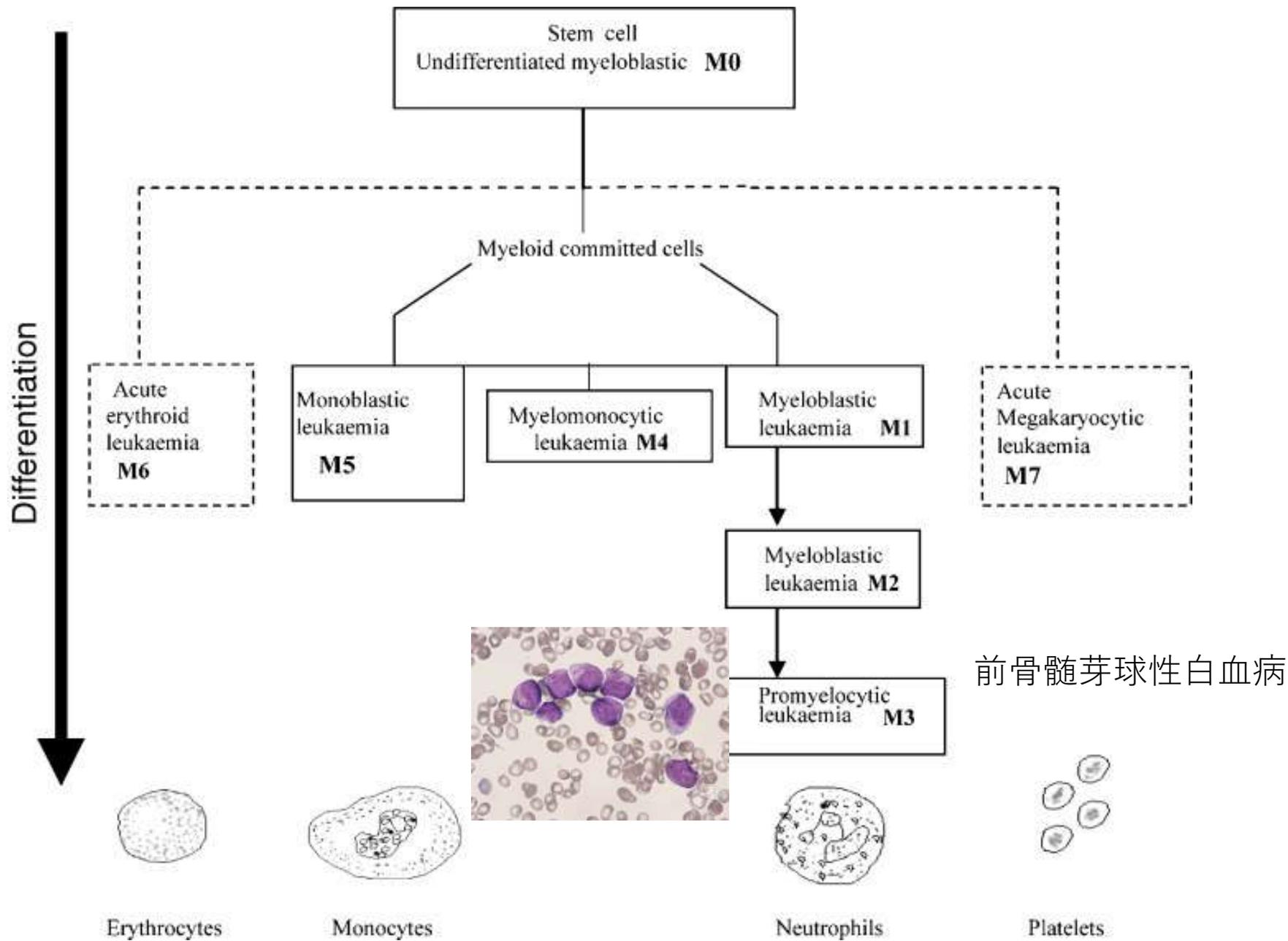
Genetic abnormalities

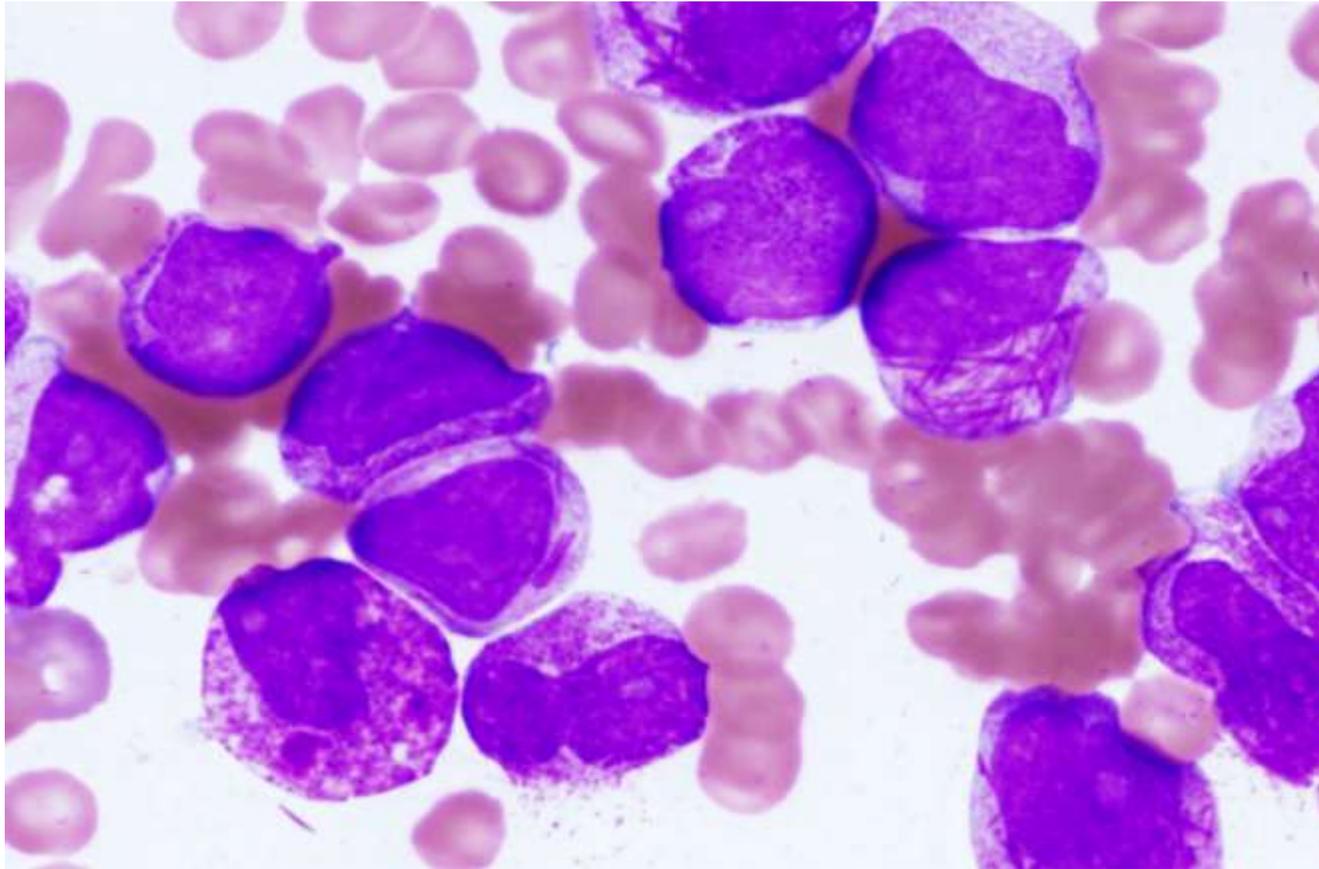
t(8;21), t(15;17), inv(16)

遺伝子発現と蛋白翻訳





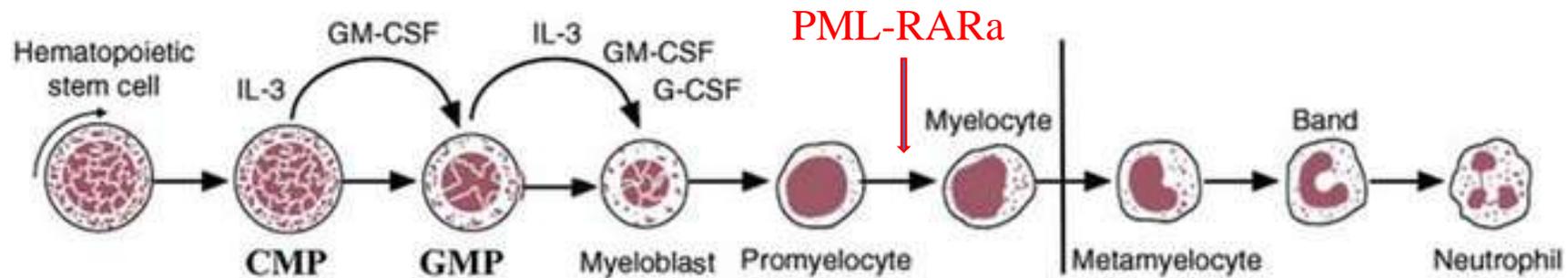




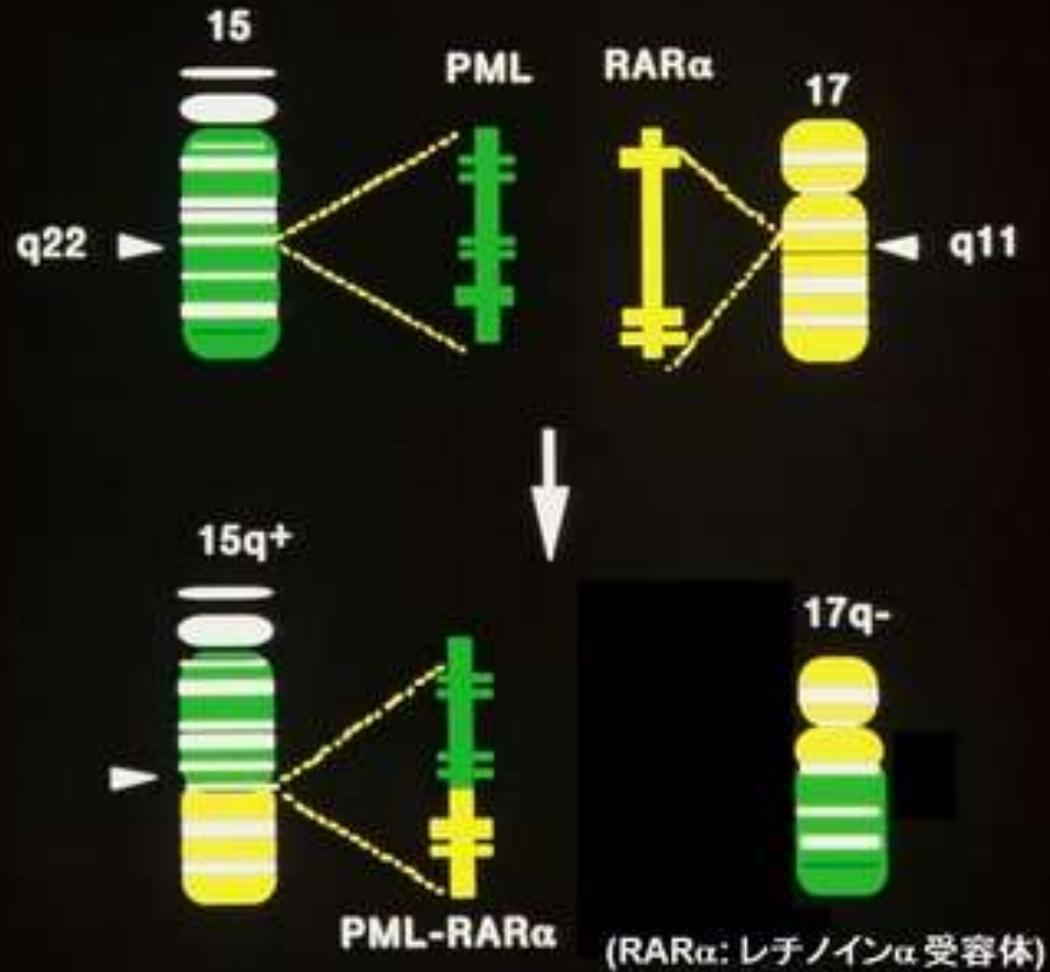
Resistant to TNF α -mediated Apoptosis, conversely, Normal proMy are sensitive To TNF α mediated cytotoxicity

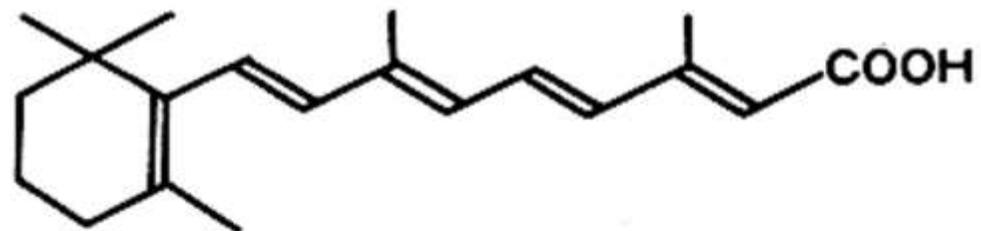
Proliferation (Mitotic) Pool

Maturation (Storage) Pool



急性前骨髄球性白血病におけるt(15:17)転座染色体

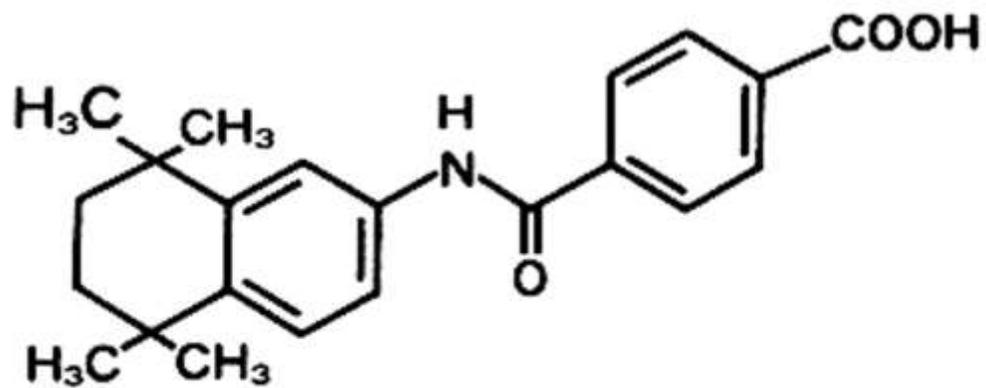




ベサノイド

ATRA

All-trans retinoic acid

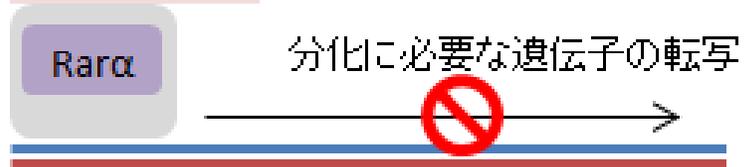


タミバロテン

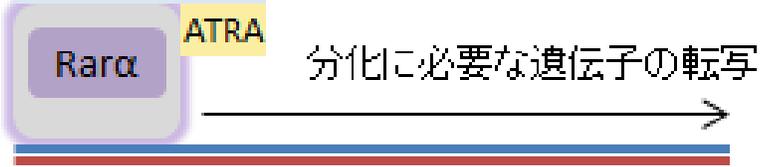
Am-80

正常細胞

転写抑制因子

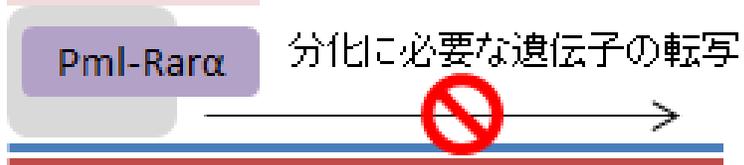


転写促進因子



がん細胞

転写抑制因子



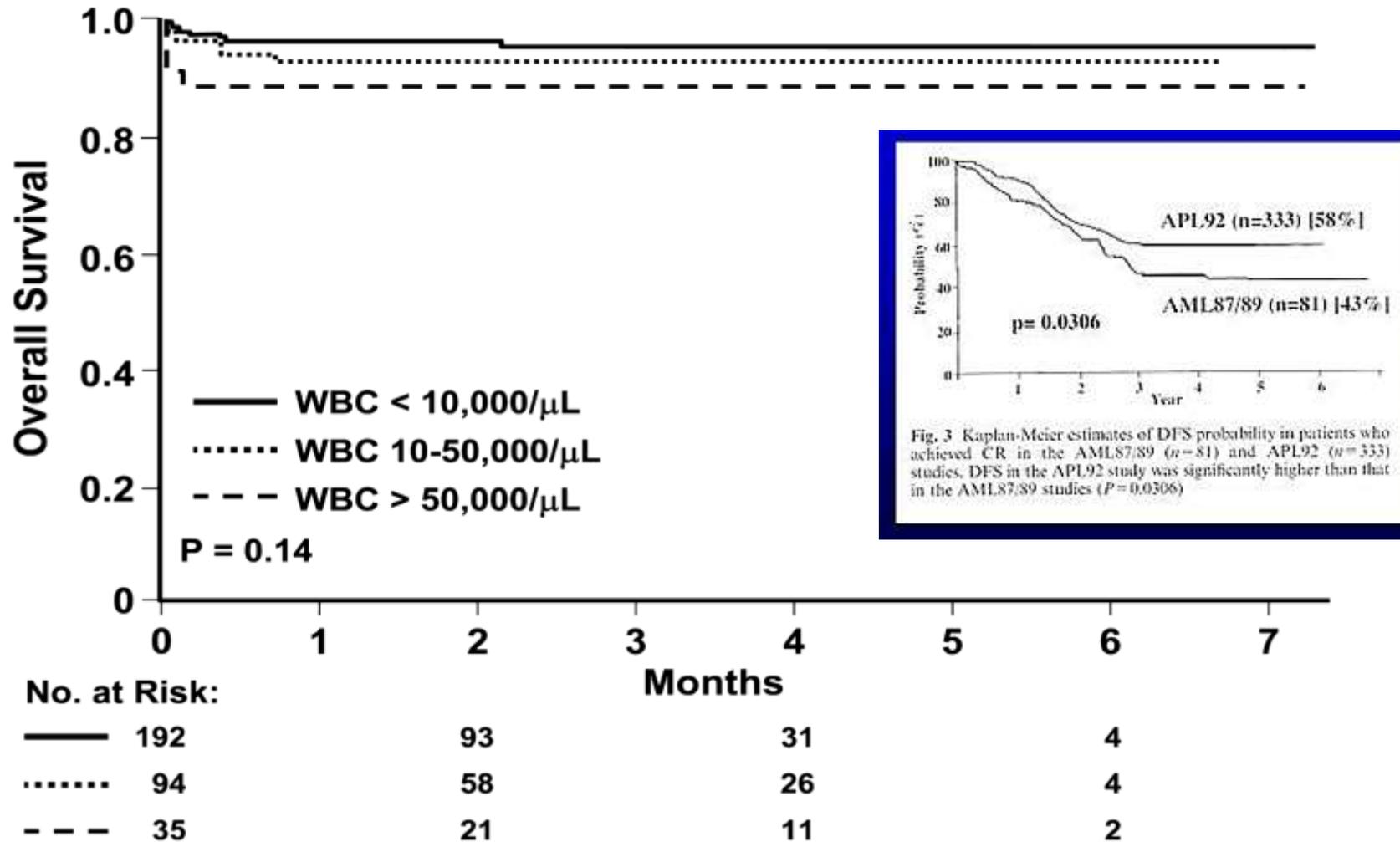
転写抑制因子



トレチノイン(ATRA)の投与

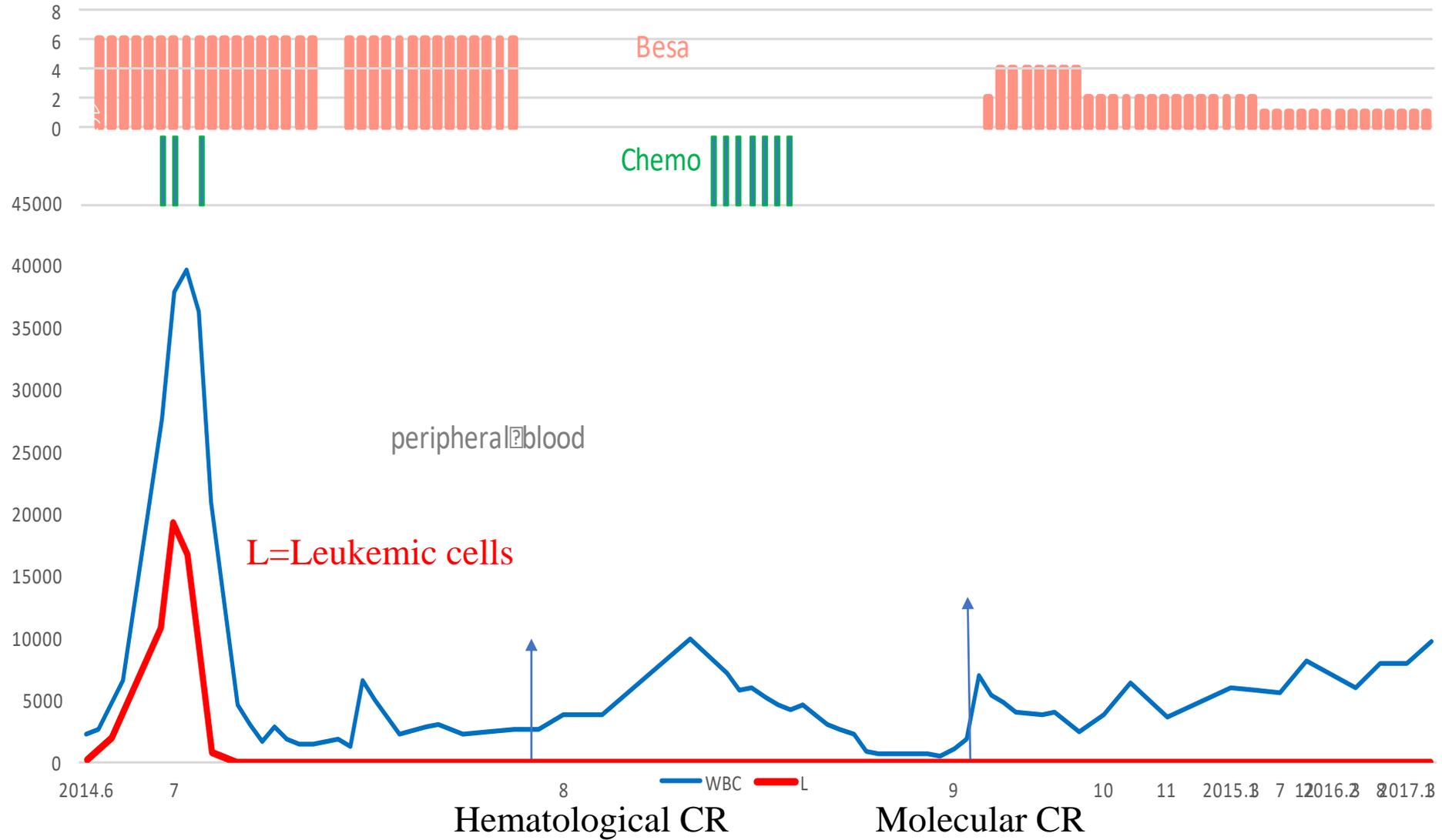


APL 2000



Tallman M S , and Altman J K Blood 2009;114:5126-5135

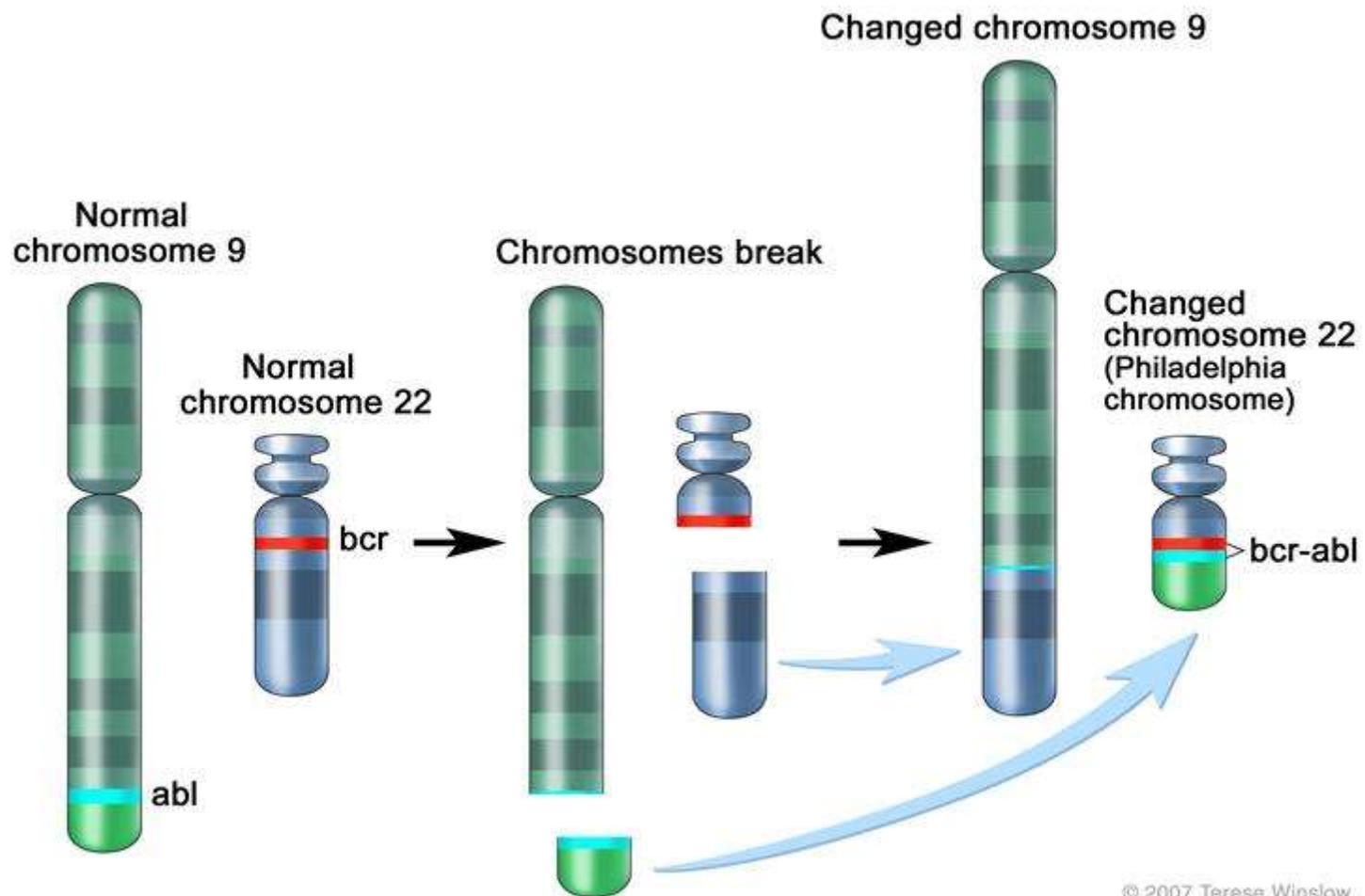
K.T. , 16y, Male, APL



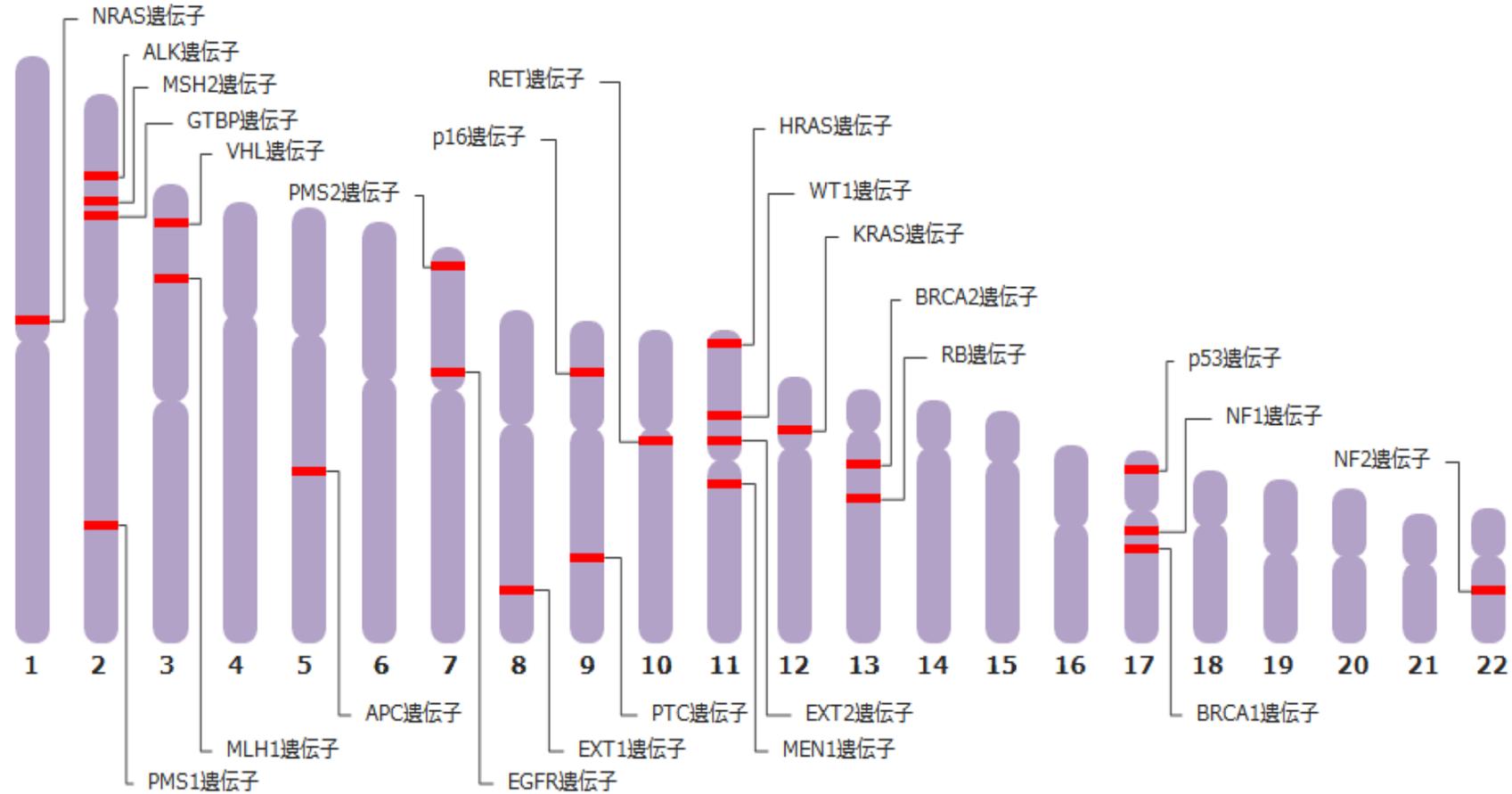
CML

慢性骨髓性白血病

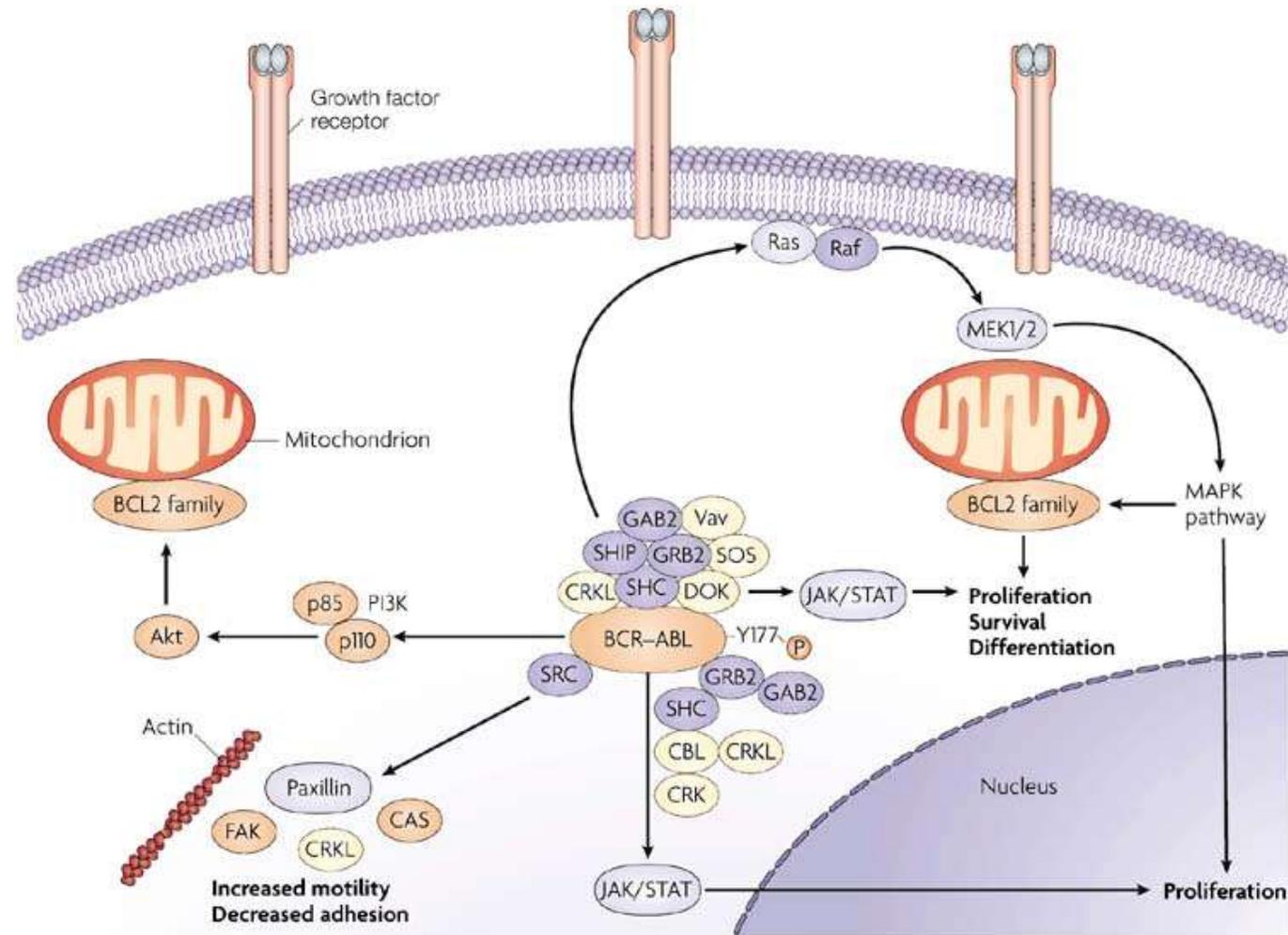
Ph1染色体 (1960)



がん遺伝子

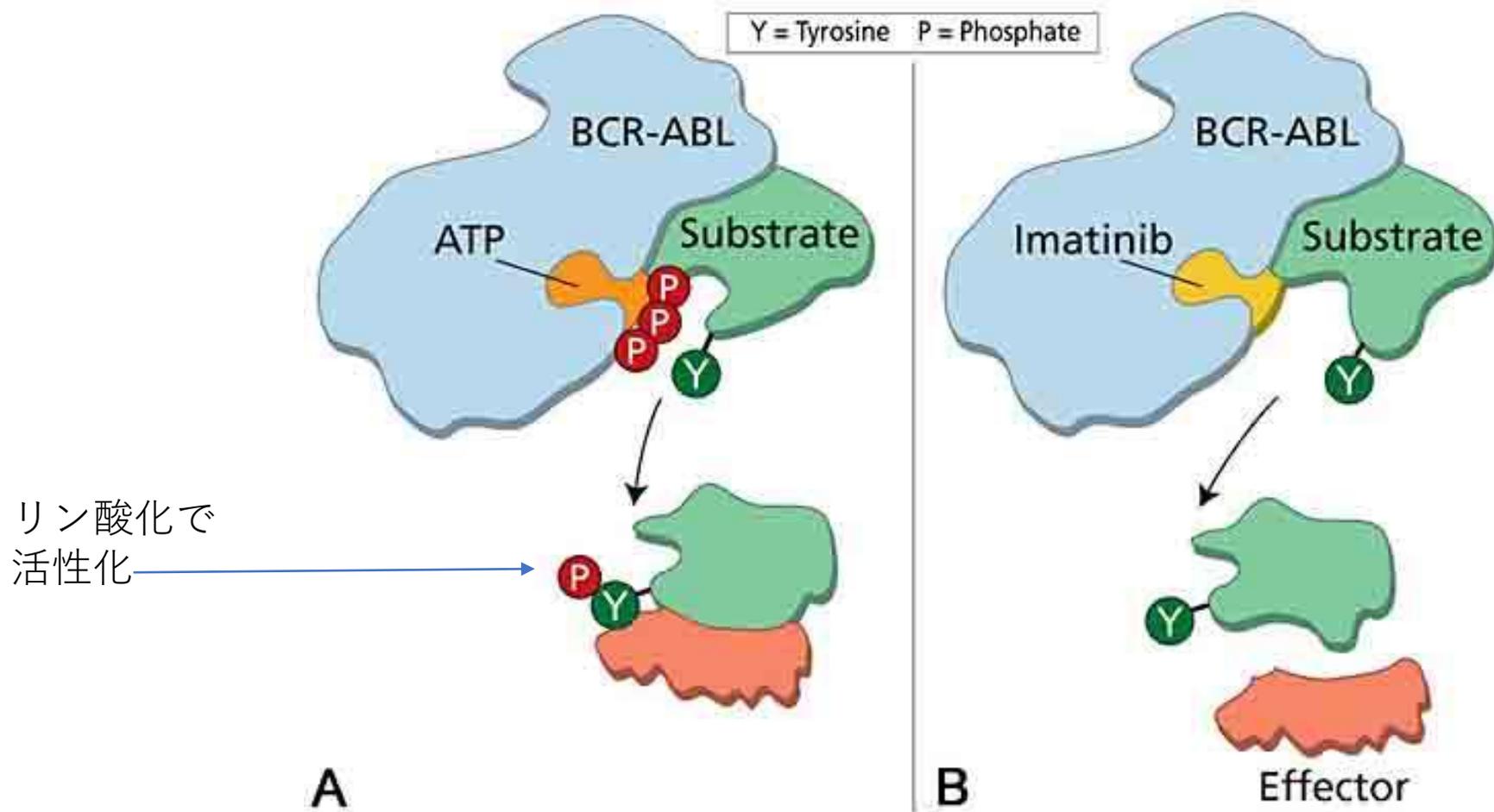


BCR/ABL蛋白とシグナリング

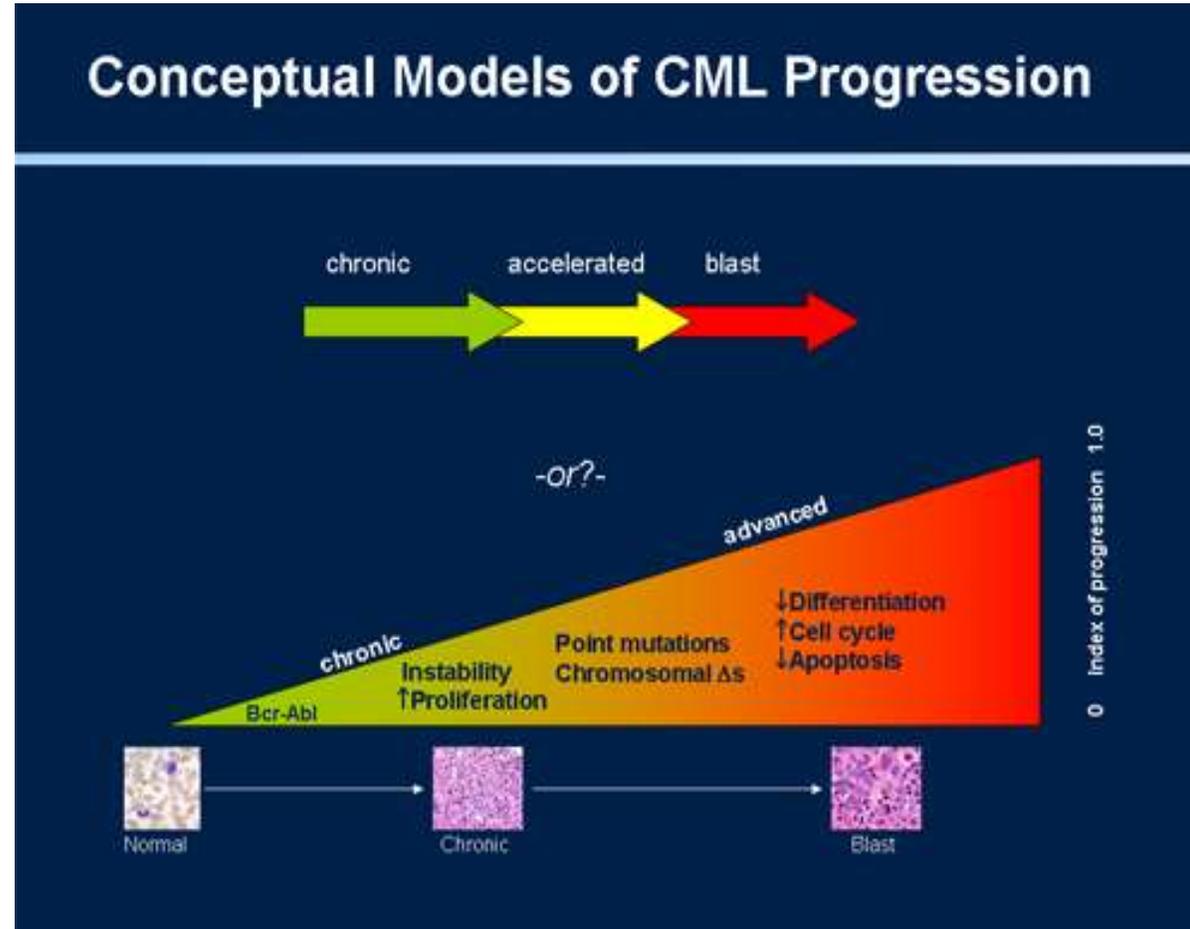


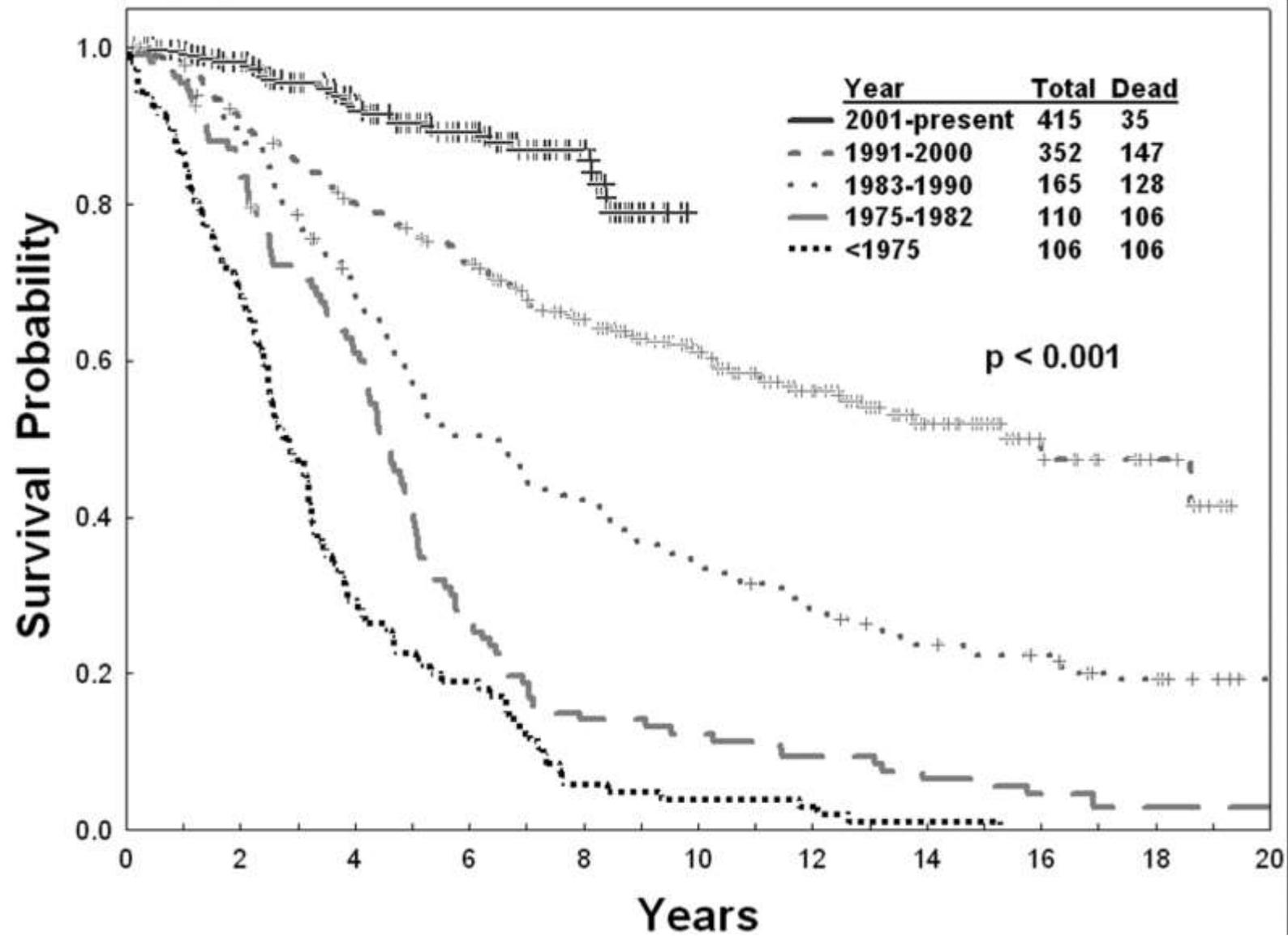
TKI (Imatinib)の作用

チロシン (T)キナーゼ (K)阻害剤



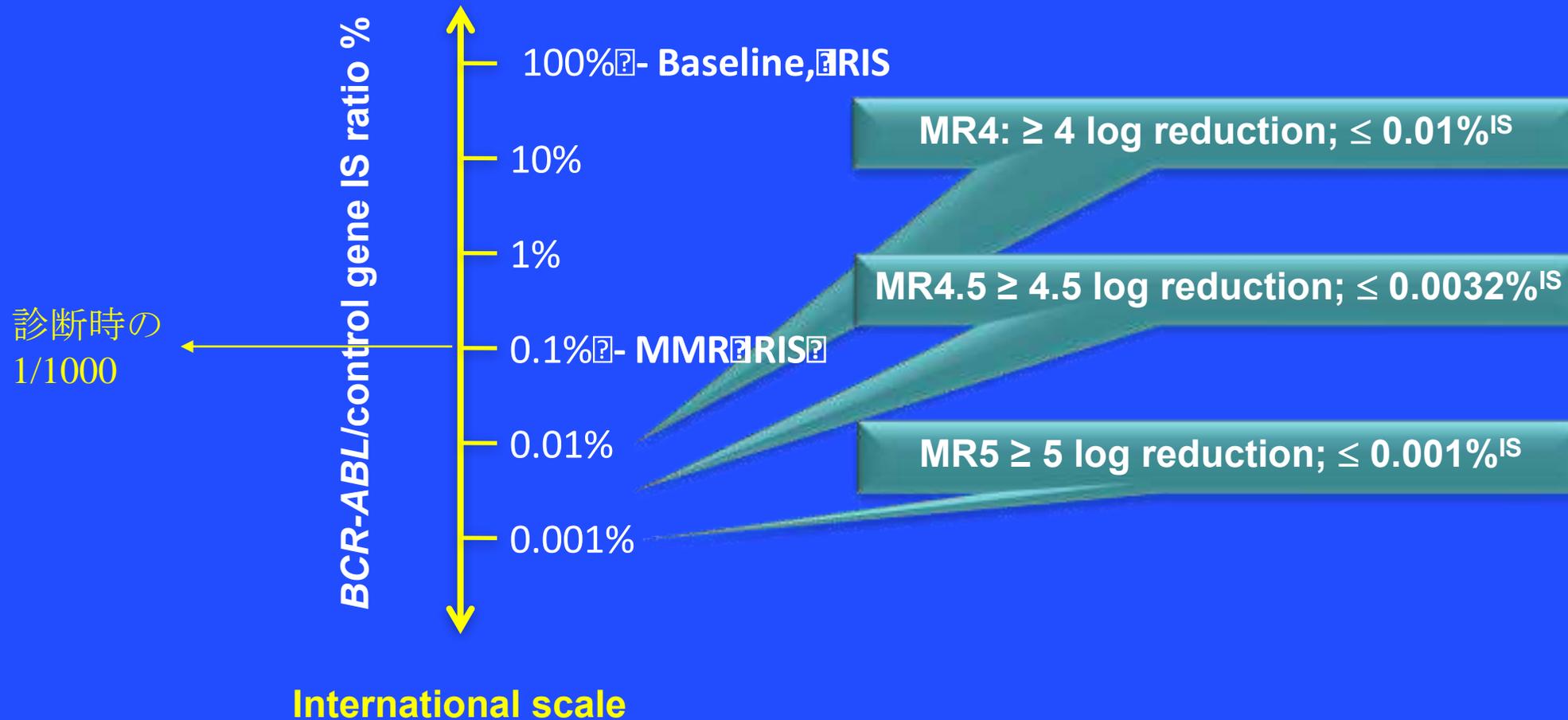
急性轉化



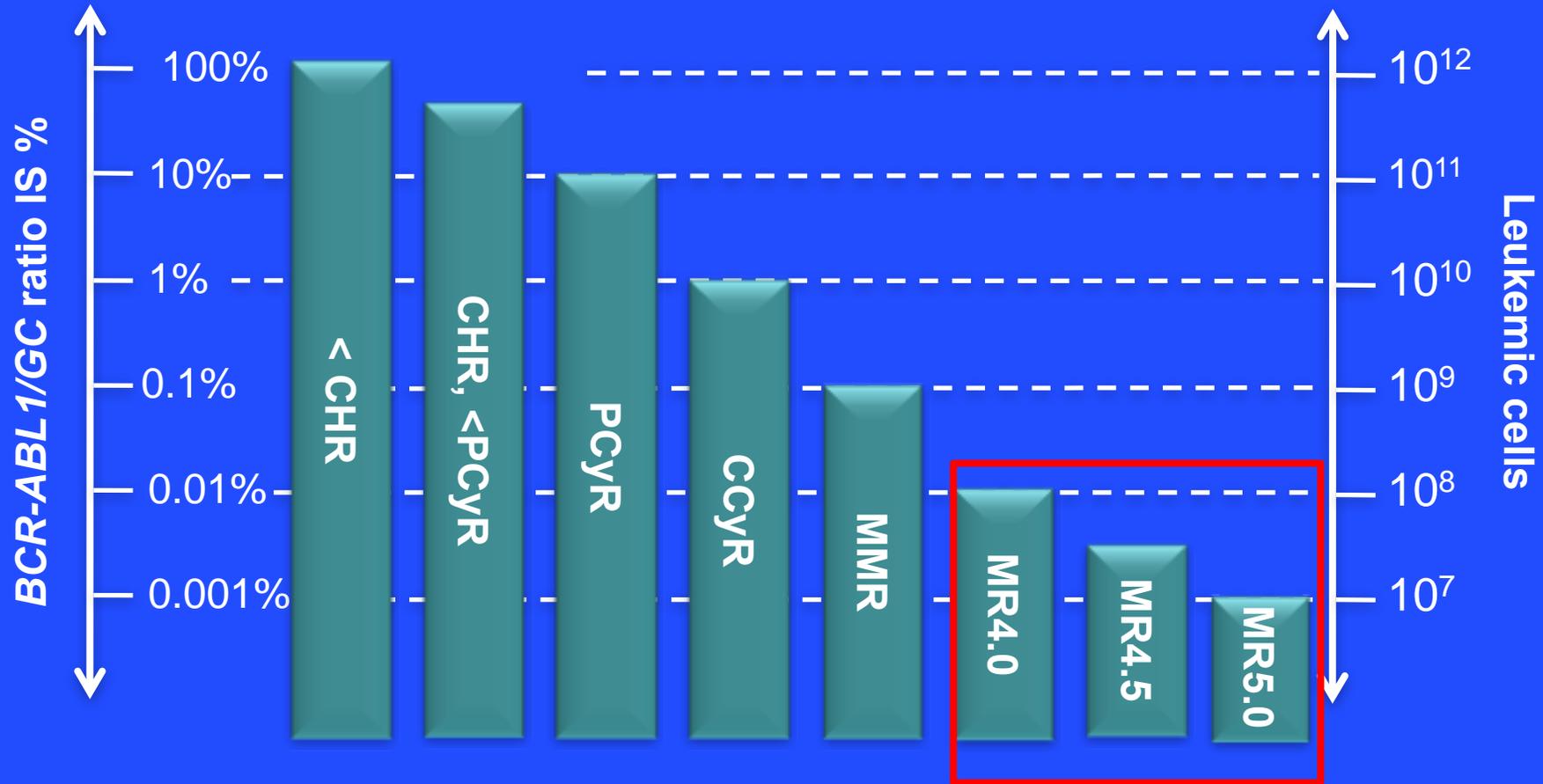


Blood 2012 119:1981-1987

Deep molecular responses: definitions

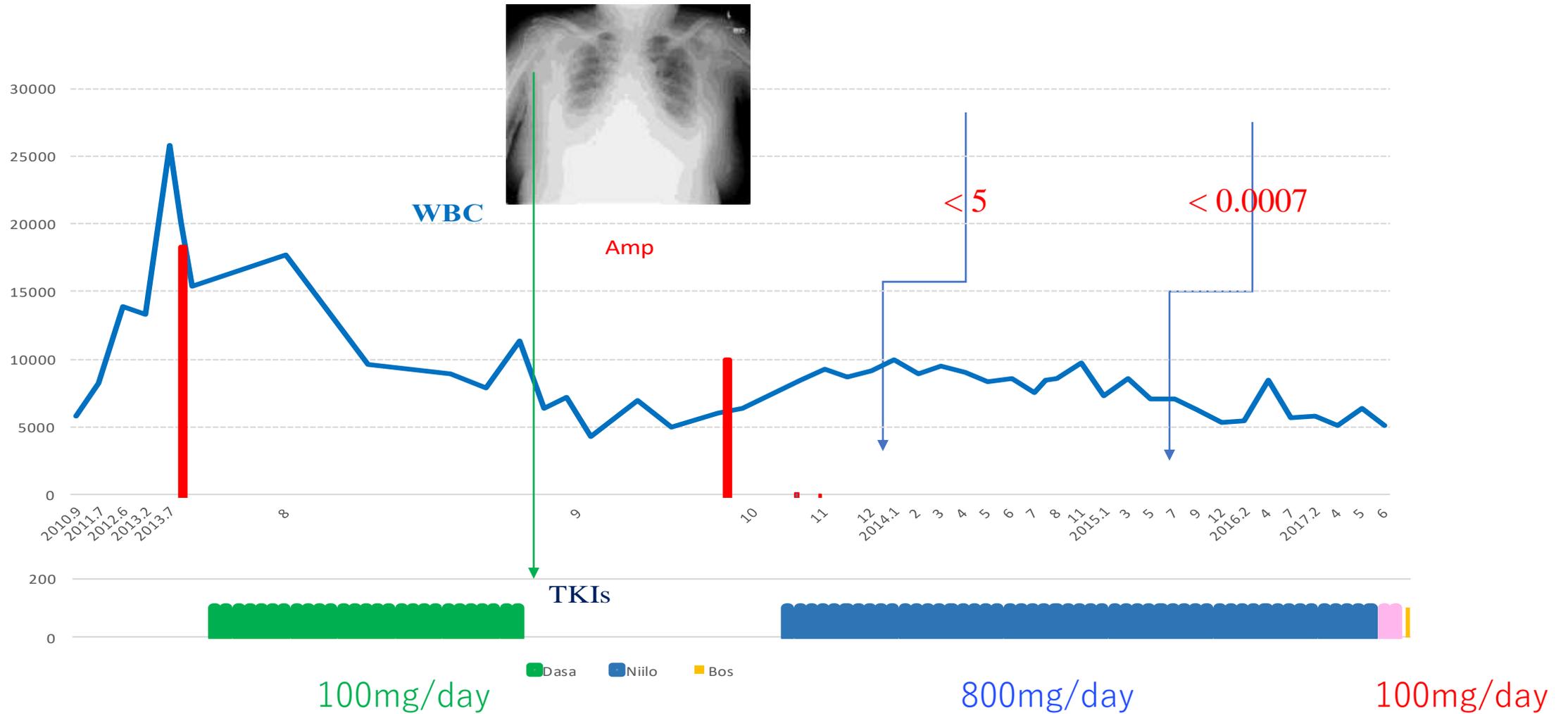


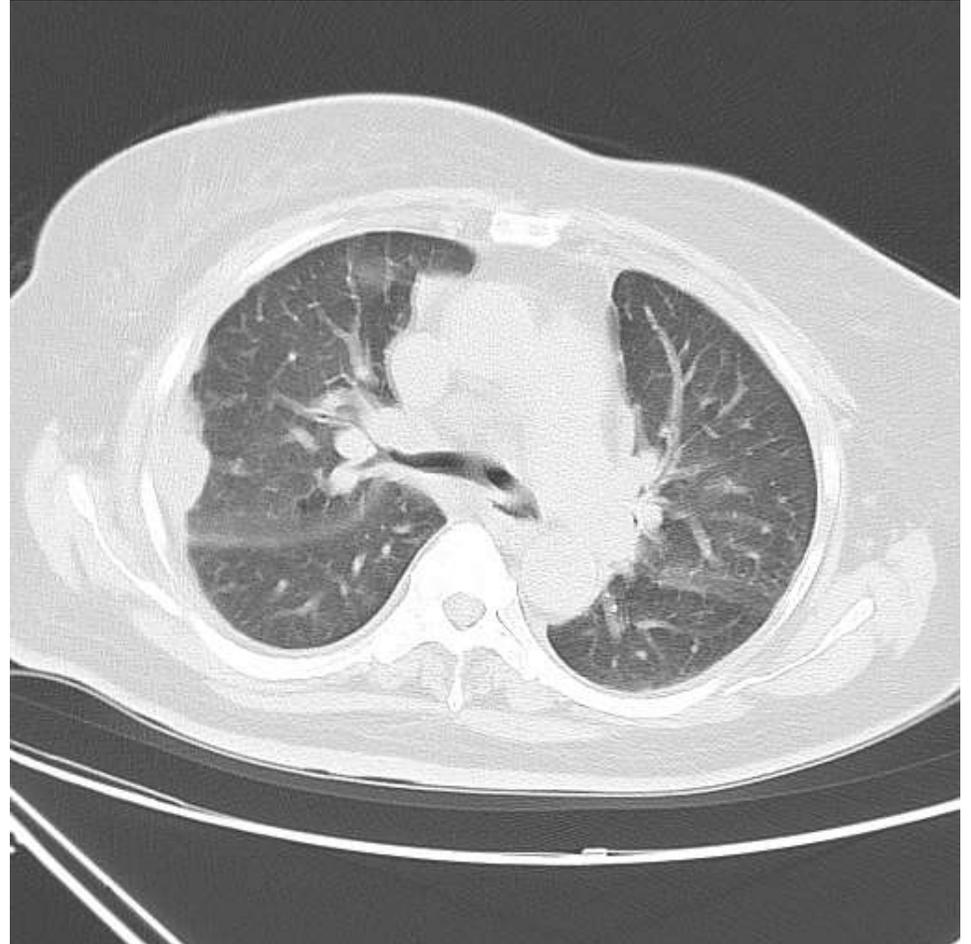
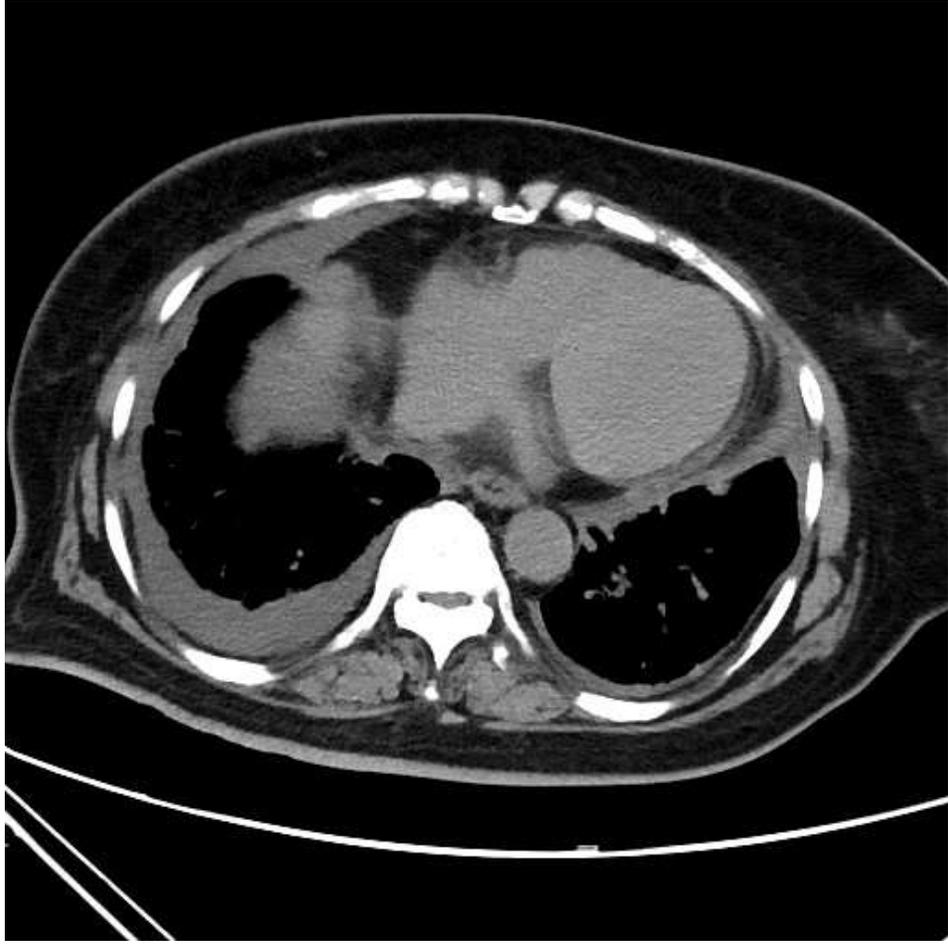
Leukemic burden and response



STOP TKI?

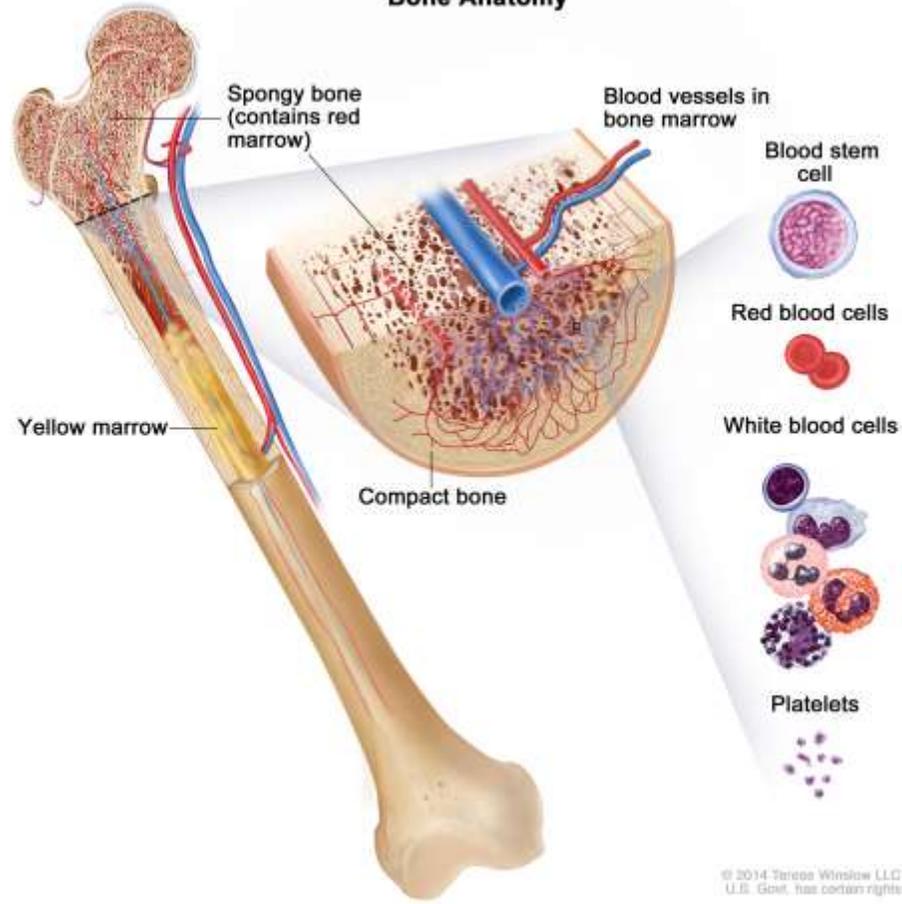
F.R. 74y, Female, CML



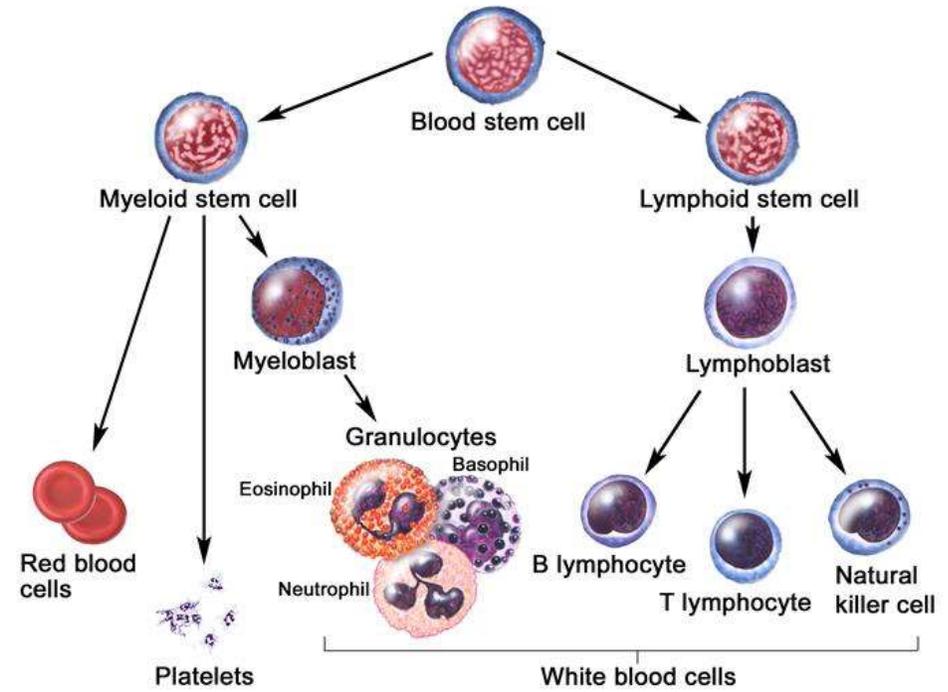




Bone Anatomy

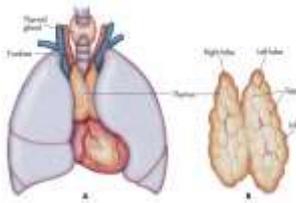


© 2014 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

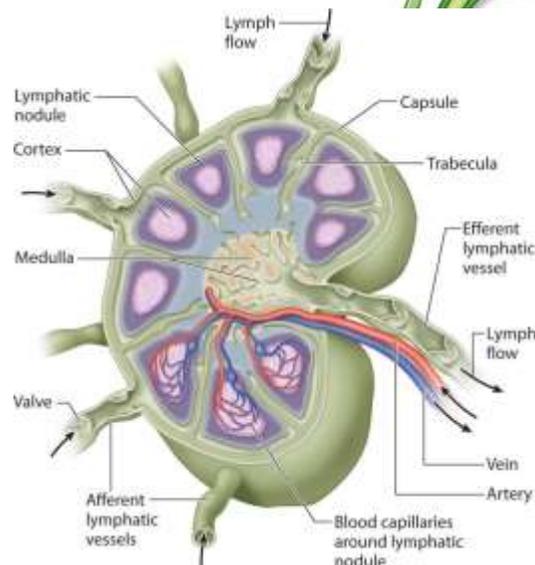


© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

胸腺



リンパ節



Lymphatic Vessels

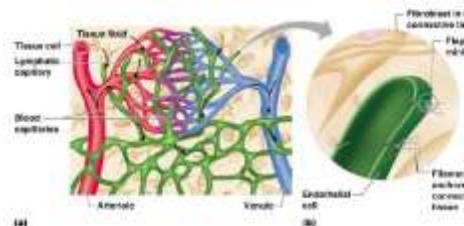
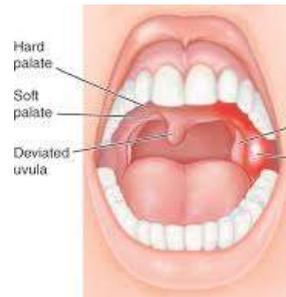


Figure 12.1



扁桃

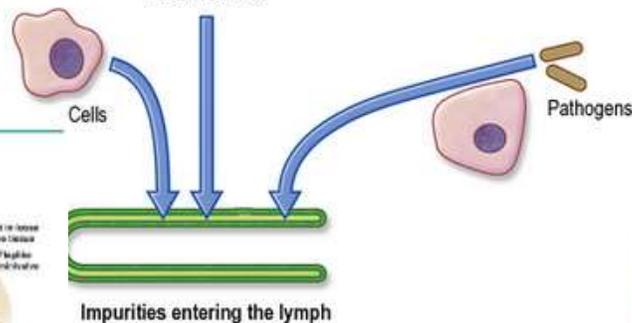
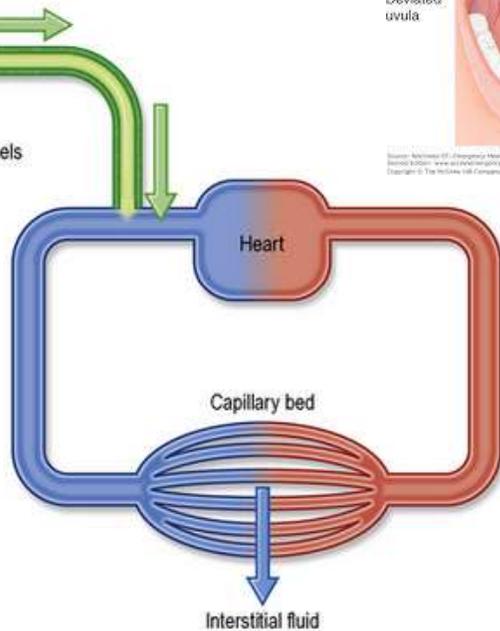
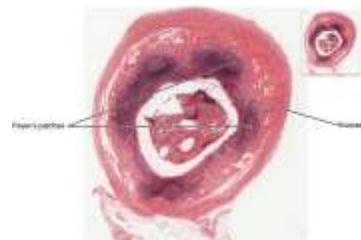


Figure 22.10a The Spleen



脾臓

A posterior view of the surface of an intact spleen, showing major anatomical landmarks.

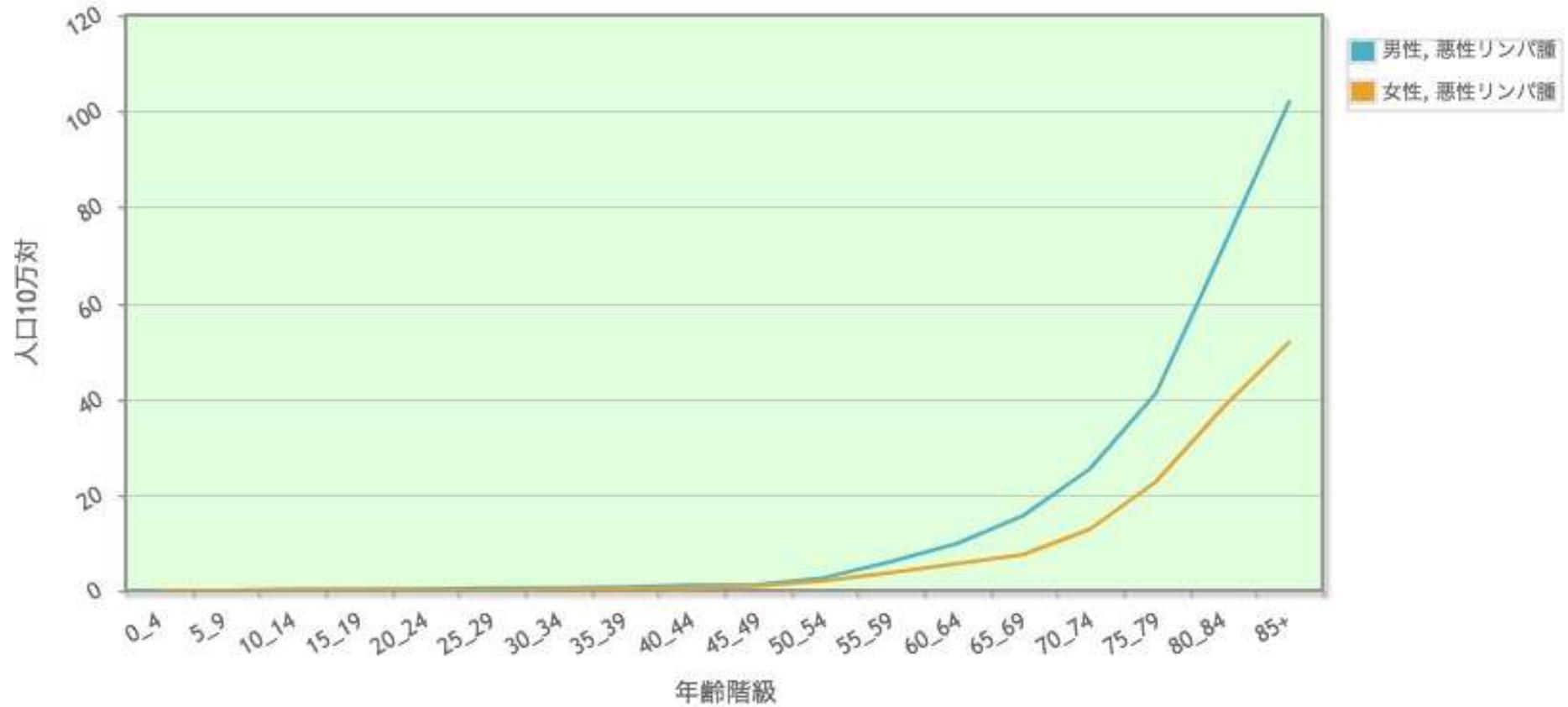


パイエル板

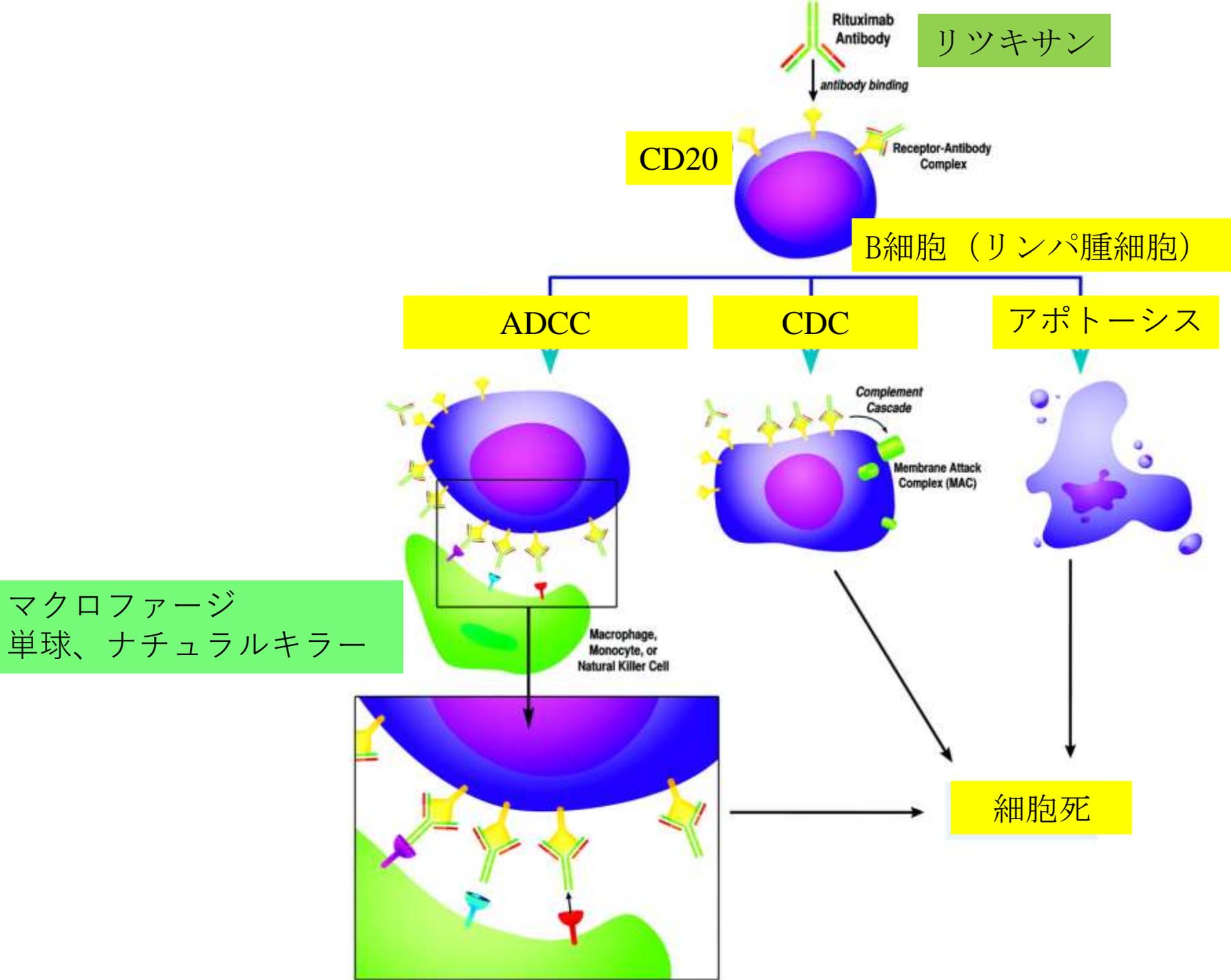
悪性リンパ腫 (ML)

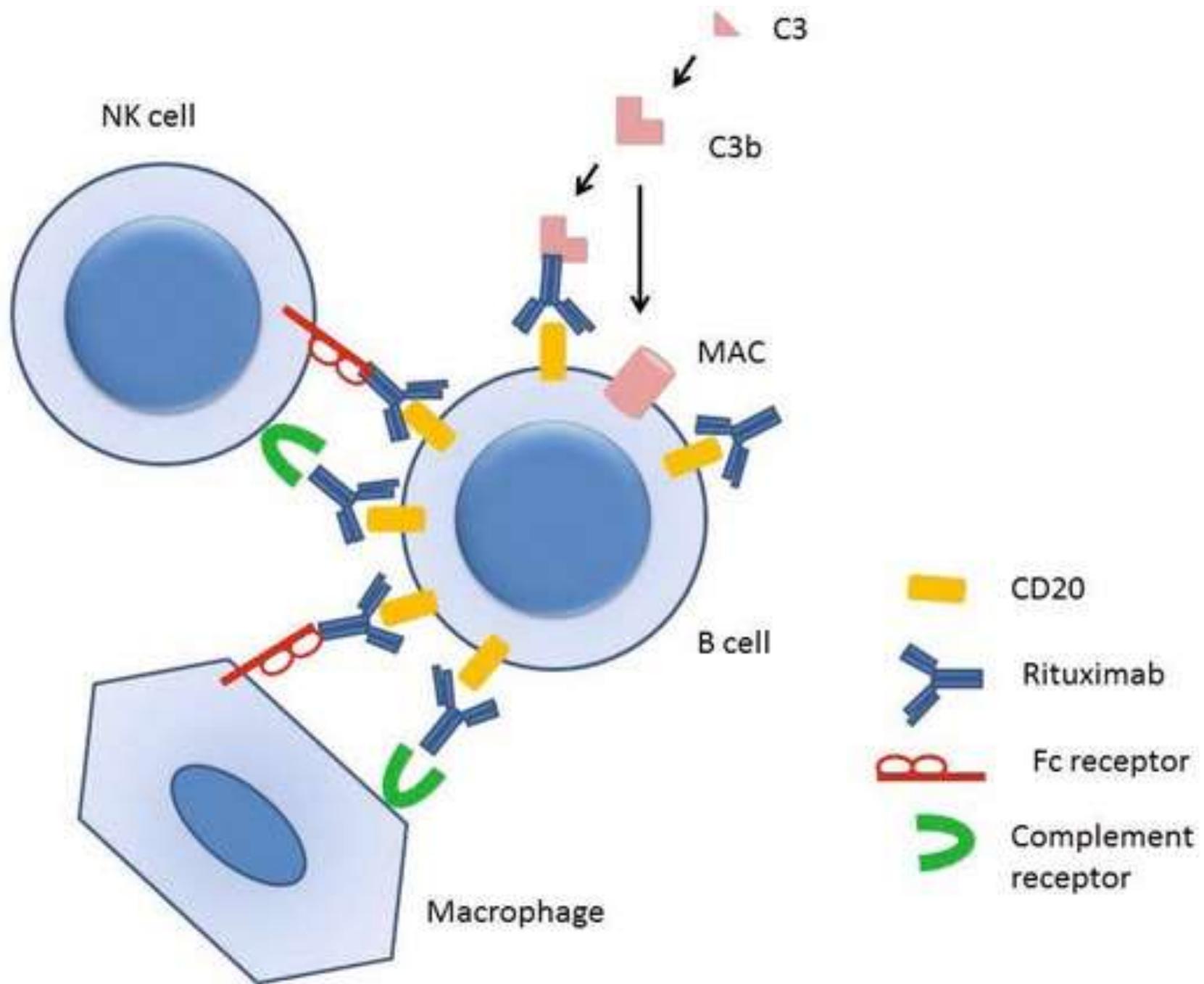
R-CHOP

年齢階級別 死亡率
2015年



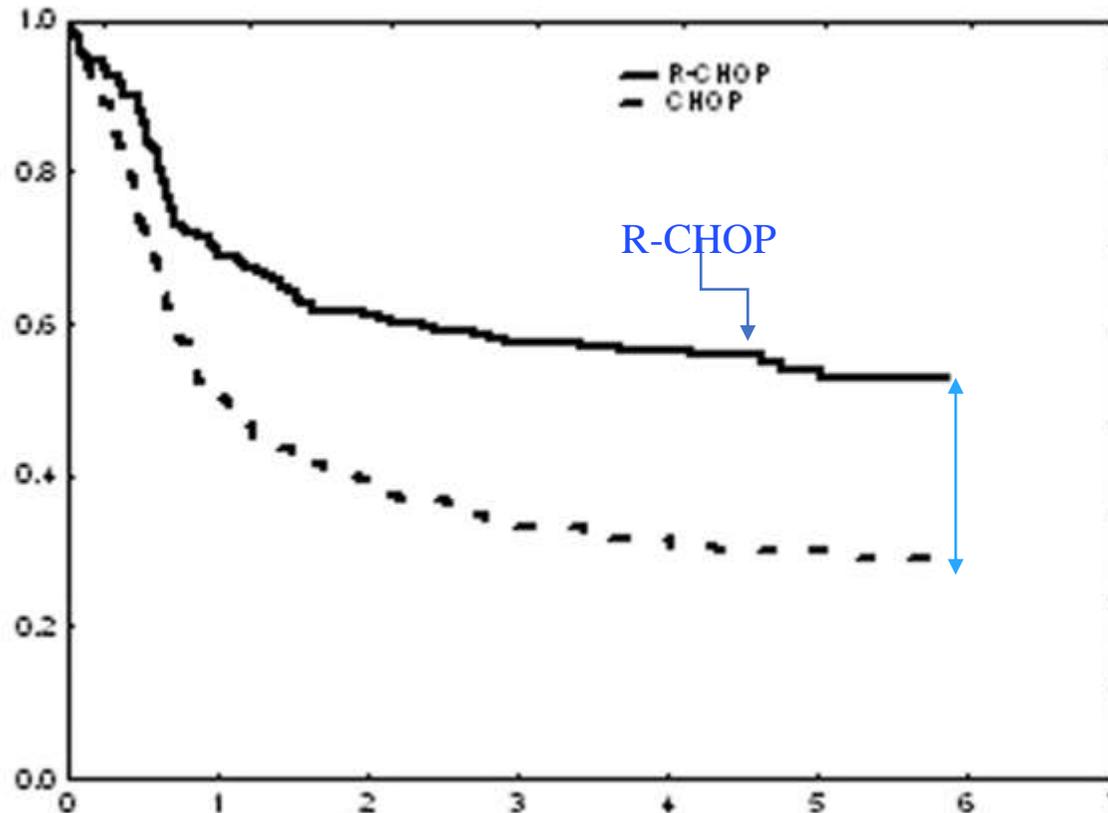
資料: 国立がん研究センターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan





Long Term Results of the GELA Study, R-CHOP vs. CHOP in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma.

Figure: Progression-free survival



Bertrand Coiffier et al. Blood 2004;104:1383

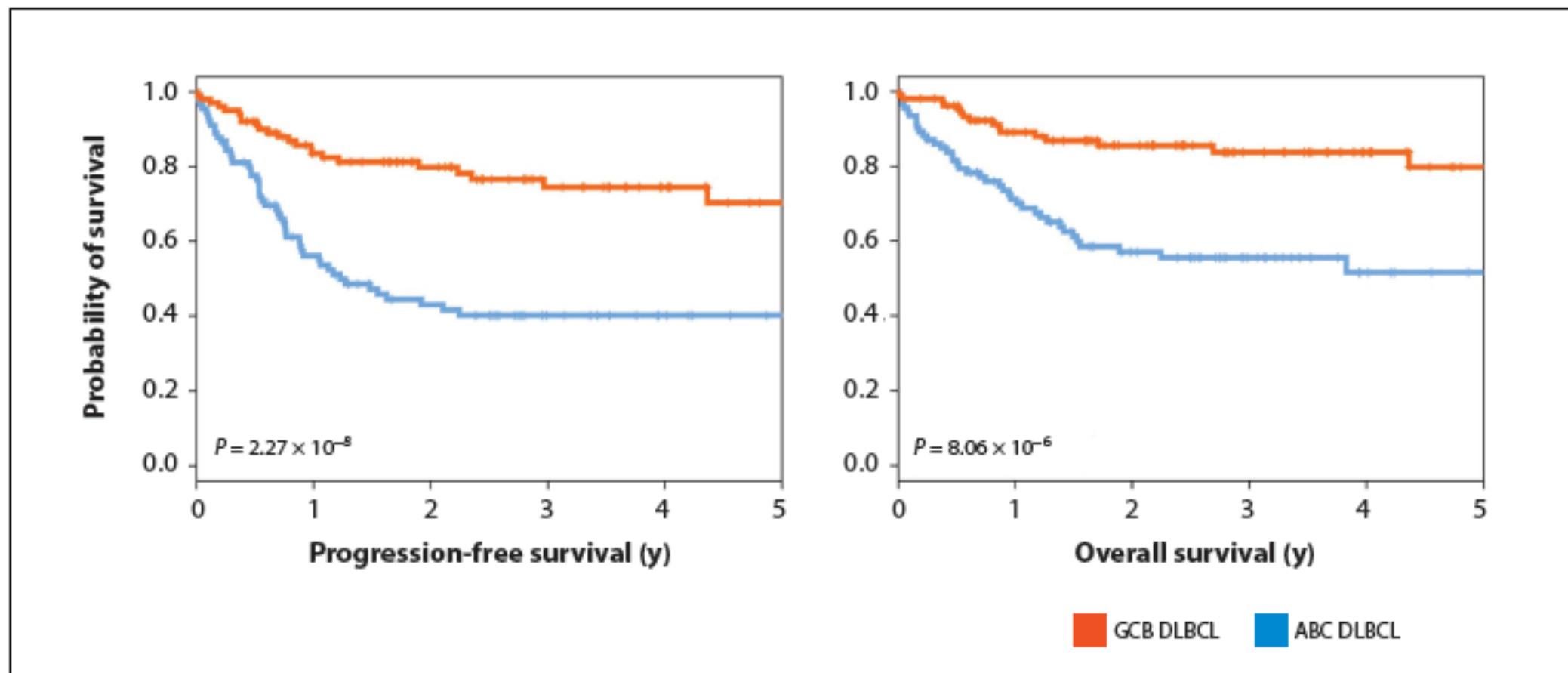
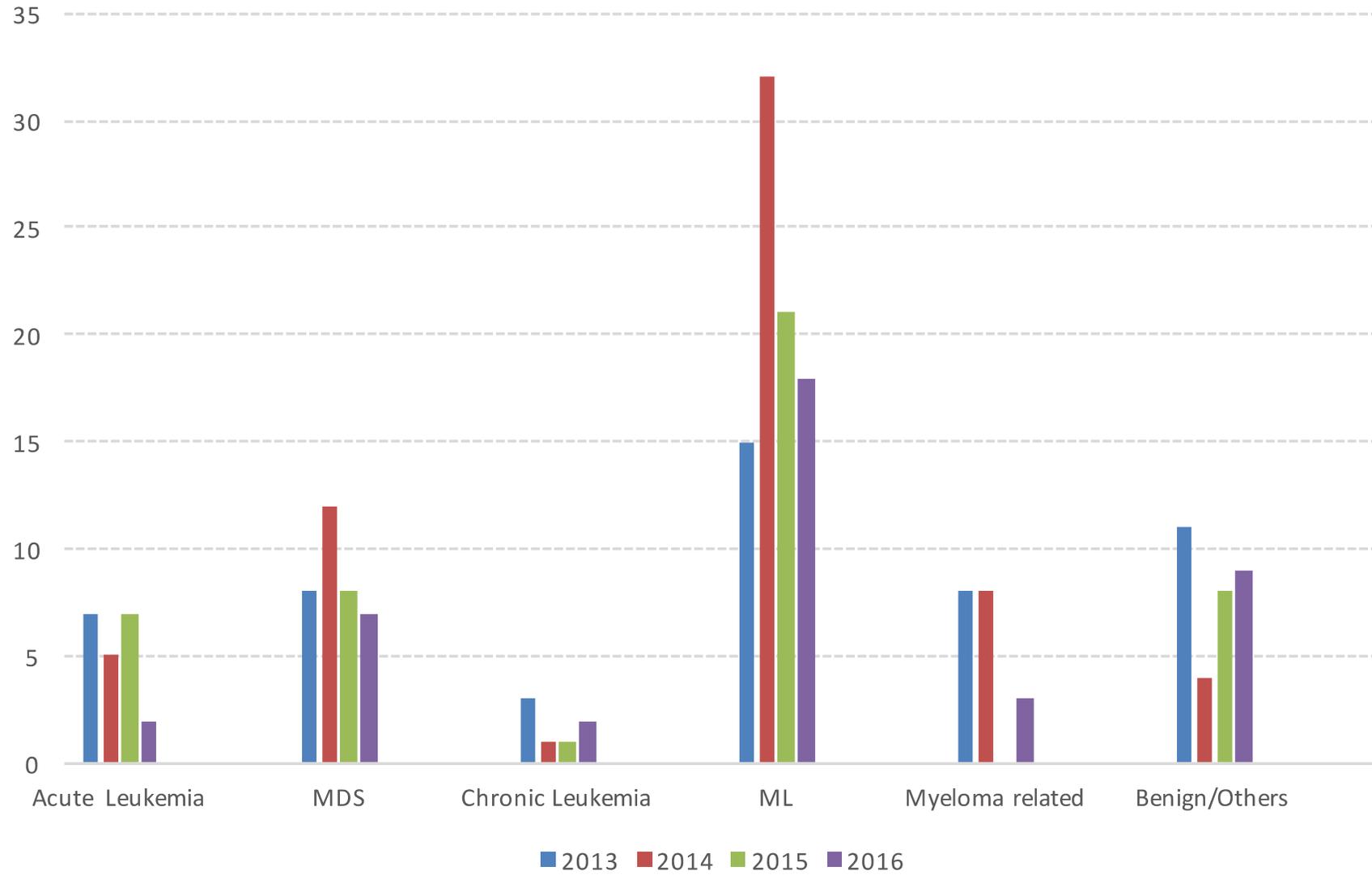


Figure 3: Outcome of GCB DLBCL and ABC DLBCL With R-CHOP—Kaplan-Meier estimates of progression-free and overall survival are shown according to GCB or ABC DLBCL subtype in patients treated with R-CHOP-based therapy. ABC = activated B-cell-like; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; GCB = germinal center B-cell-like; R-CHOP = rituximab + cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.

疾患別入院患者数



外来化学療法室治療の疾患と入院率

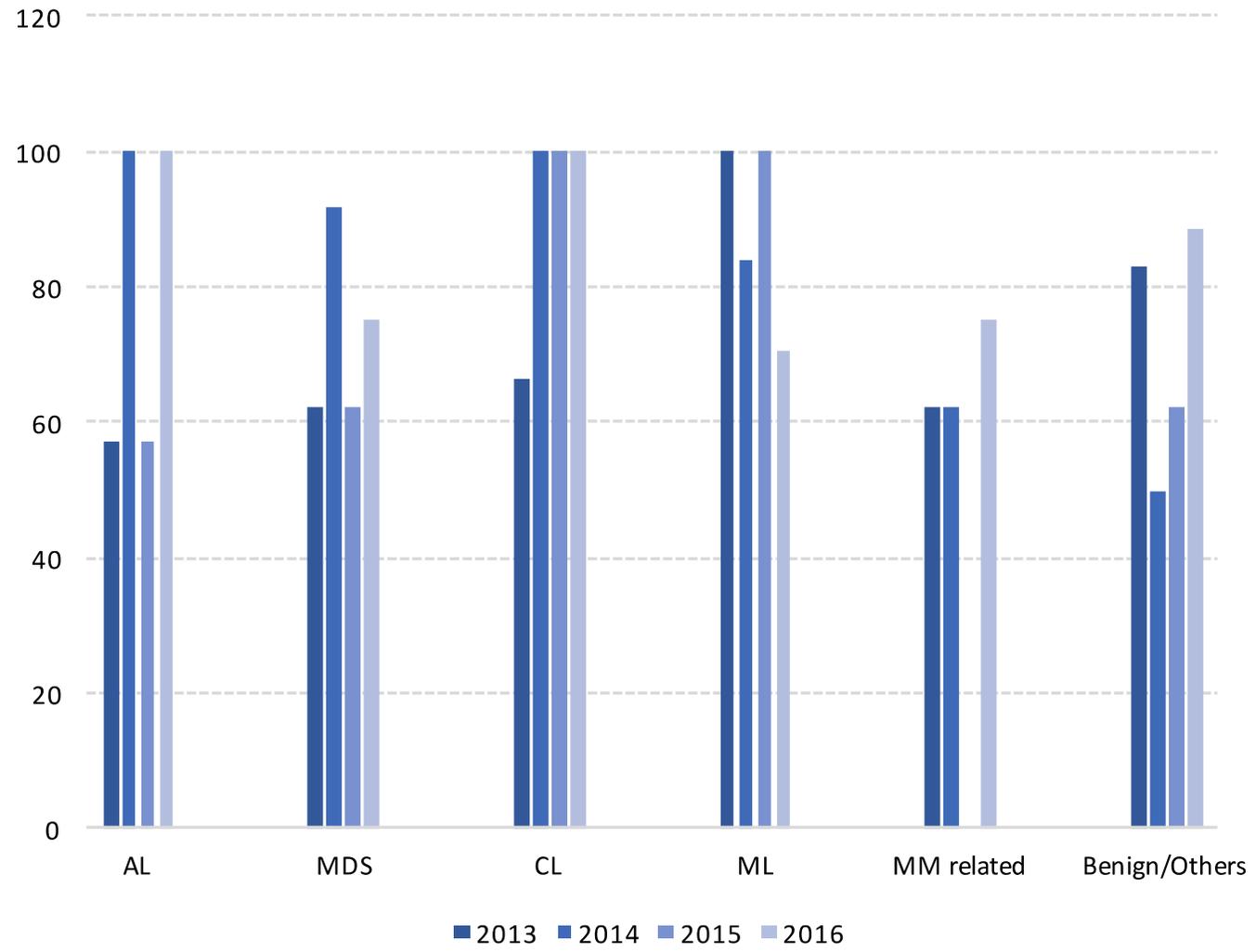
2015	患者数	入院率%
AL	3	33
MDS	6	50
CL	2	50
ML	14	92.8
MM related	7	14
Benign/Others	3	0
Total	35	54

年齢中央値75y (42～96y)

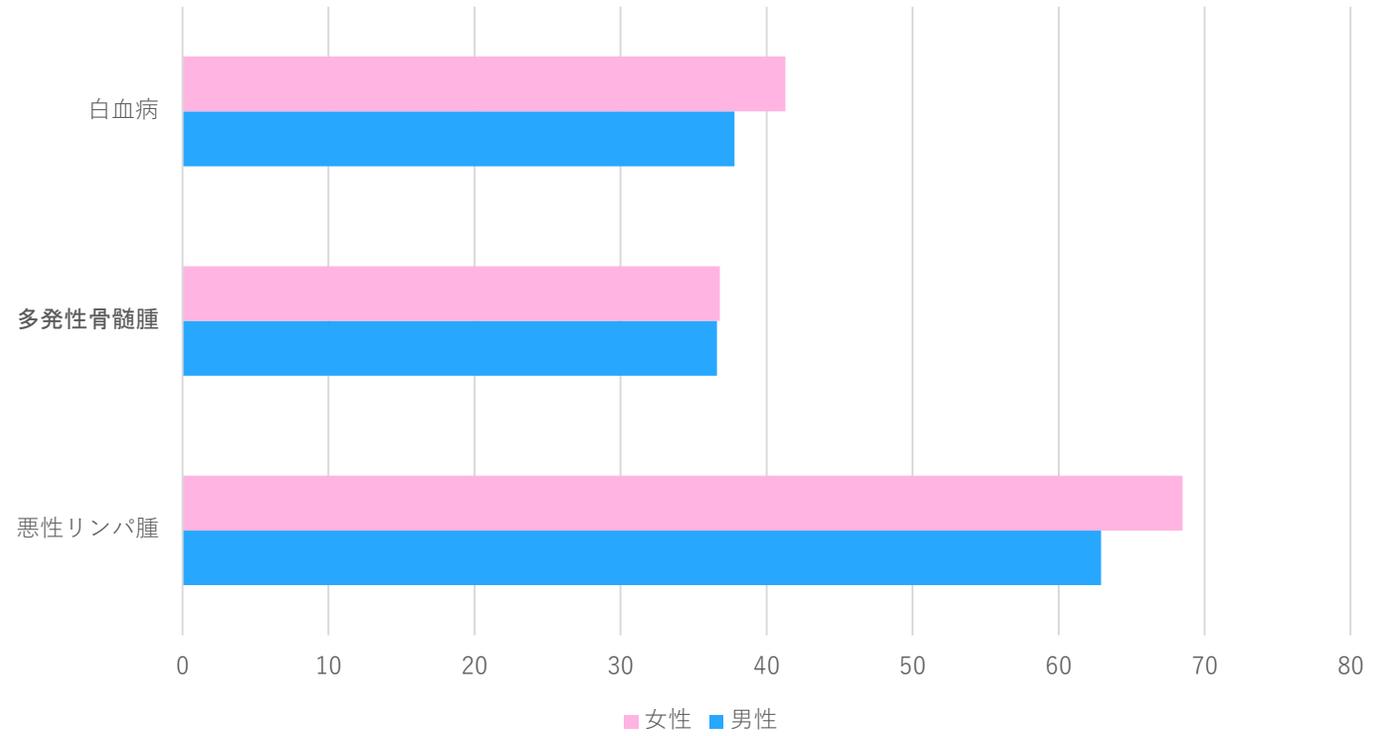
2016	患者数	入院率%
AL	2	50
MDS	3	66
CL	1	0
ML	12	50
MM related	6	50
Benign	2	0
Total	26	48.1

年齢中央値75y (42～95y)

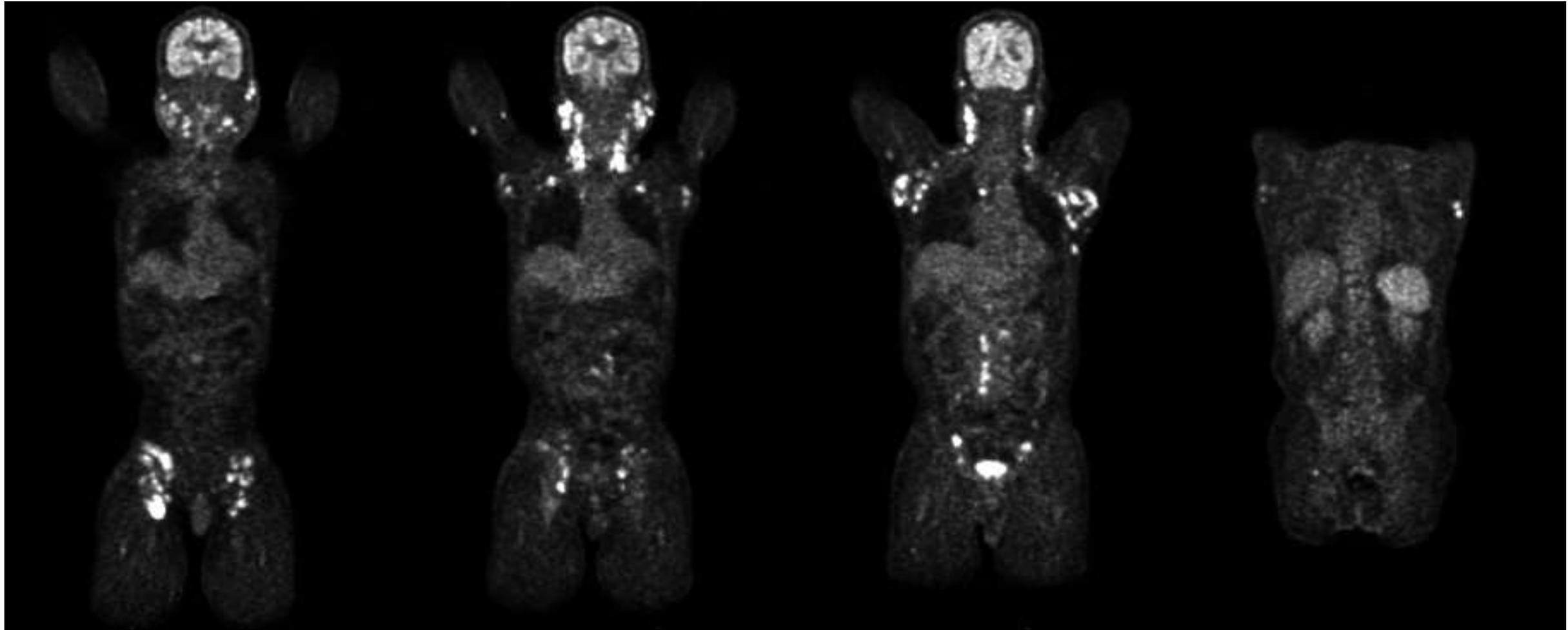
生存退院%



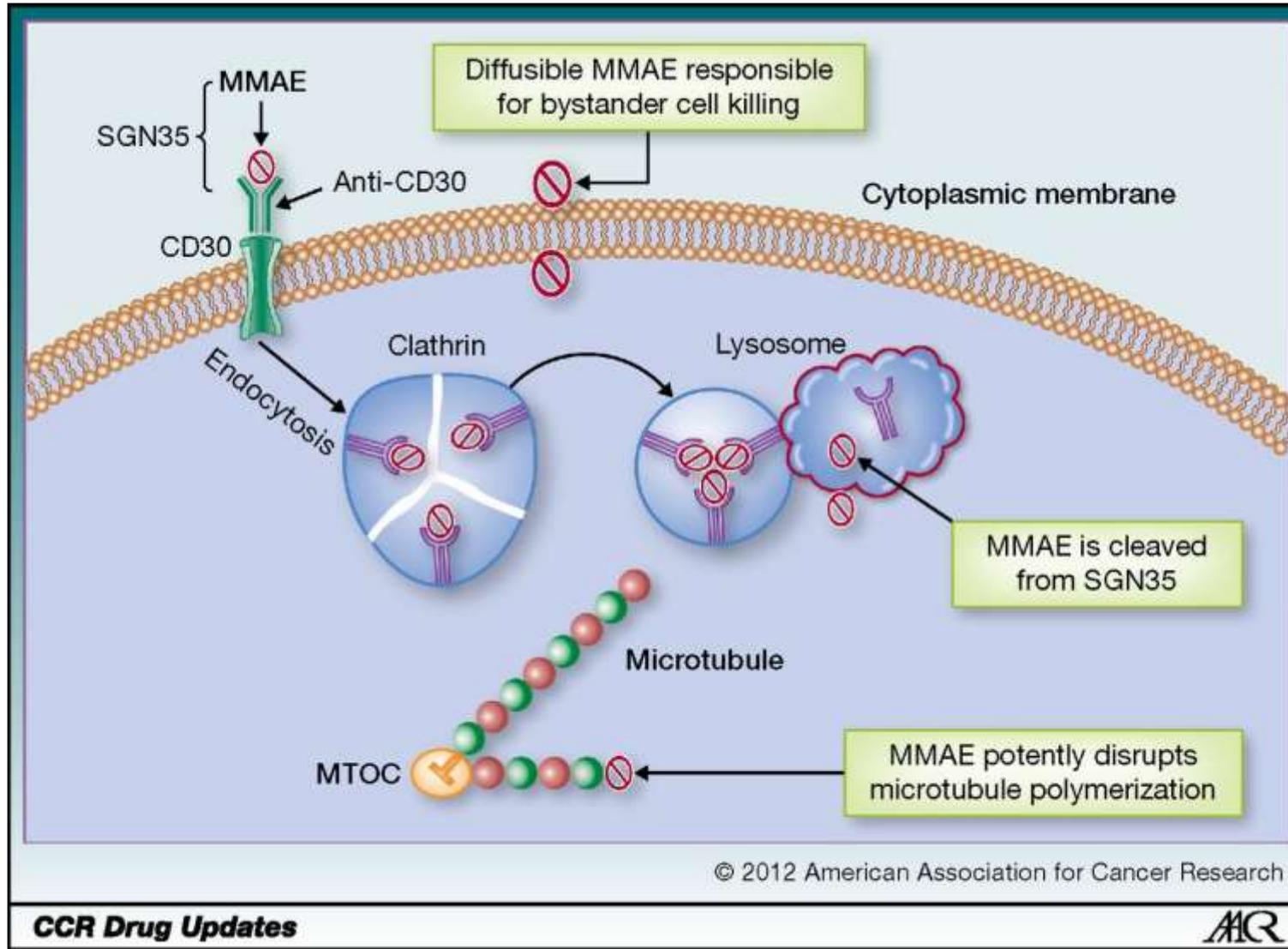
5年相対生存率
(2006から2008年診断)



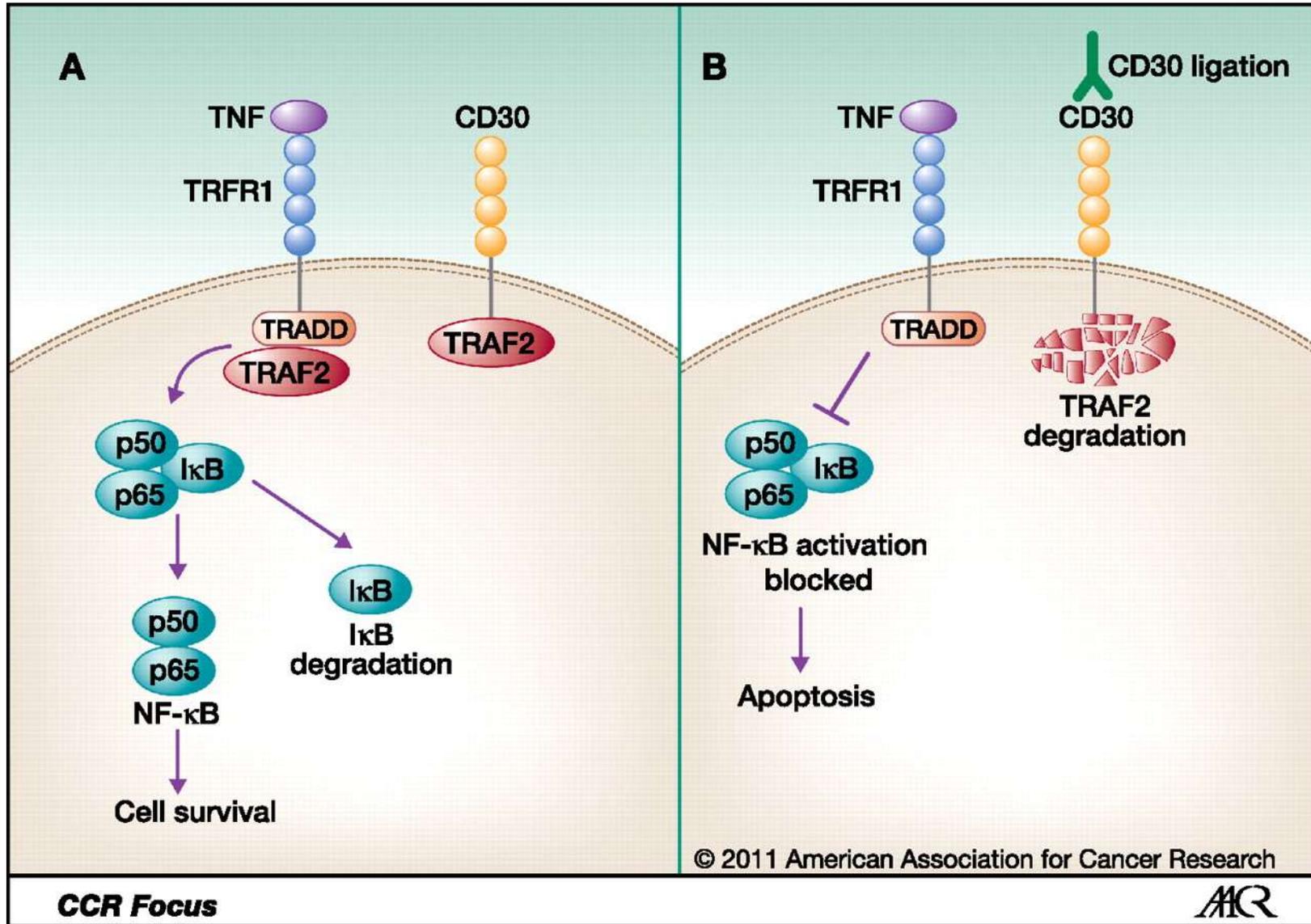
K.Y. Male, 78y , AITL

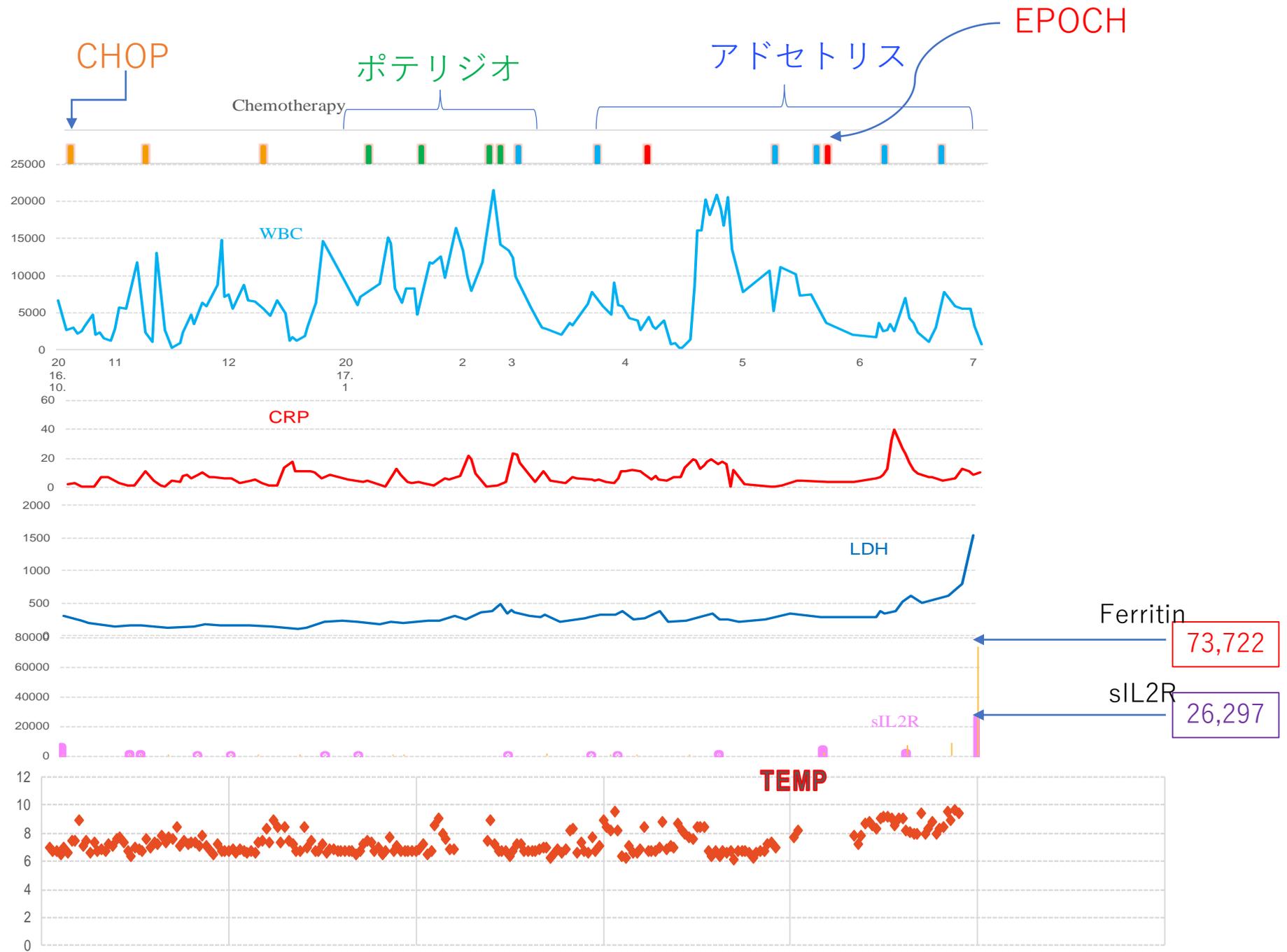


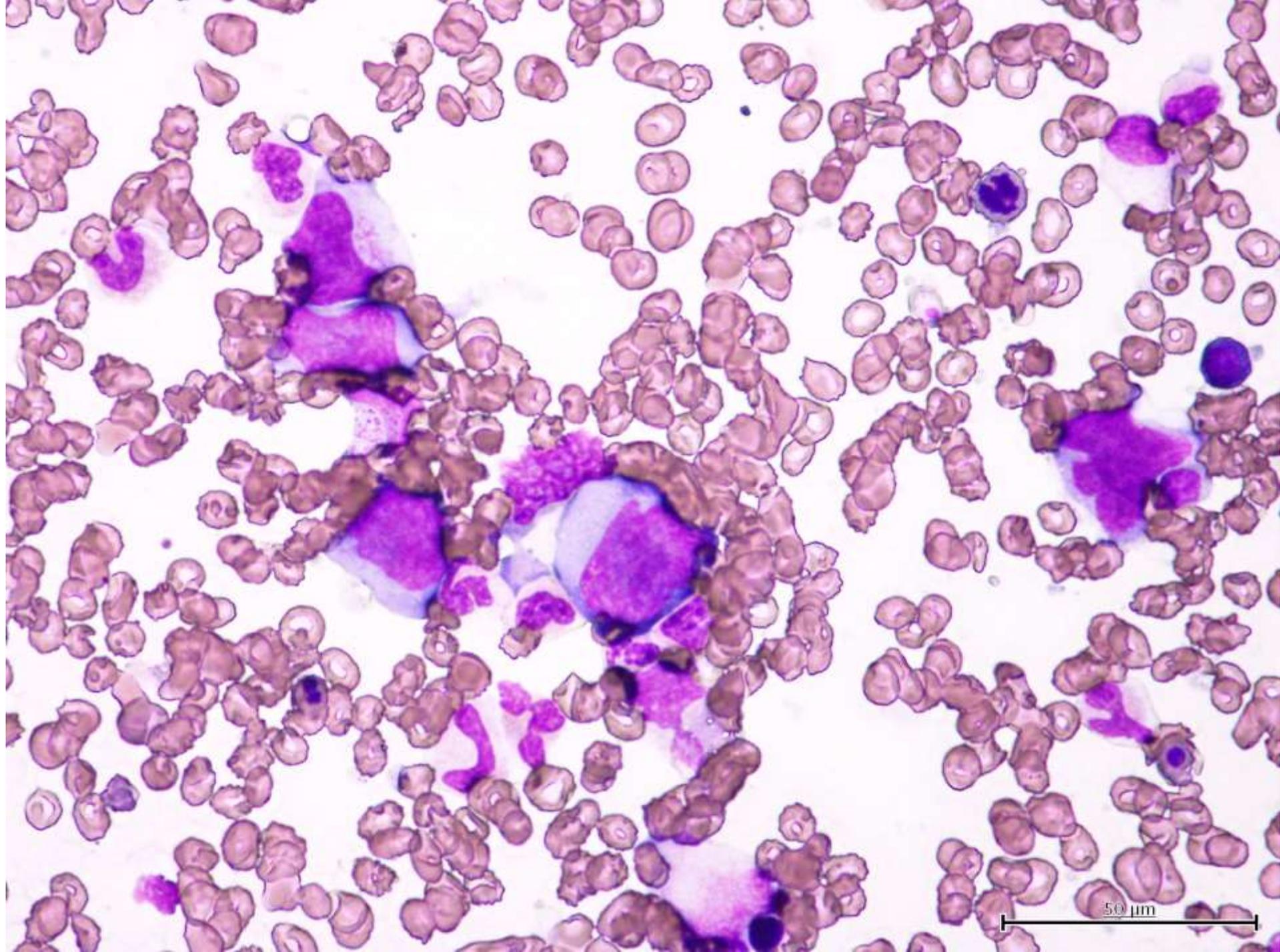
SGN-35: ブレンツキシマブ・ペドチン (アドセトリス)

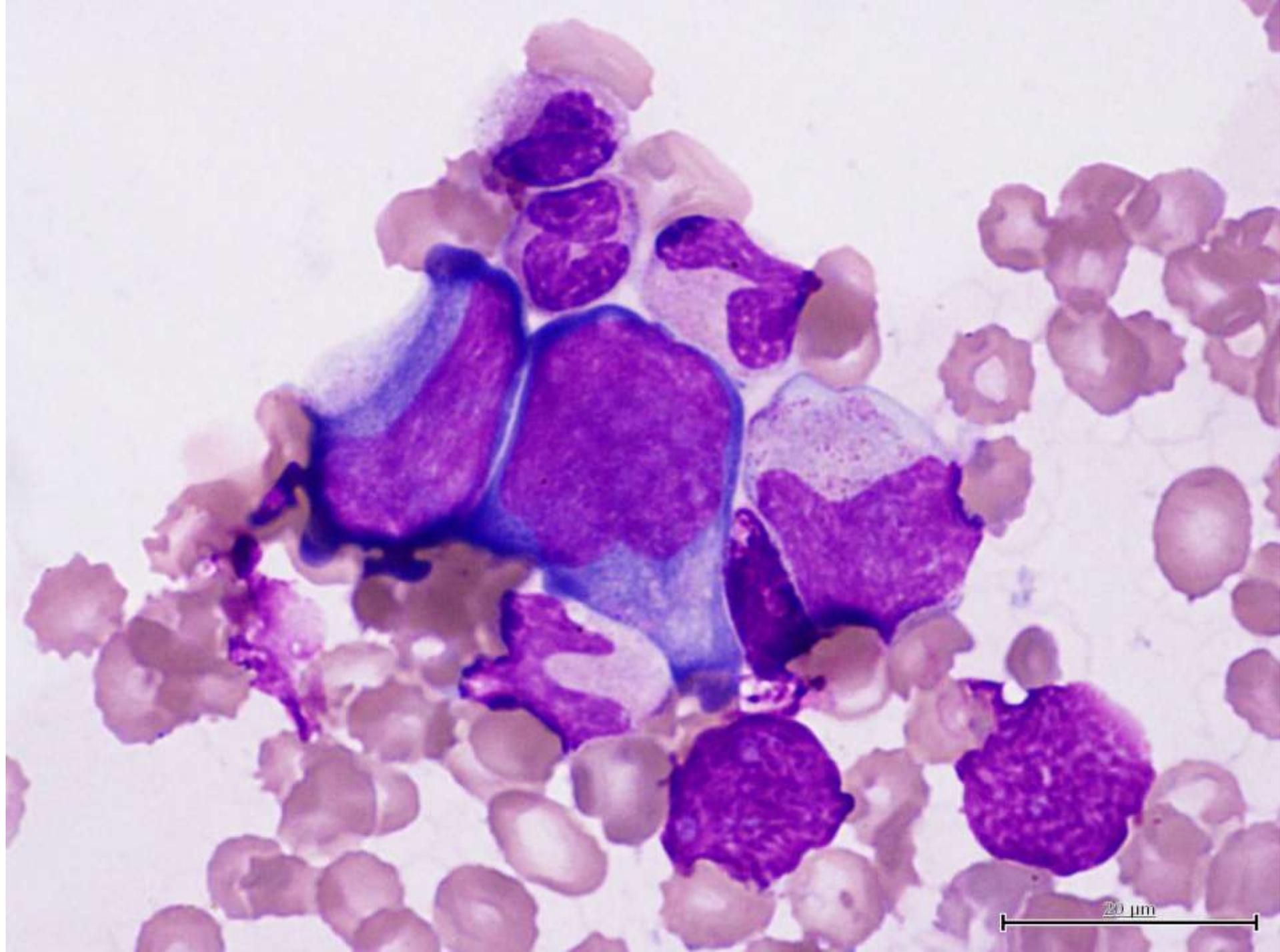


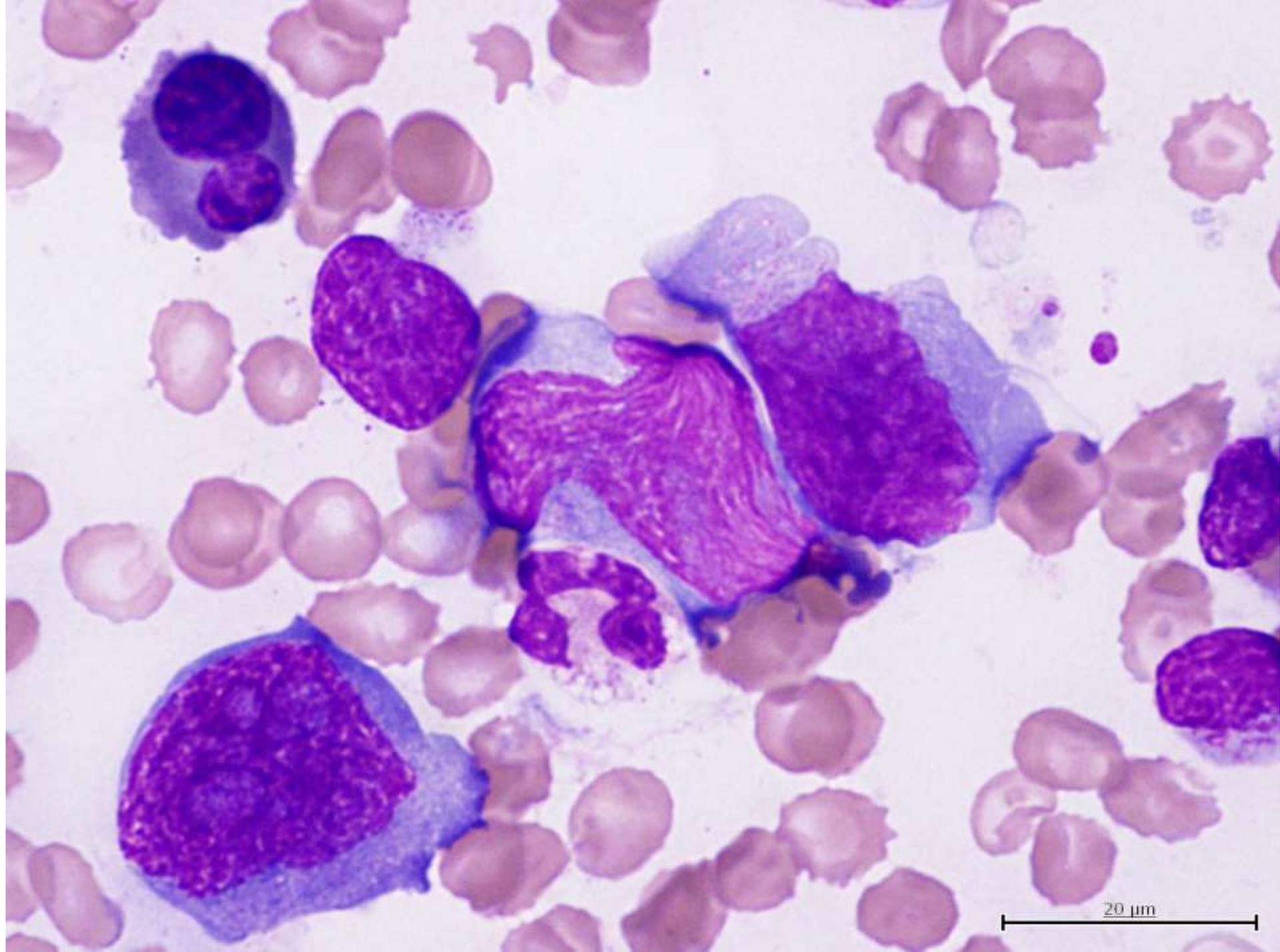
MMAEモノチル・
オーリスタチンE







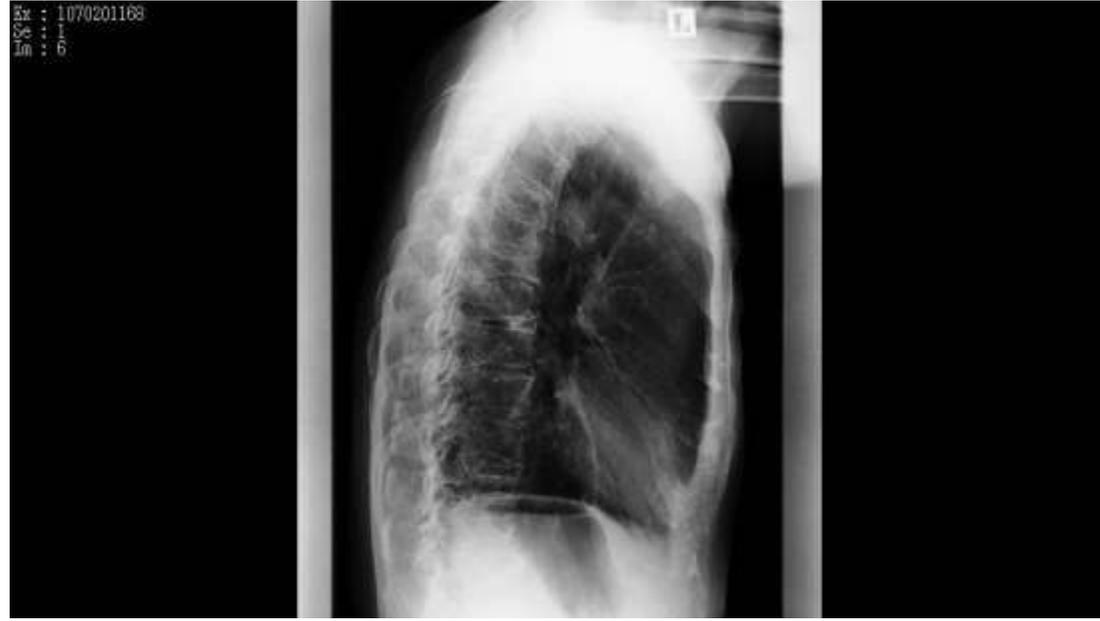




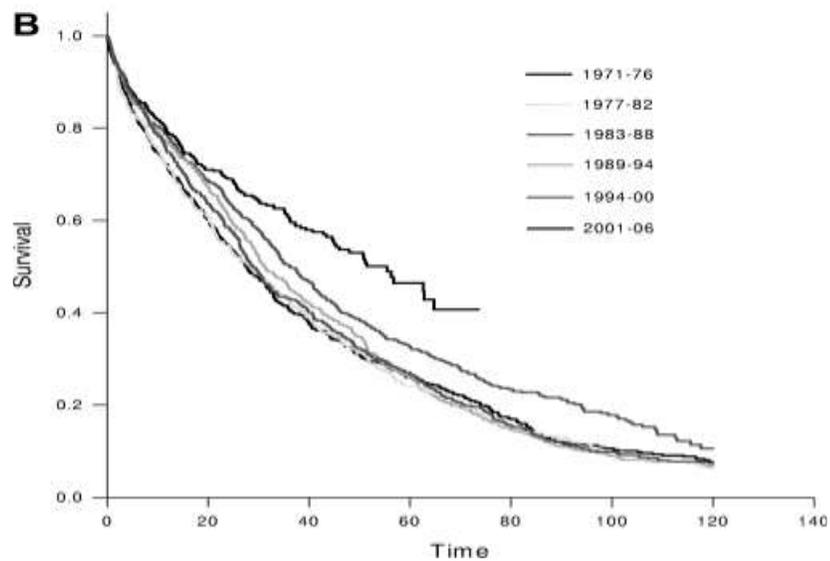
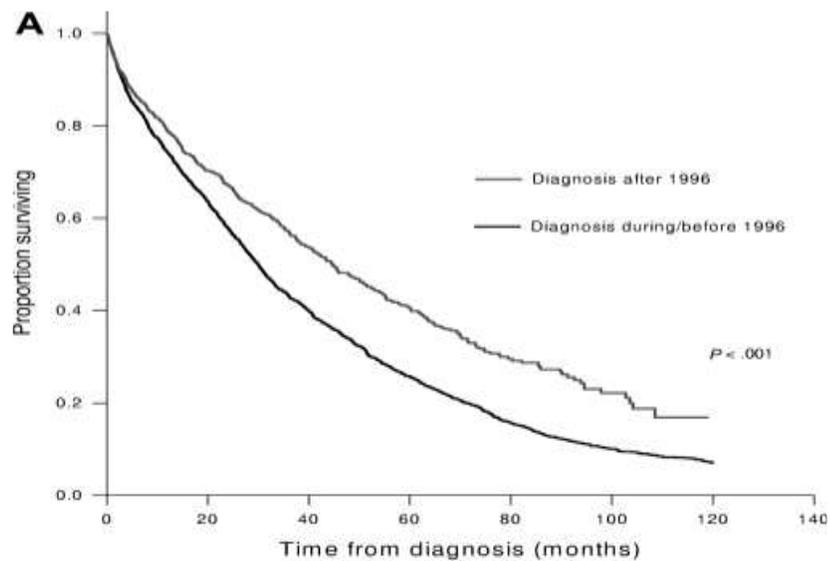
MM

多発性骨髄腫

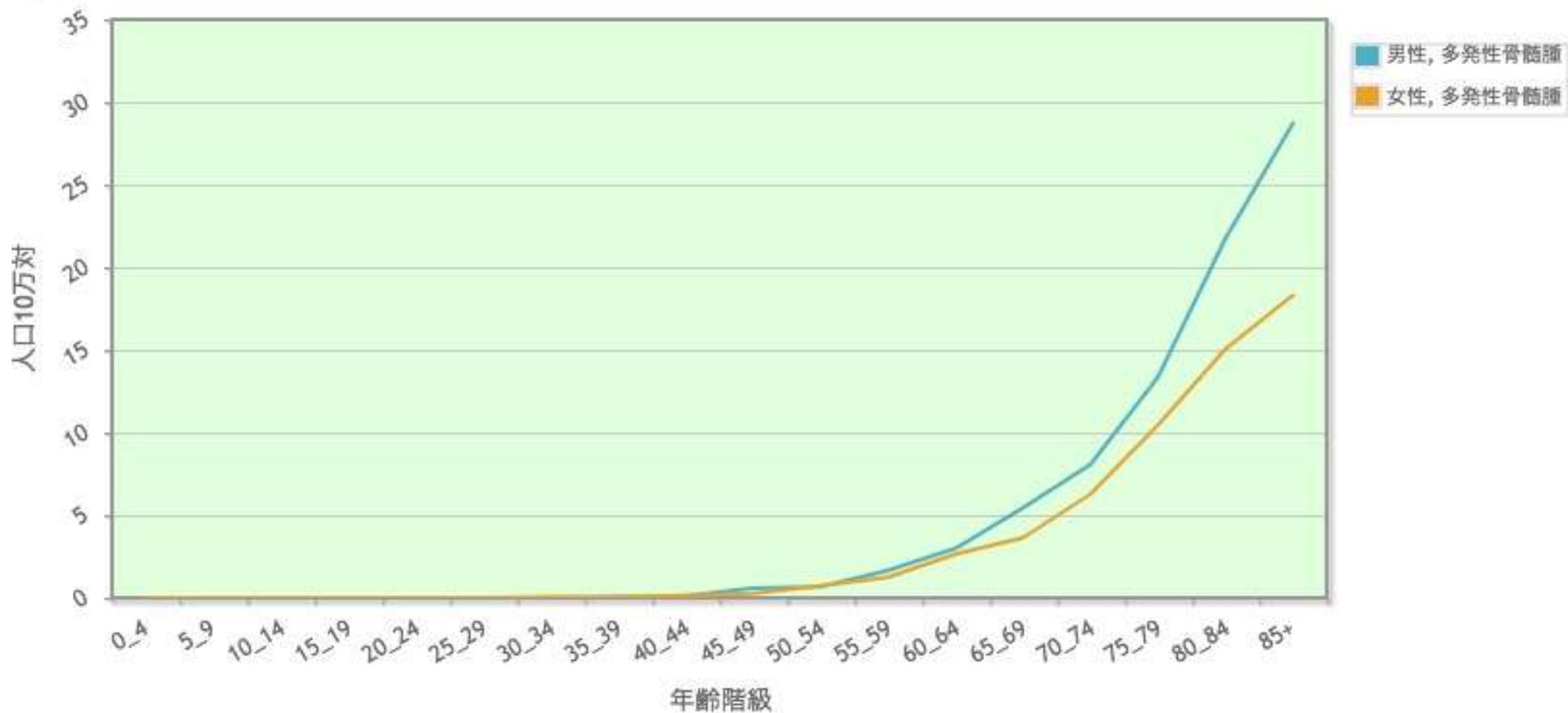




診断時期と
生存曲線



年齢階級別 死亡率
2015年



資料:国立がん研究センターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

多発性骨髄腫に対する新規薬剤

		承認年		
		日本	US	ラグ
ボルテゾミブ	ベルケード	2006	2003	3
サリドマイド	サレド	2008	2006	2
レナリドミド	レブラミド	2010	2006	4
ポマリドミド	ポマリスト	2015	2013	2
カルフィゾミブ	カイプロリス	2012	2016	2
イグザゾミブ	ニンラーロ	2017	2015	2

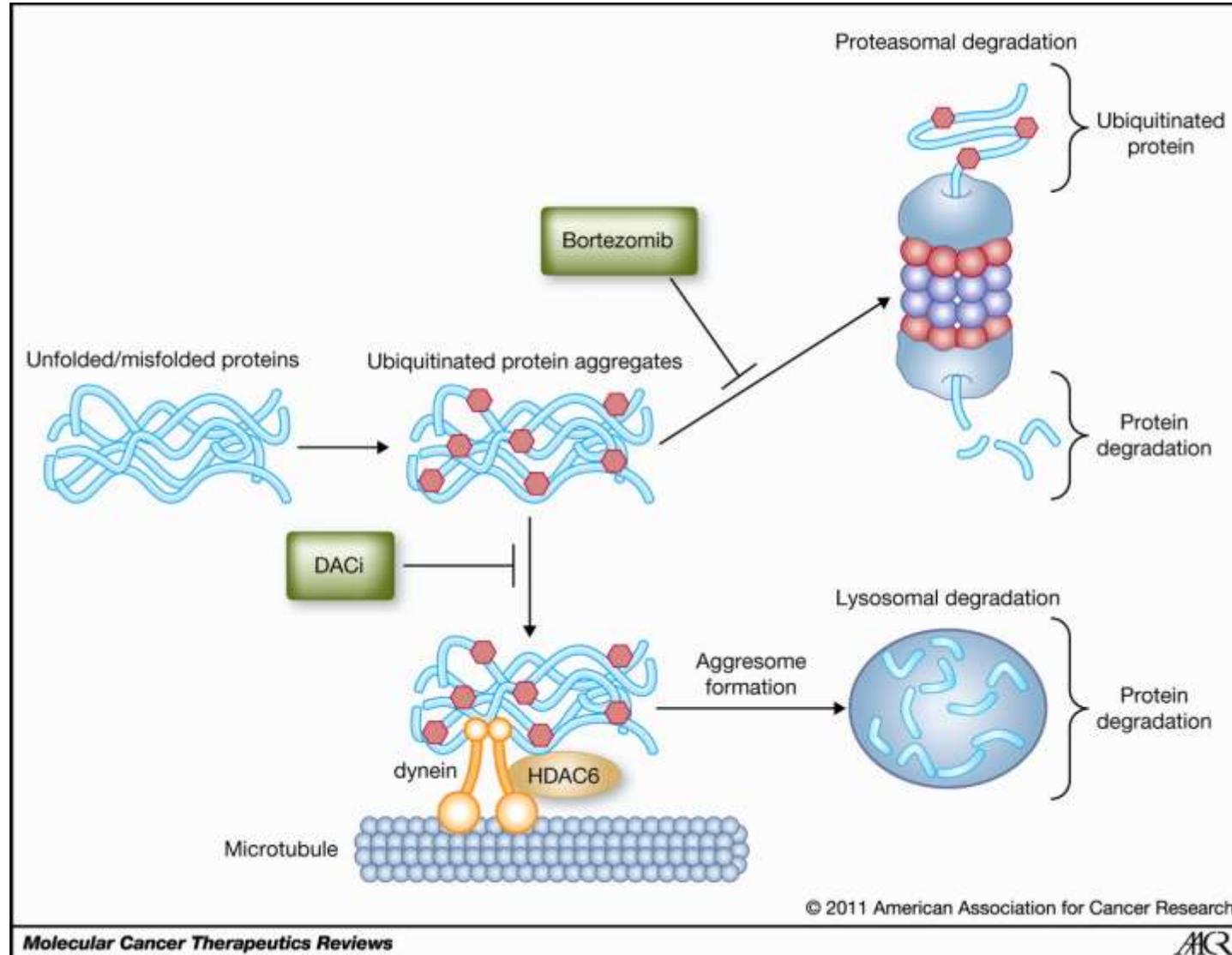
プロテアゾーム阻害剤

1. Borutezomib ベルケード
2. Carfizomib カイプロリス
3. Ixazomib ニンラーロ

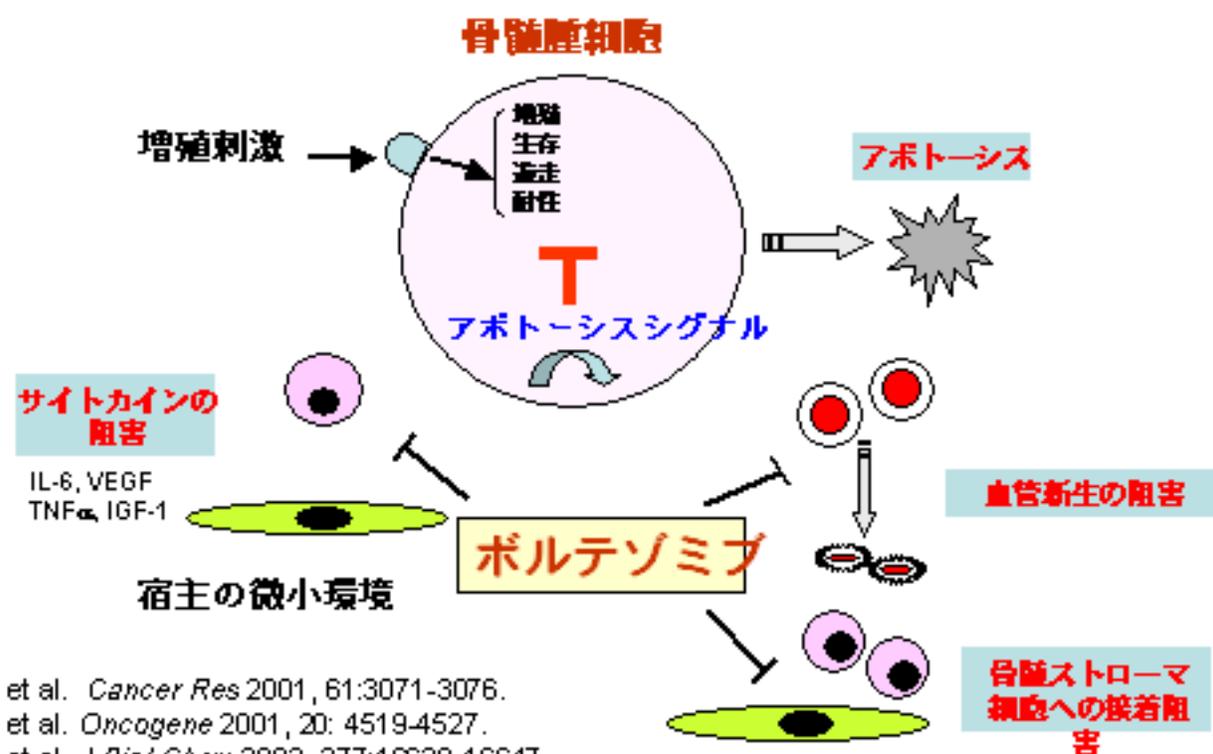
プロテアゾム インヒビター

The proteasome is the key to the activation or repression of many cellular processes, including cell-cycle progression and apoptosis. Proteasome inhibitors in a variety tumor types including Pancreatic (膵がん) , prostate (前立線がん) , colon (大腸がん) cancer, myeloma (骨髄腫) , CLL (慢性リンパ性白血病) increased apoptotic death, enhancement of the effect of the cytotoxic drugs-----activation of caspases, perturbation in the expression of Bcl-2 family proteins, decreased expression of p210.

Proteasome と Aggresome プロテアゾームとアグリゾーム



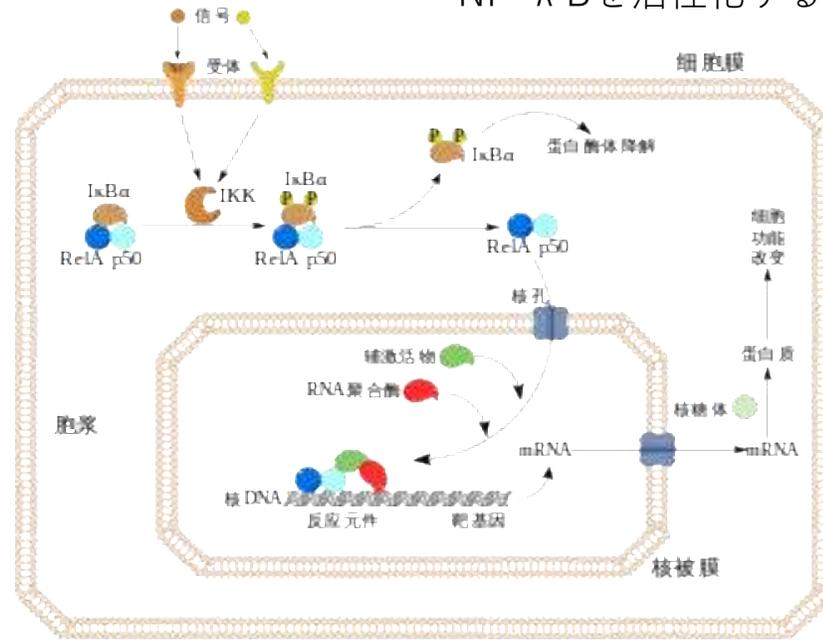
ボルテゾミブの抗腫瘍作用



Hideshima T, et al. *Cancer Res* 2001, 61:3071-3076.
Hideshima T, et al. *Oncogene* 2001, 20: 4519-4527.
Hideshima T, et al. *J Biol Chem* 2002, 277:16639-16647.
Hideshima et al, *Blood* 2003, 101:1530-1534
Hideshima et al, *Oncogene* 2003, 22:8386-8391.

LeBlanc R et al. *Cancer Res* 2002, 62:4996-5000.
Mitsiades N et al, 2002 *PNAS* 99:14374-14379.

NF- κ Bを活性化する分子：IL1, TNF α , LPS, O3-



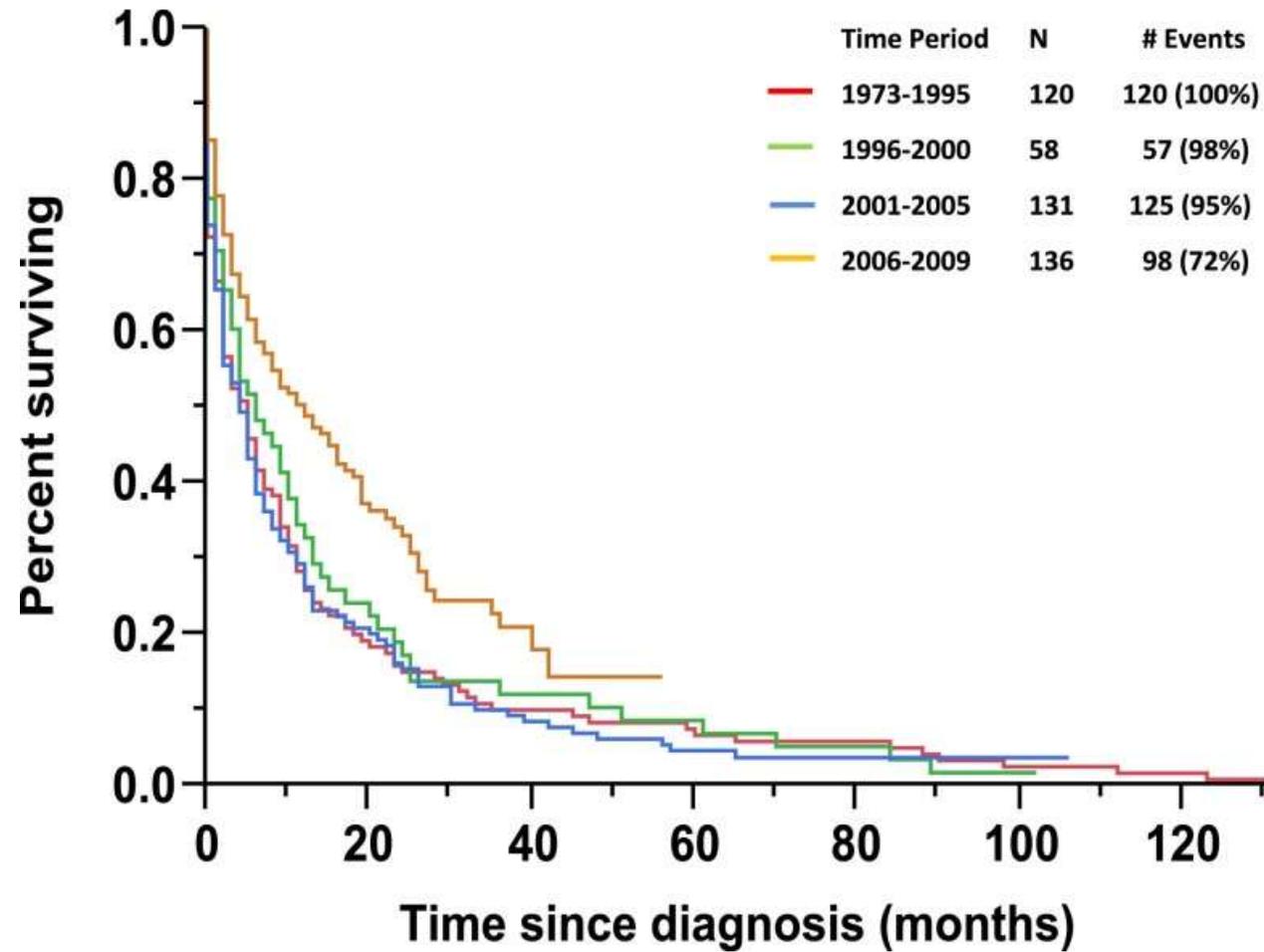
転写因子NF- κ Bの活性化機構（古典的経路）。

しかし、何らかの刺激（リポ多糖、TNF- α 等）によりI κ B α のセリン残基をリン酸化する酵素複合体であるI κ Bキナーゼ (IKK) が活性化される。I κ B α はタンパク質分解酵素複合体であるプロテアソームにより分解を受ける。I κ Bが外れるとNF- κ Bは核内へと移行し、DNAと結合することが可能となる。-----活性化される分子

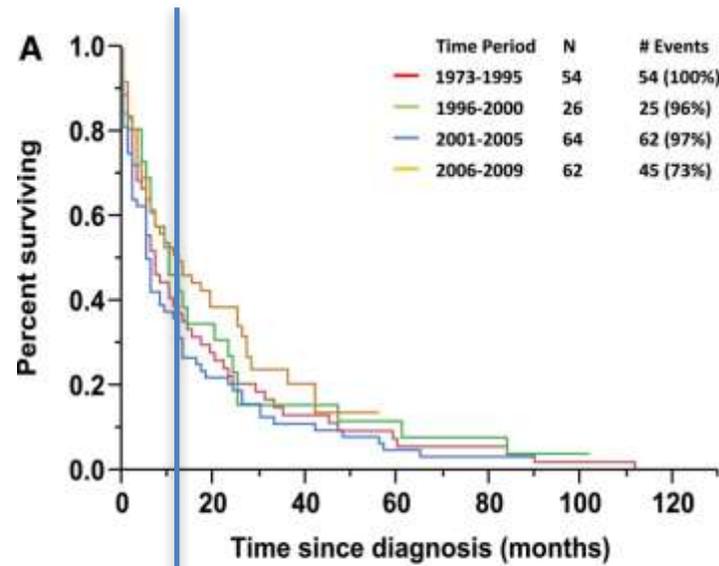
IL1, 2, 6, 8, 12, TNF α , COX2, VCAM, ICAM

I- κ Bが分解されず、NF- κ Bの転写因子としての働きが抑えられ、がん細胞の増殖も抑えられることになる。

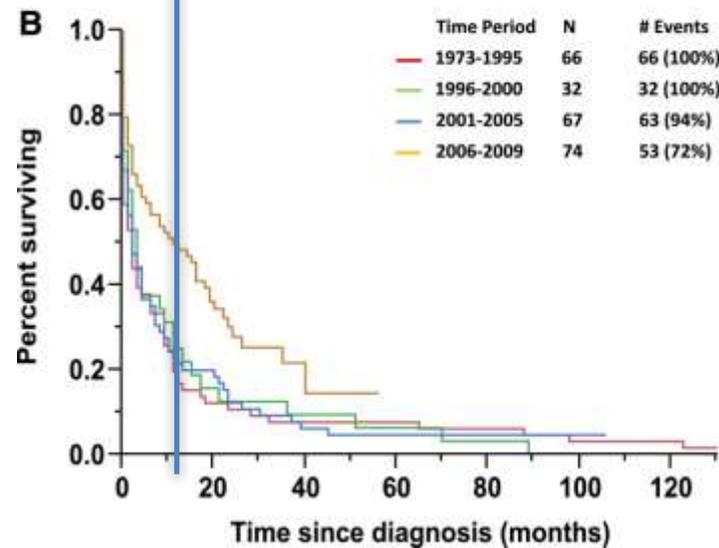
形質細胞白血病の生存



形質細胞白血病の予後



A:65歳未満



B:65歳以上

KRd regimen

		1st week							2nd week							3rd week							4th week							
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	#	#	#	#	28	
1 Cycle	Ca 20mg/mm	█																												
	Ca 27mg/mm								█									█												
	Len 25mg	█																												
	Dexa 40mg	█							█							█							█							
2~12 C.	Ca 27mg/mm	█																												
	Len 25mg	█																												
	Dexa 40mg	█							█							█							█							
13CC.~	Ca 27mg/mm	█																												
	Len 25mg	█																												
	Dexa 40mg	█							█							█							█							

H.T. female, 73y

IgA λ (+)
BJタンパク λ (+)
骨髓 形質細胞69%
IgA 3194mg (IgG=200mg)

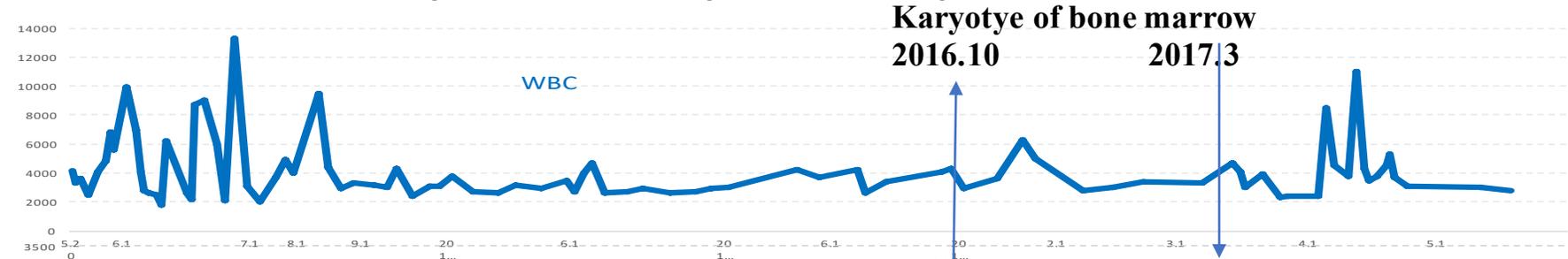
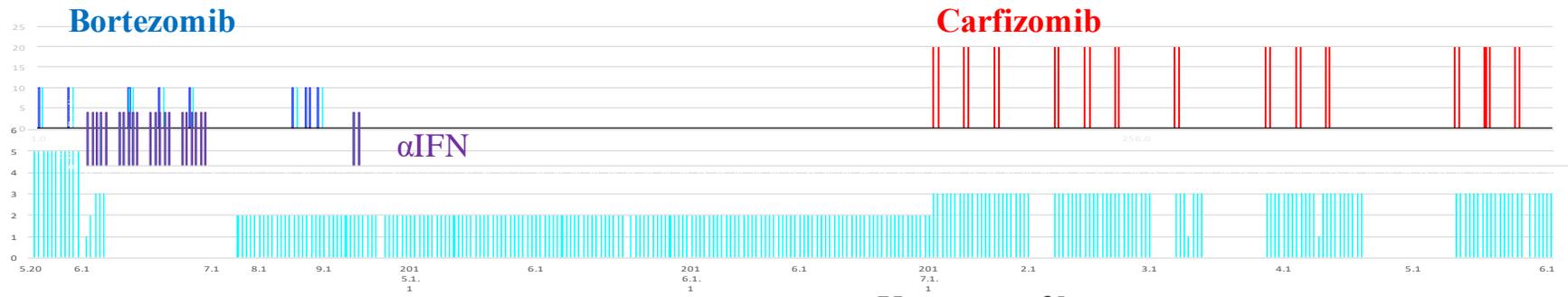
Cr=1.38, BUN 49.6, UA=14, eGFR=42.31

WBC:Hb:Plt=4130 : 8.8 : 21.6

53, X, -Y, +add(1)(p11), add(2)(p13), +3, +5, add(8)(p11.2), +9, +11, -13, add(14)(q32), +15, +18, +add(19)(q13.1), +?21{1}

54, idem, +6, -add(14), +der(14)add(14)(p11.2)add(14), +19, -add(19) {1}

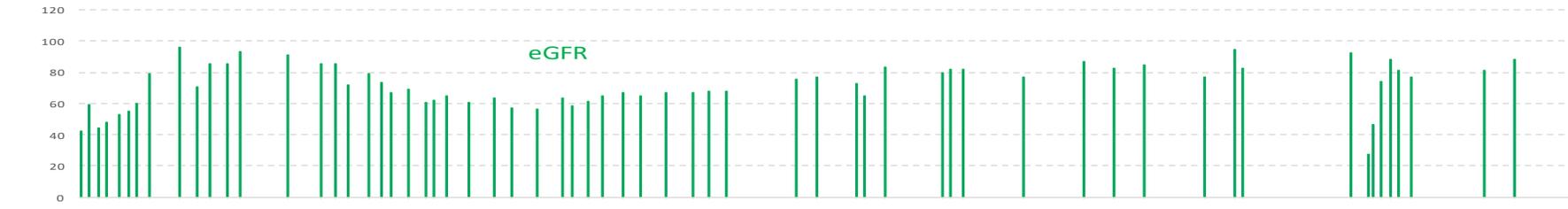
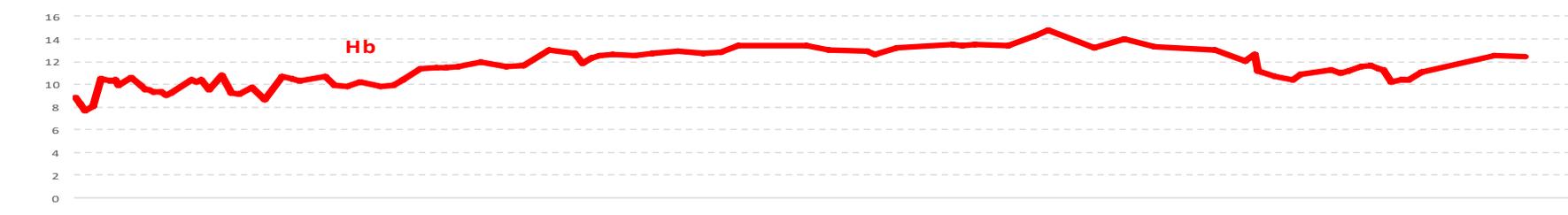
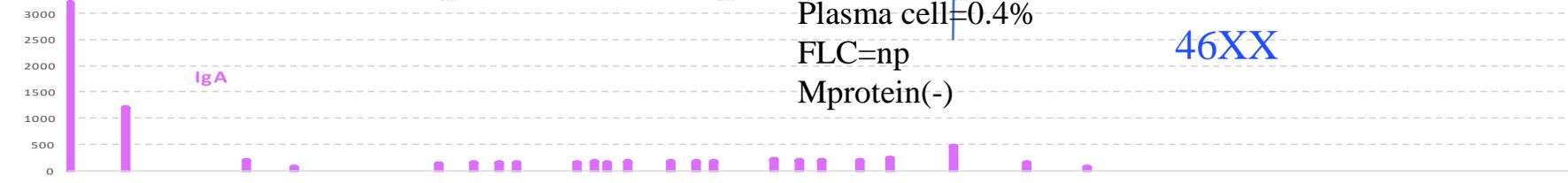
46, XX {18}



Karyotype of bone marrow
2016.10 **2017.3**

Plasma cell=0.4%
 FLC=np
 Mprotein(-)

46XX



T.M., Male, 74y, Plasma cell Leukemia

3 乾性咳嗽

4 食欲不振、5kgの体重減少

4.11 * * 病院でWBC増化を指摘される

CT: 肝脾腫大、傍大動脈LN腫大、胆石症、右腎結石

GIF: バレット食道、慢性胃炎

5 T市民病院受診、Plasma様腫瘍細胞を骨髄に81.1%、末梢血に23%認め、IgA1682mg, IgA κ (+)、sIL2R=657 “Plasma cell leukemia”と診断。

47, XY, -

13, +15, -16, +mar1, +mar2 [3], 46, XY, [17]

PCL の病態

WBC=22,070, Plasma cells 26%=5738 $>2 \times 10^3$ /dl, $> 20\%$ in WBC

骨のPunched out 無

Karyotypeの特徴: Hyperdiploid 17% in pPSL, t(11;14) 25-65%
47, XY, -13, +15, -16, +mar1, +mar2 [3],

Hepatomegaly(+), splenomegaly(+), leptomeningial inf.

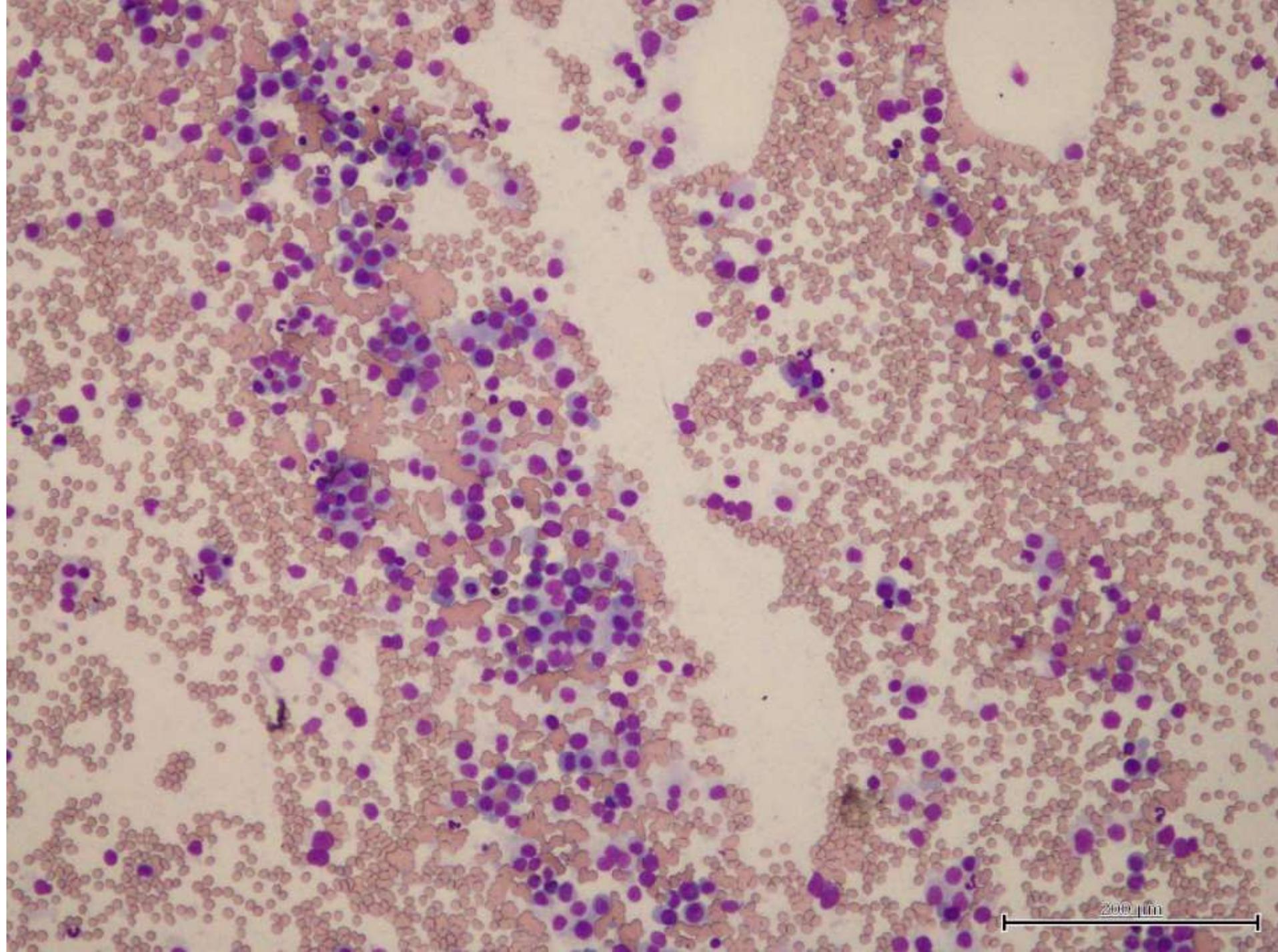
Cr=1.89, eGFR=28.11: renal failure more common in pPCL

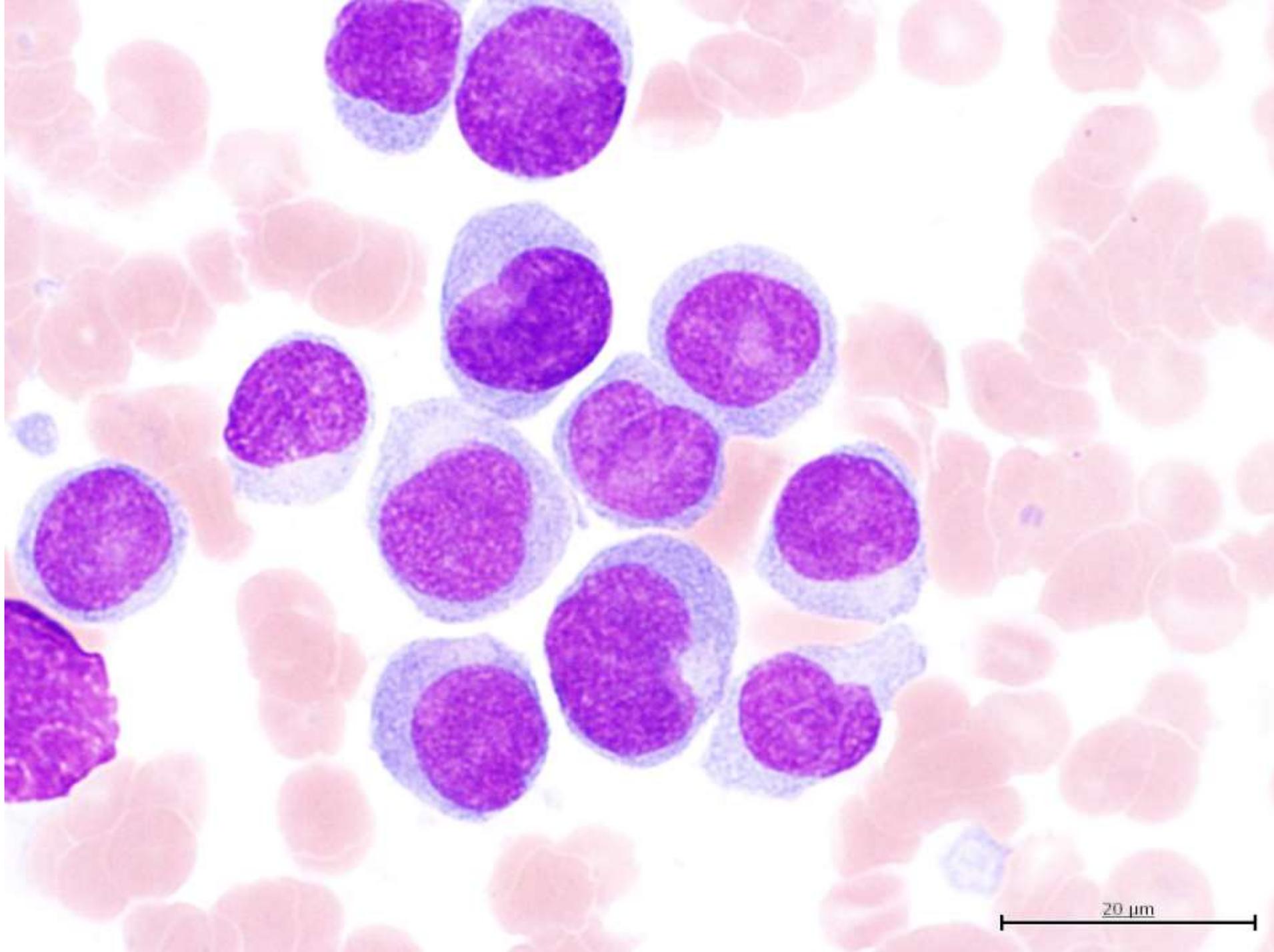
Ca=9mg/dl: hypercalcemia,

Hb=11.1, anemia, plt=4.0 thrombocytopenia,

plasma cell labeling index, LDH=971 u/l LDH high risk disease

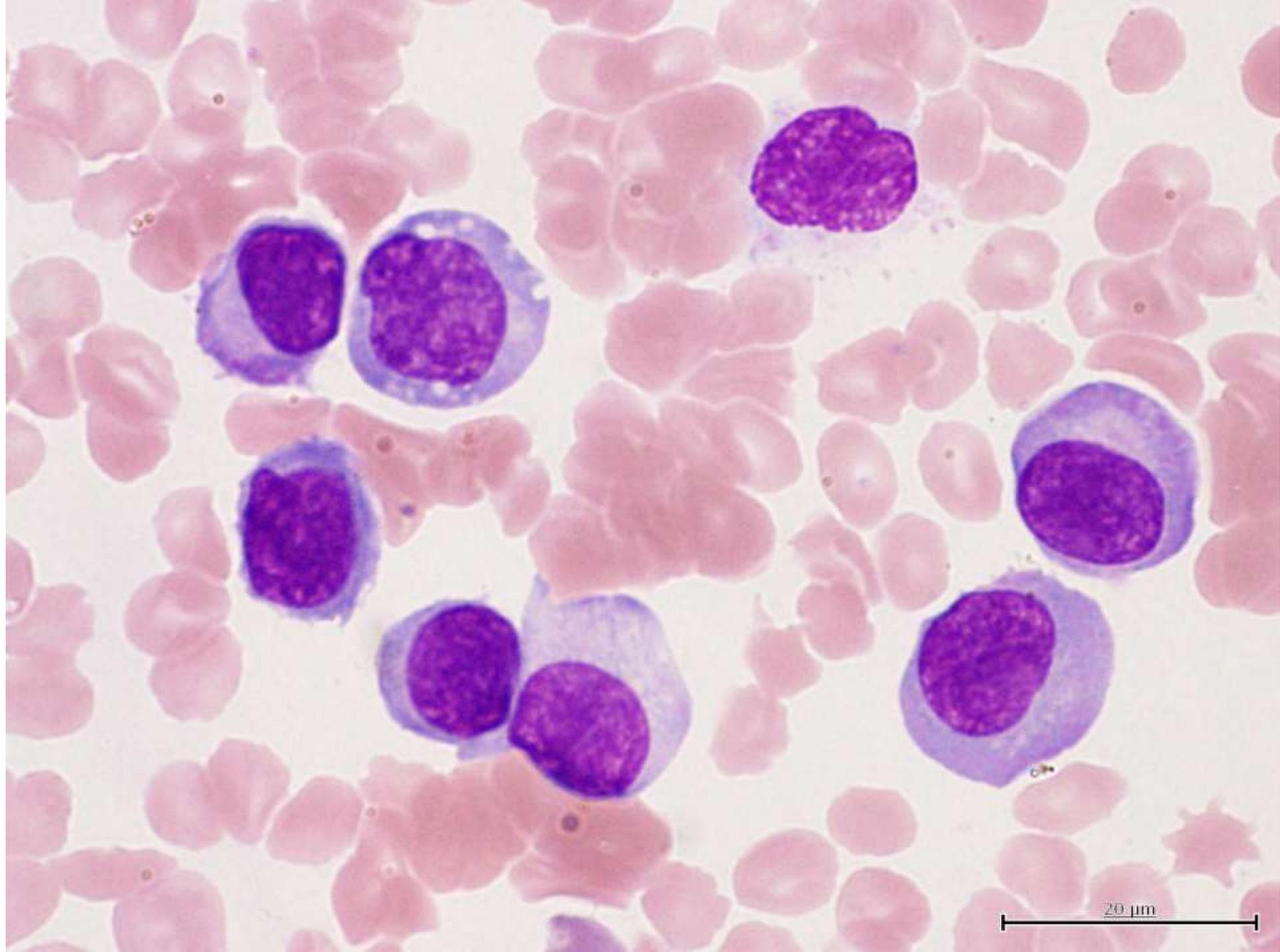
B2MG=15.5 significant higher B2MG





BM

20 μ m



20 μ m

経過

PAD, VD-regimenで治療。約4ヶ月後に血液学的CR後、
左視力障害・左眼球突出、画像診断で左眼球後部視神経に軟部腫瘍（PET,
SUVmax=13.2）。Plasmacytomaの診断でRadiation開始。

Cf. extramedullary plasmacytoma more frequent in pPCL

右下肢痛で整形外科受診、L4/5狭窄で腰部脊柱管狭窄症の診断



画像診断 MRI

右後頸部正中やや左の皮下

右第一から第二肋間レベルの胸壁から胸腔内に腫瘍

Th9-10レベルの椎体両側に不整形腫瘍

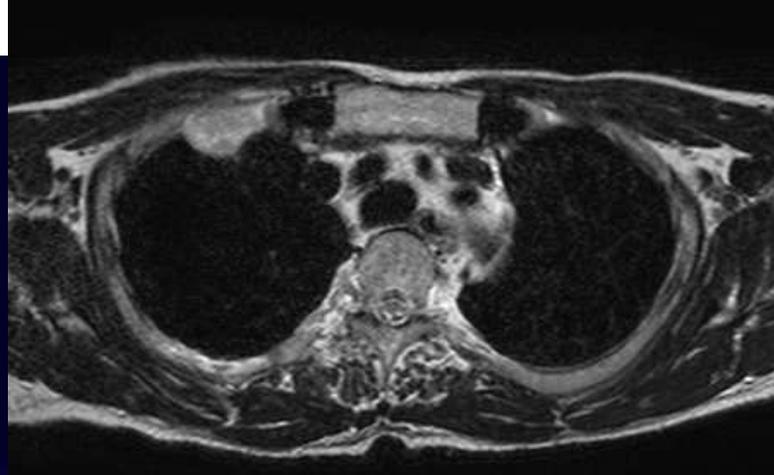
Th11椎体レベルでは肝門部と外側区域に腫瘍

左腎頭側外側、右腎門部から前方、右腎下極背側、
左腎下極外側に腫瘍

両側上腕骨

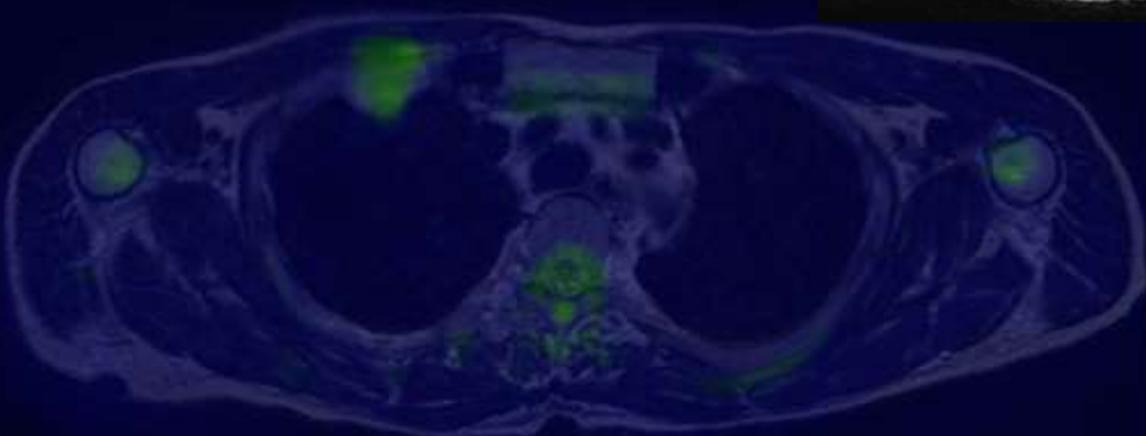
左鼠径部、両側大腿骨、右大腿遠位部背側、右膝窩部に腫瘍

アキシャル
Ex:00291
Se:401
452.83 mm x 452.83 mm
48 / 60
Thick:4.00mm



239

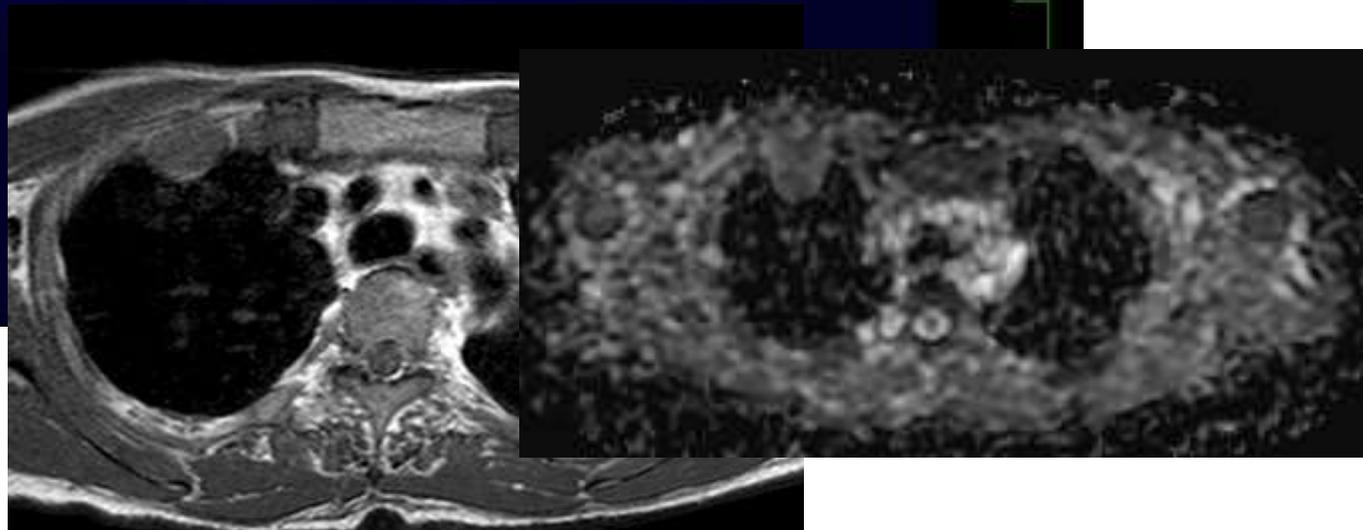
1135



MRI-16

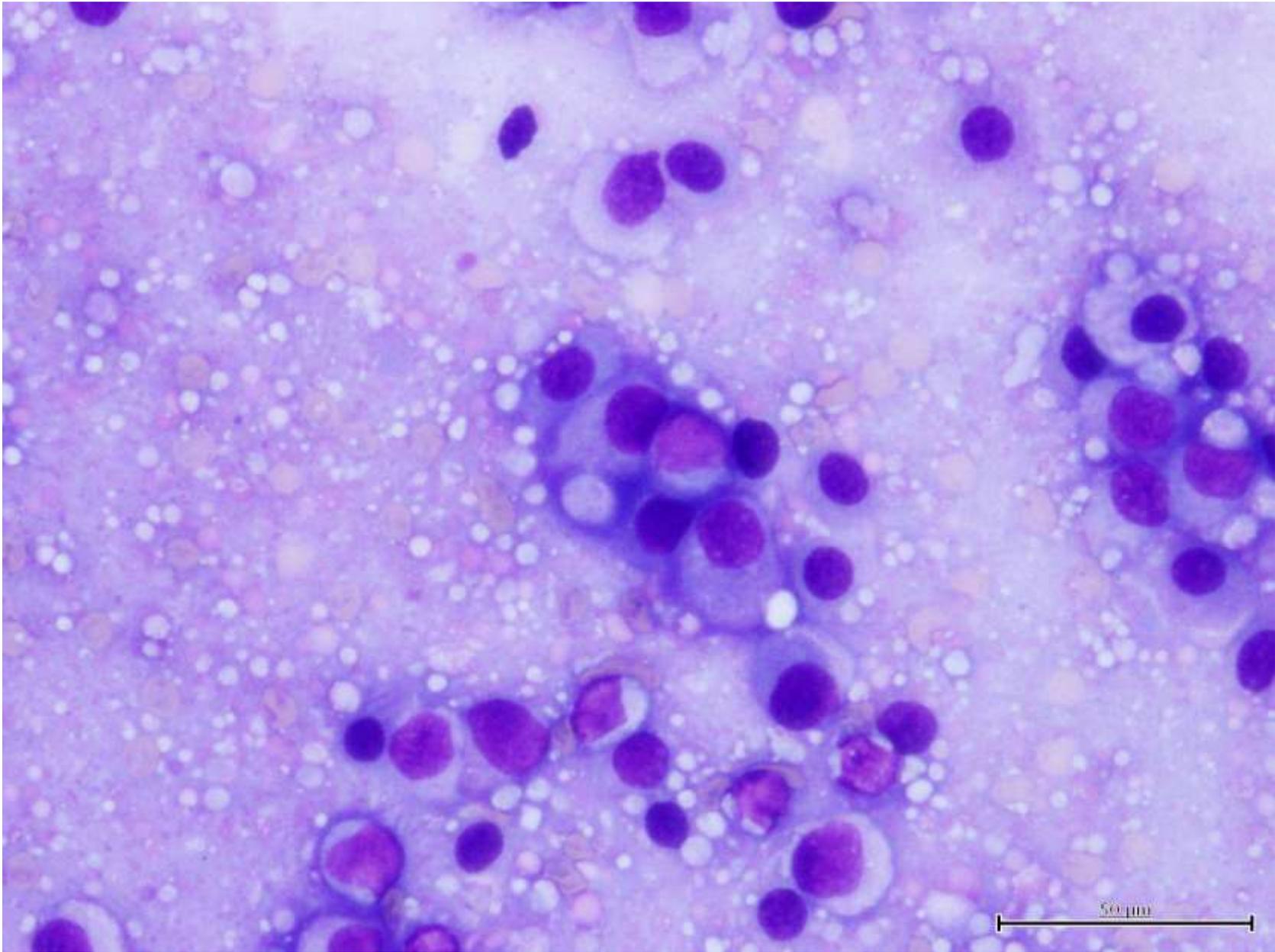
-207
A
I L
P
L CAU:89

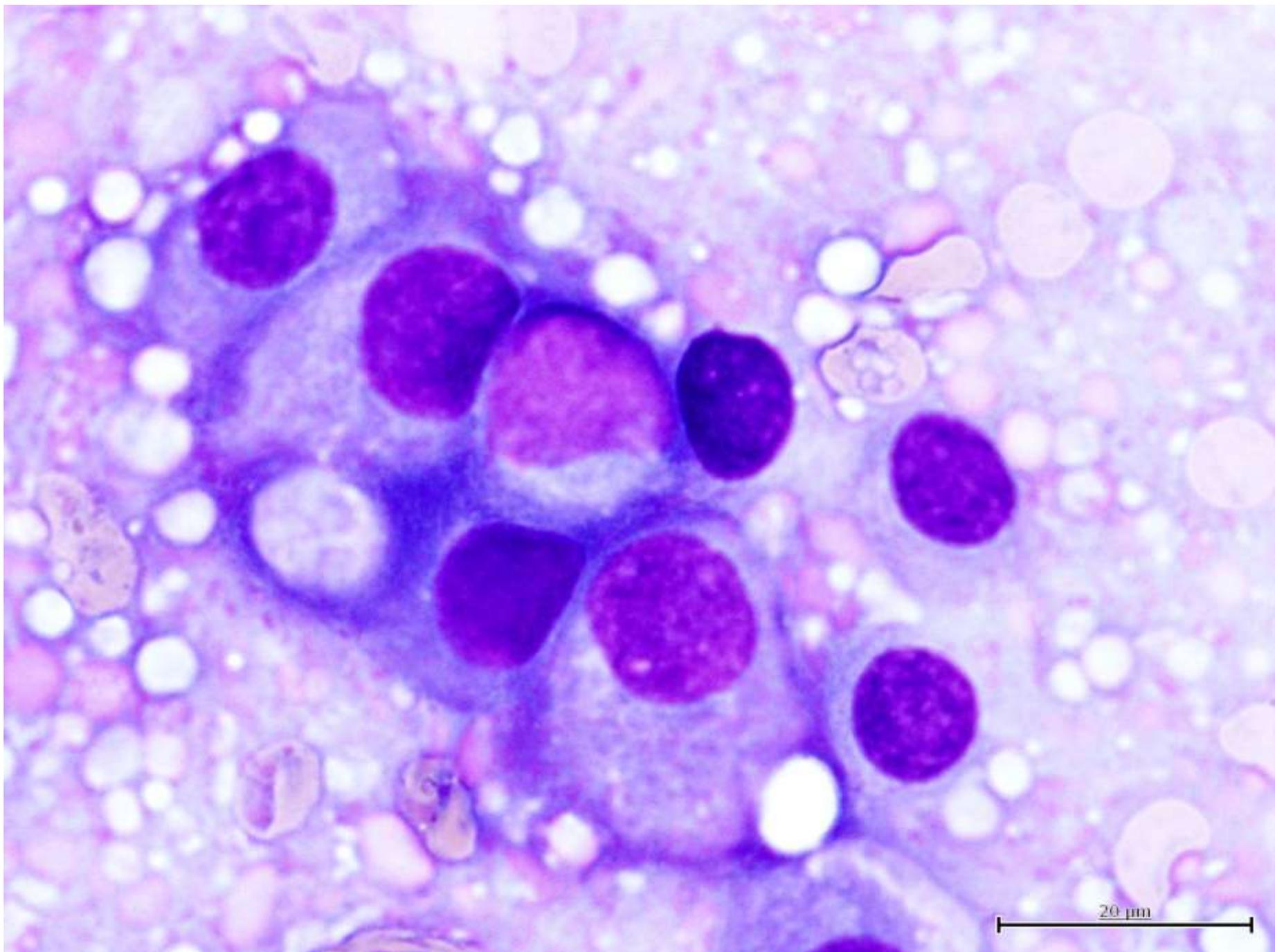
2D / SE / FA = 90
TR 6063.50ms
TE 100.00ms



144

299





アキシャル

Ex:00291

Se:1601

452.83 mm x 452.83 mm

48 / 60

Thick:4.00mm

TSUNEMOTO^MASAMI

Pt.ID:32-7280-0

(M)

2016/11/04

1728



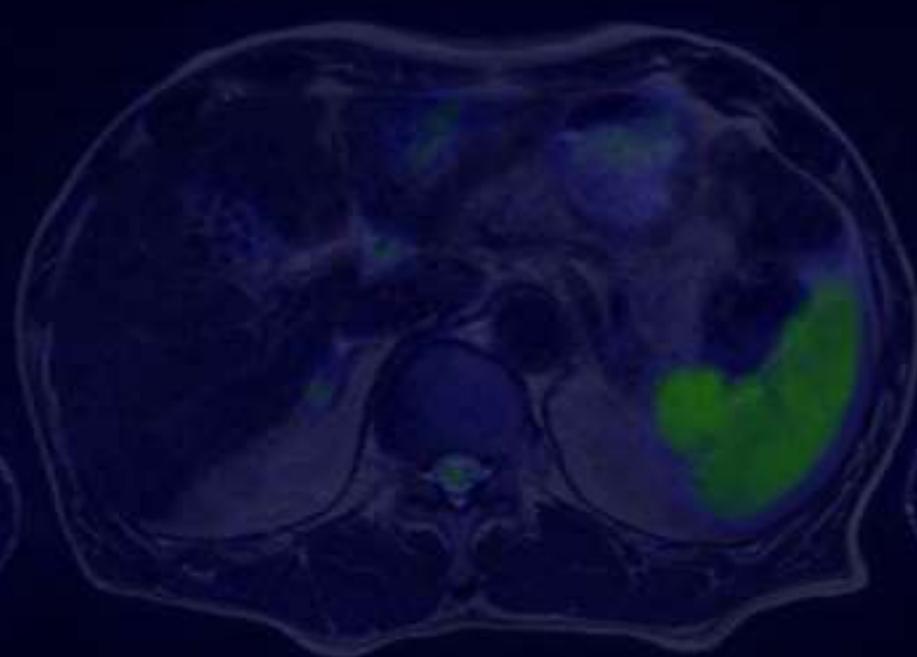
-21

A
R I L
P
CAU:90

2D / SE / FA = 90

TR:6124.93ms

TE:100.00ms



25.0 mm

WW: 2802 WL: 1359

Zoom x1.0

アキシャル

Ex:00291

Se:2401

452.83 mm x 452.83 mm

18 / 73

Thick:4.00mm

TSUNEMOTO^MASAMI

Pt.ID:32-7280-0

(M)

2016/11/04

984



-16
A
R I L
P
CAU:90

2D / SE / FA = 90
TR 5716.60ms
TE 100.00ms

25.0 mm

WW: 5565 WL: 2239

Zoom x1.0

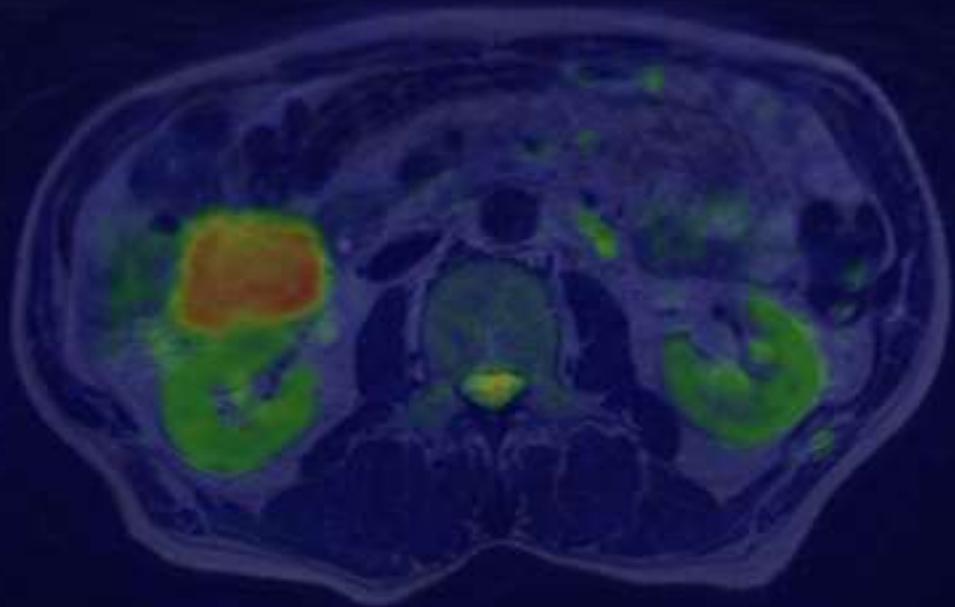
アキシヤル
Ex:00291
Se:2401
452.83 mm x 452.83 mm
14 / 73
Thick:4.00mm

TSUNEMOTO^MASAMI
Pt.ID:32-7280-0
(M)
2016/11/04



-16 R I L
A
P
CAU:90

2D / SE / FA = 90
TR 5716.60ms
TE 100.00ms



25.0 mm

Kideny
fusion

WW: 5565 WL: 2239
Zoom x1.0

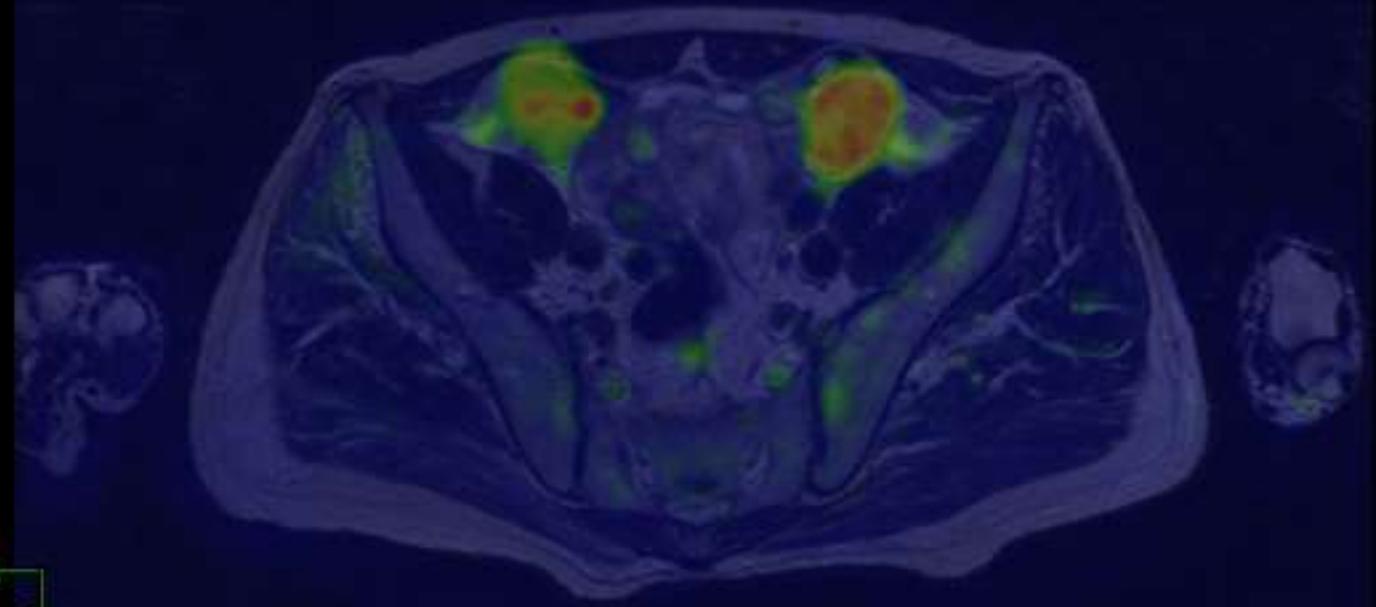
アキシヤル
Ex:00291
Se:2401
452.83 mm x 452.83 mm
53 / 73
Thick:4.00mm

TSUNEMOTO^MASAMI
Pt.ID:32-7280-0
(M)
2016/11/04

984



-16 R I L
A
P
CAU:90

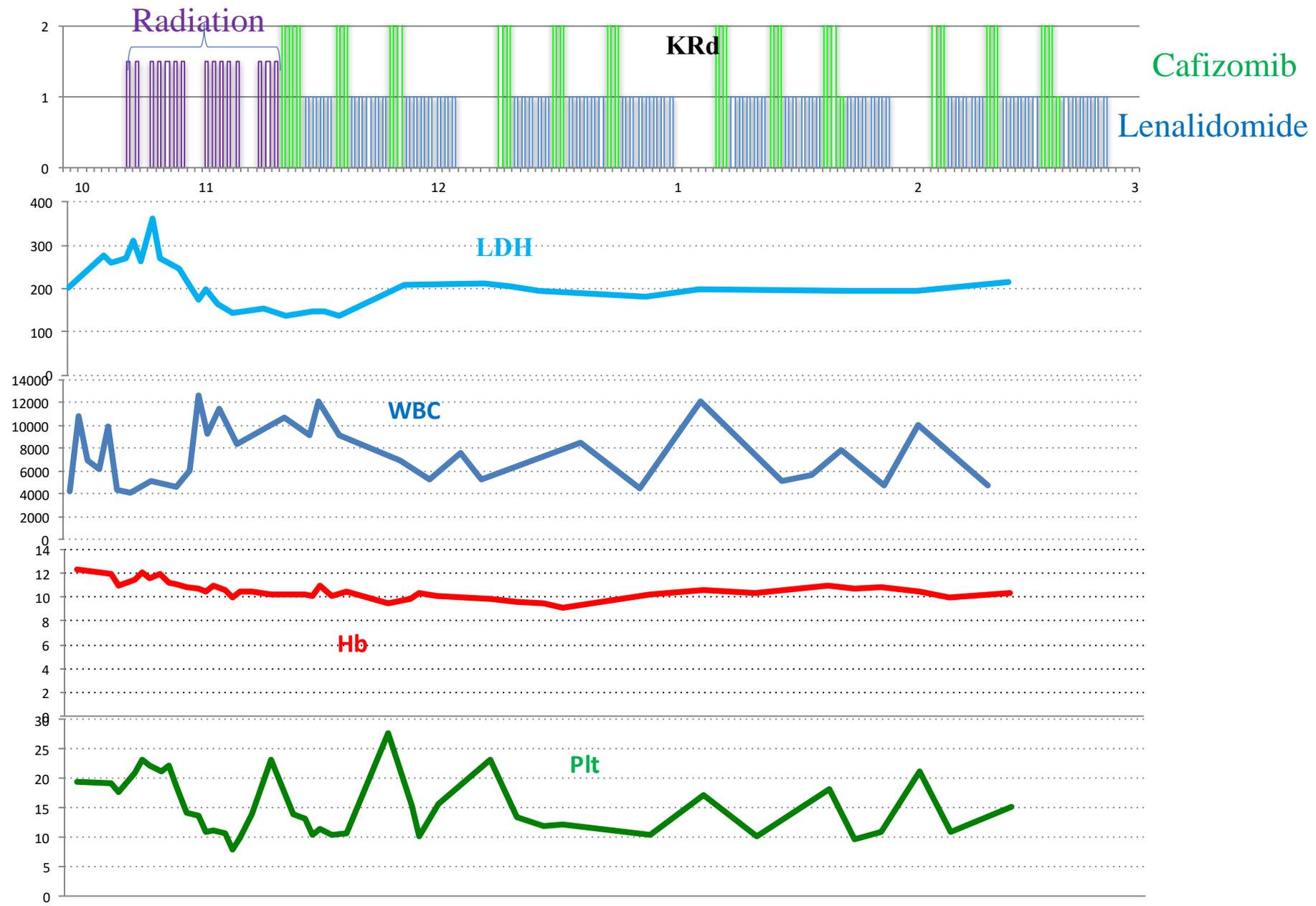


25.0 mm

2D / SE / FA = 90
TR 5716.60ms
TE 100.00ms

WM: 5565 WL: 2239
Zoom x1.0

843



Epigenetics

表現型を取り込む環境と遺伝子との相互作用
(Conrad Waddington)

Waddington's epigenetic landscape

Cell, 145; 815-817, 2011

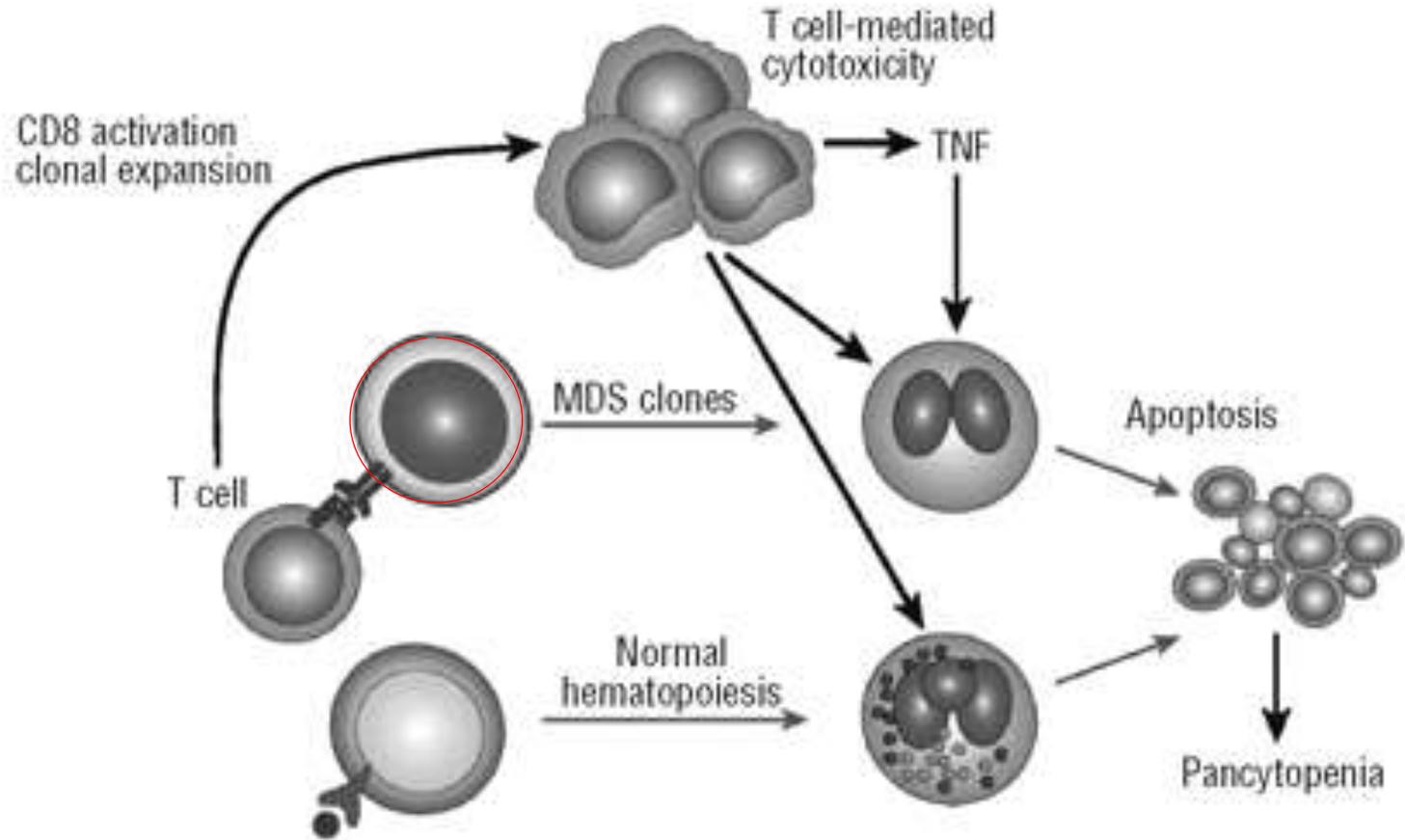
エピゲノム薬

アザシチジン	ビダーザ	DNMT	MDS
ボリノスタット	ゾリンザ	HDAC	ML(T cell)

骨髓異形成症候群

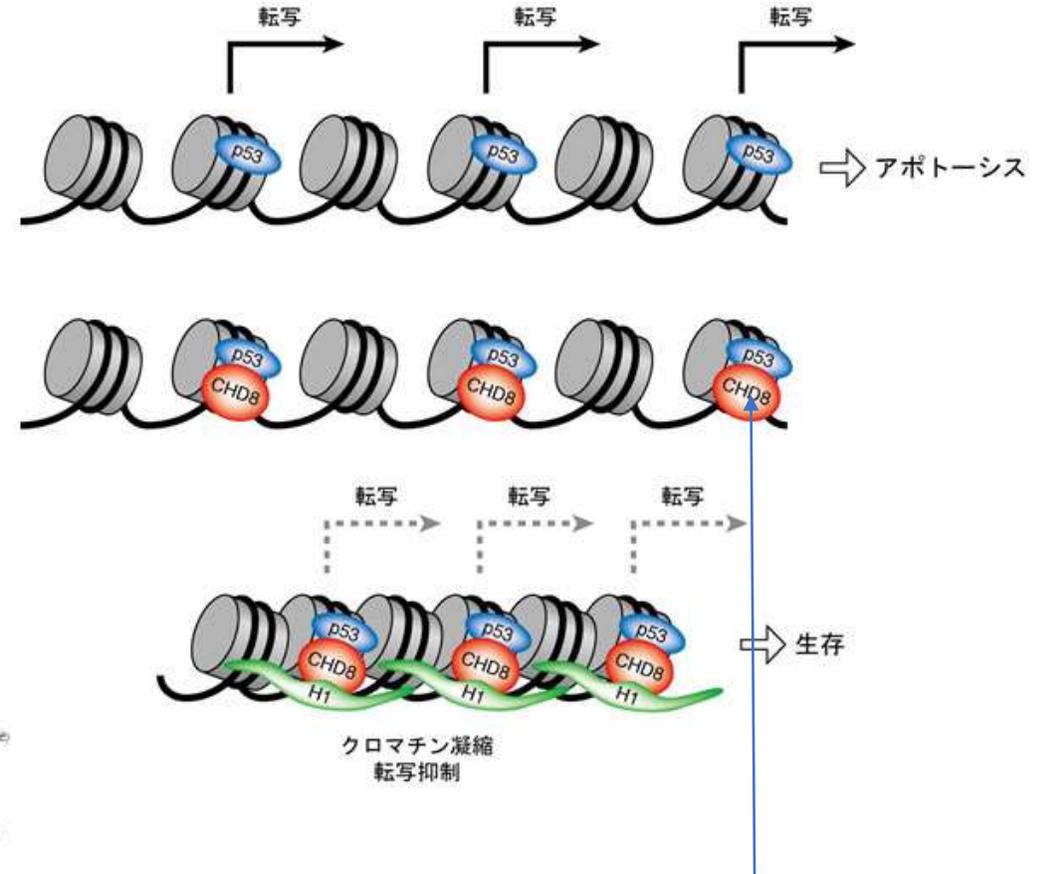
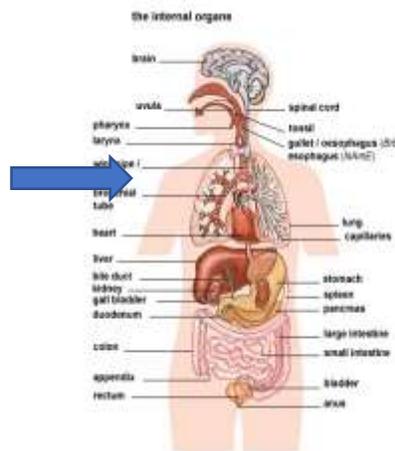
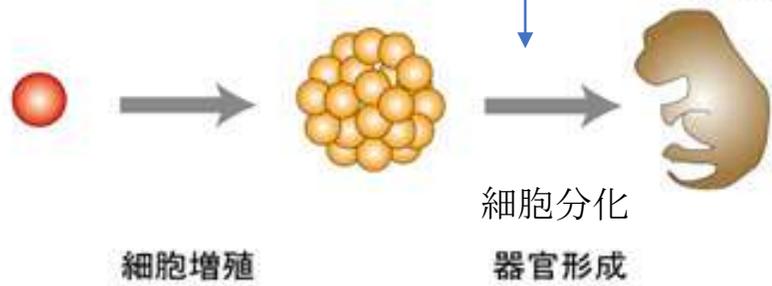
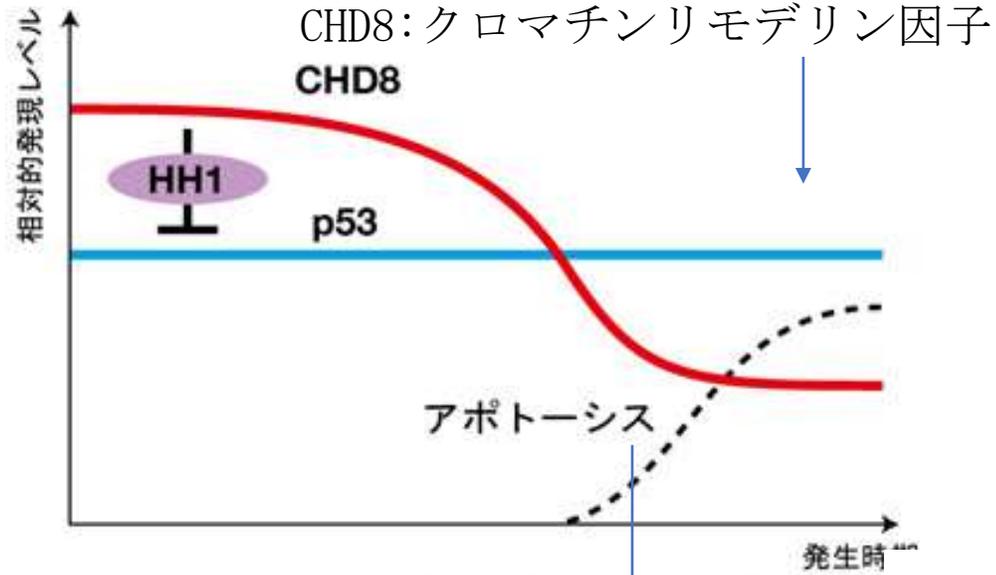
MDS

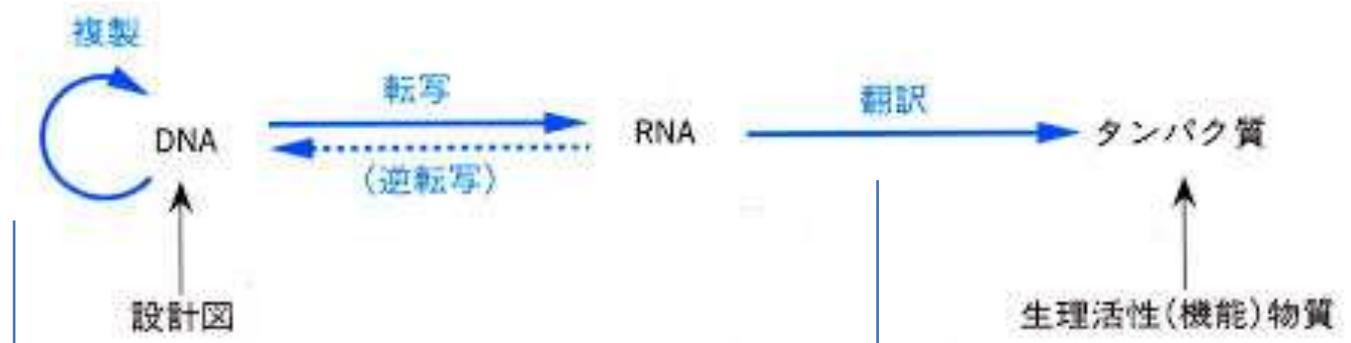
MDSクローンにたいするT細胞の反応



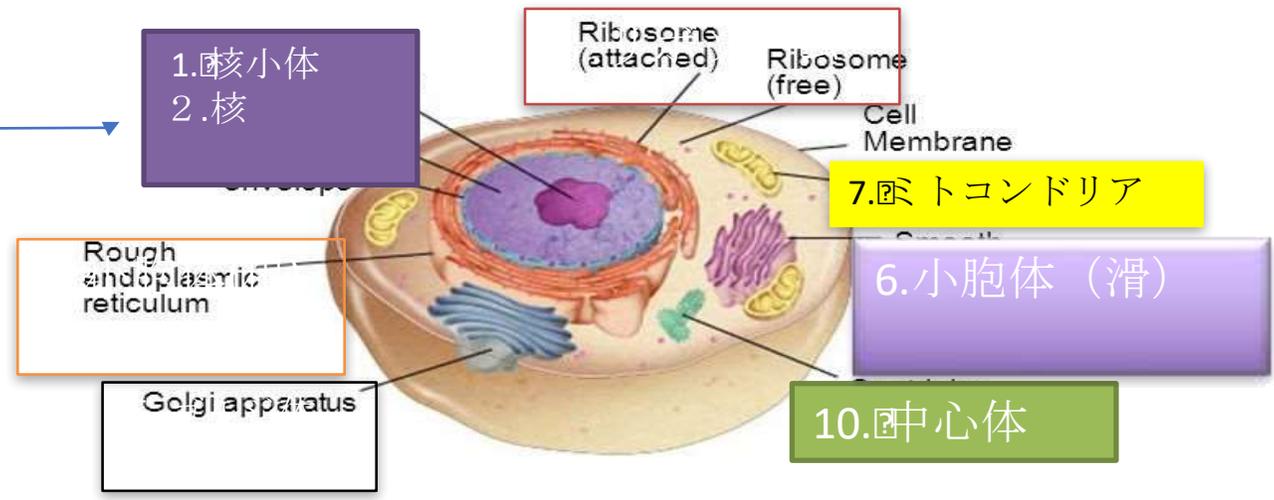
”無効造血”

細胞分化

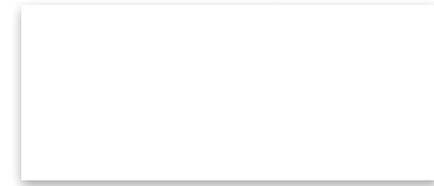


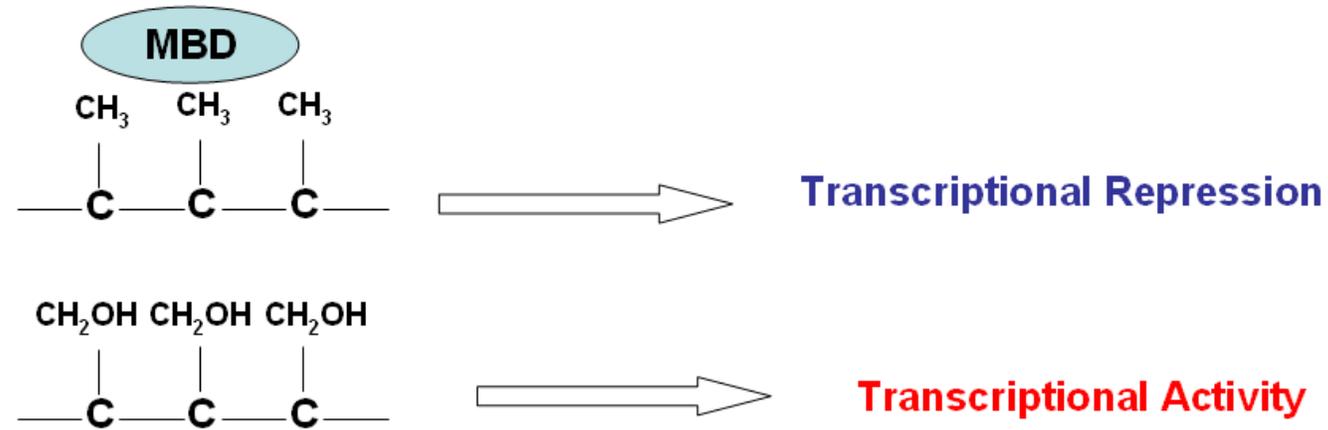
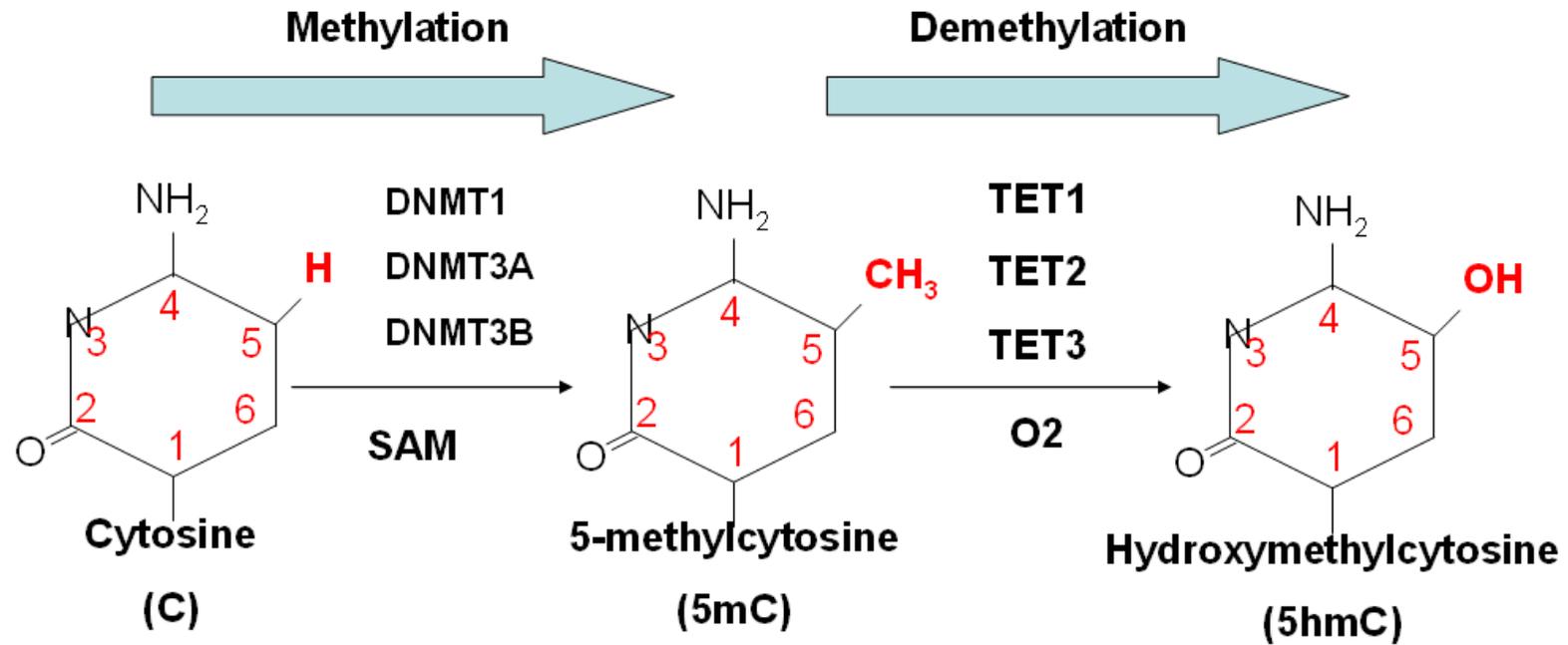


Animal Cell



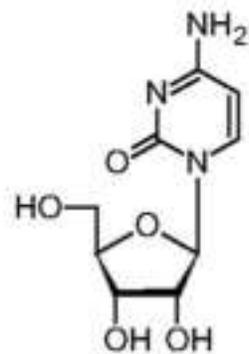
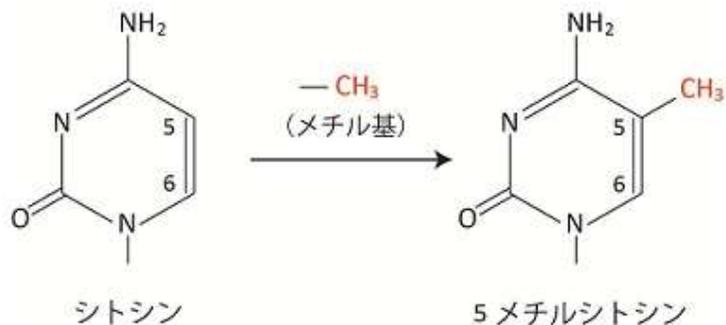
Animal Cell



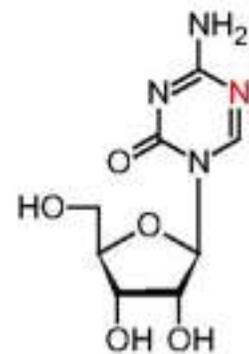


アザシチジン

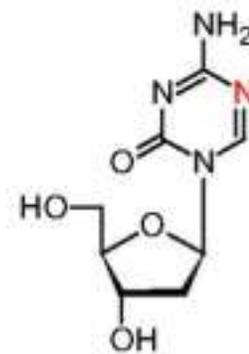
DNMTを標的、シトシンの代わりにDNAに入り込む
メチル化が出来なくなる



シチジン

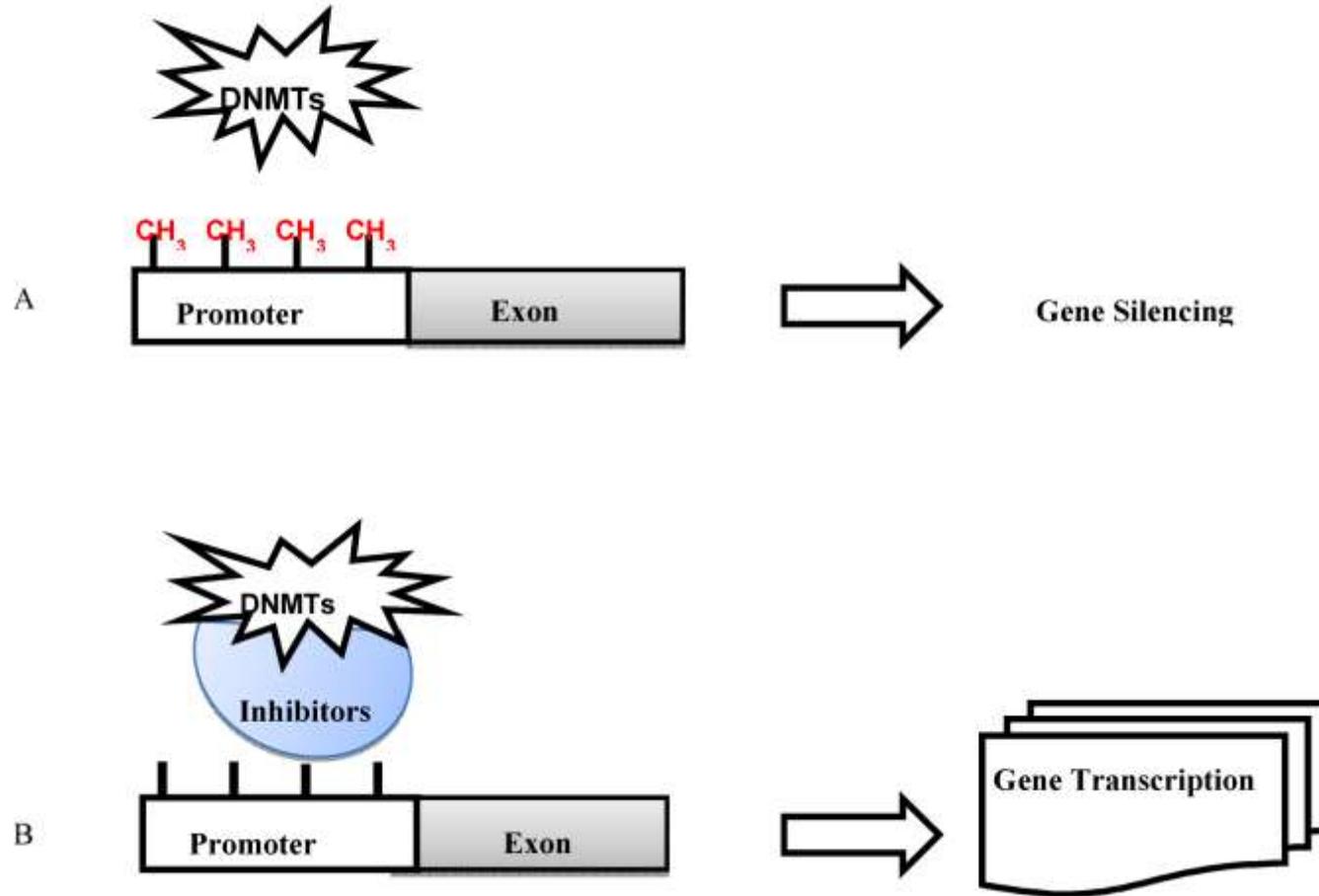


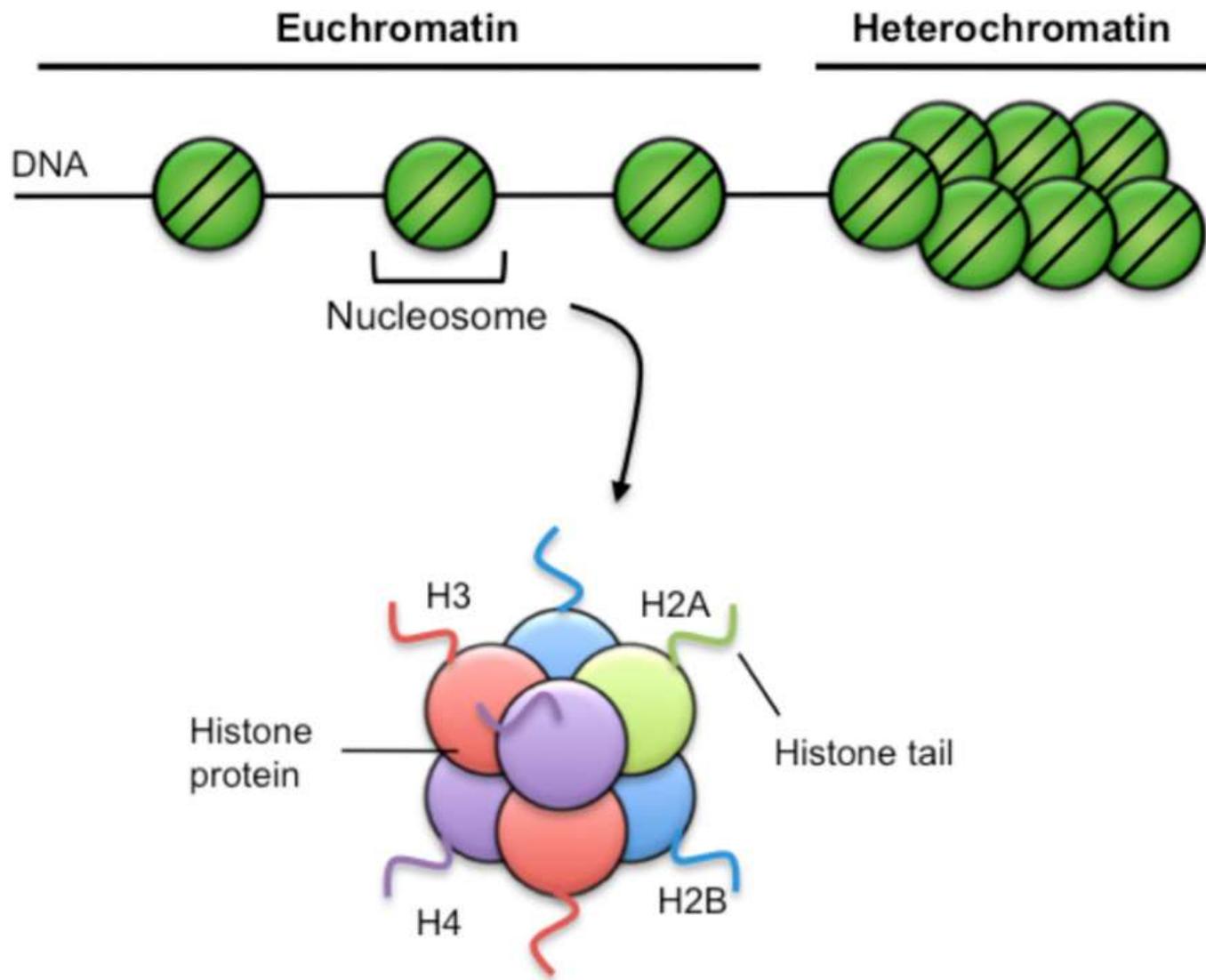
アザシチジン



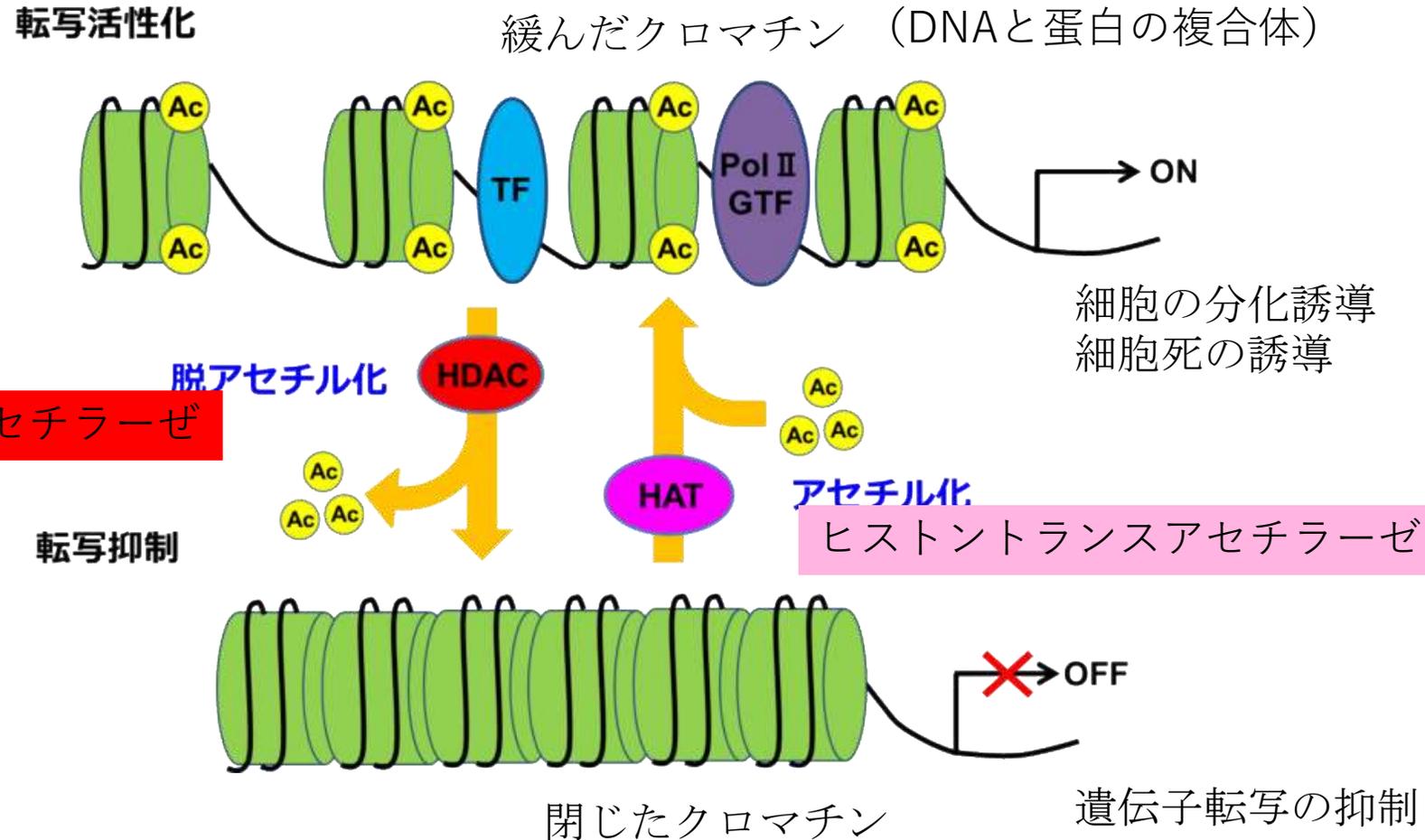
デシタピン

アザシチジンの作用



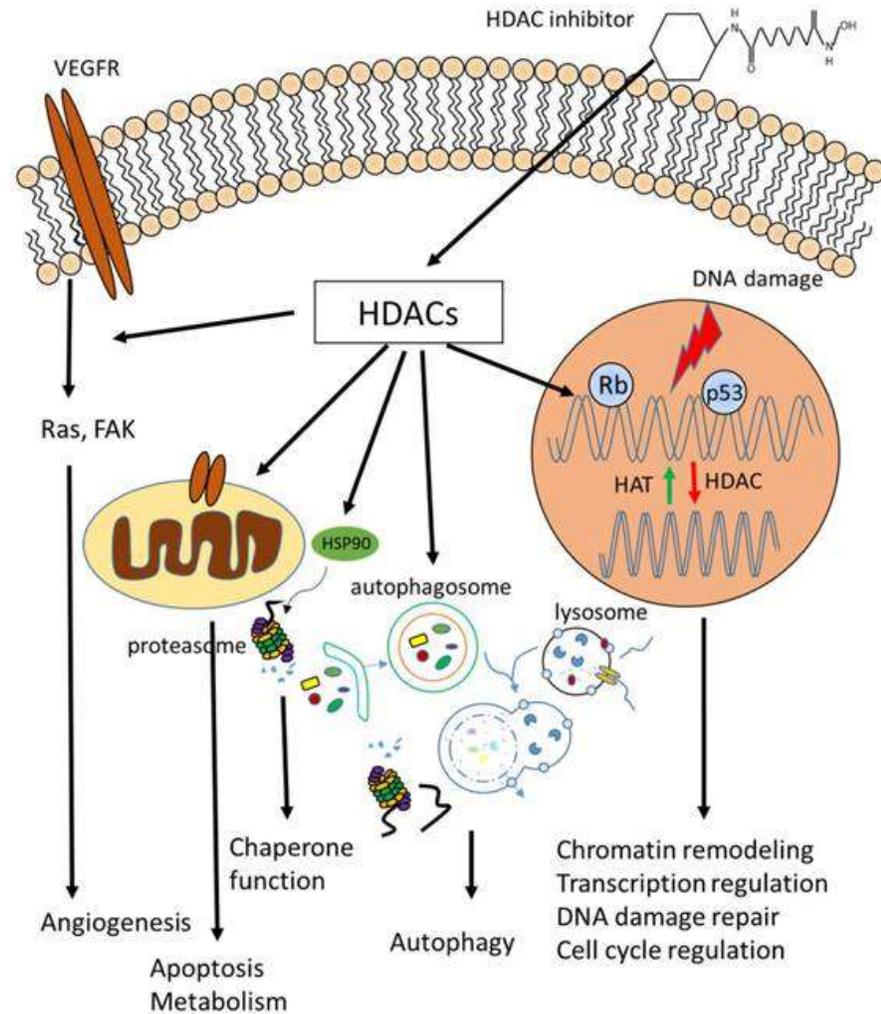


HDAC インヒビター ヒストンデアセチラーゼ阻害剤

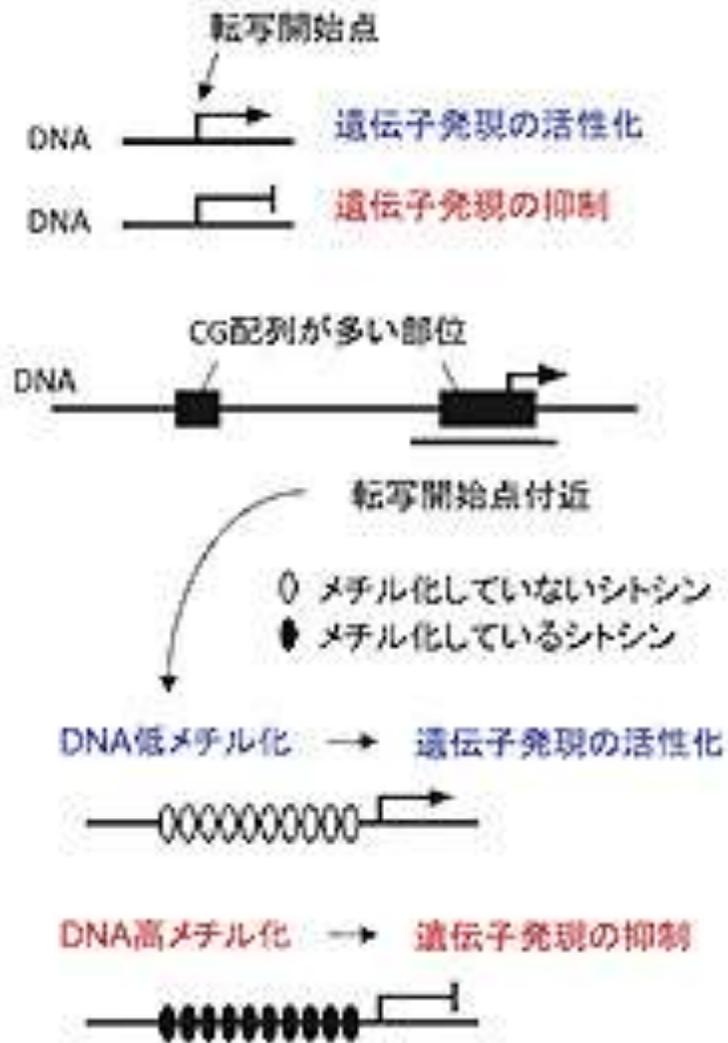


HDAC Inhibitor

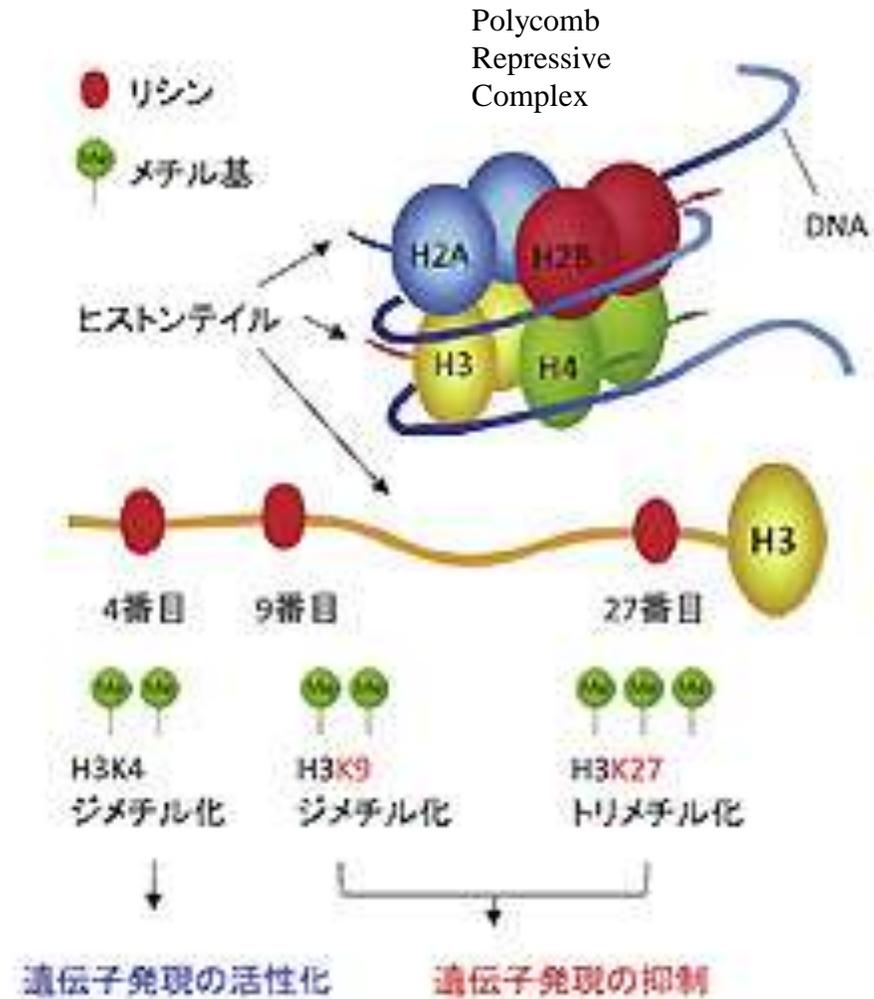
ヒストンデアセチラーゼ阻害剤



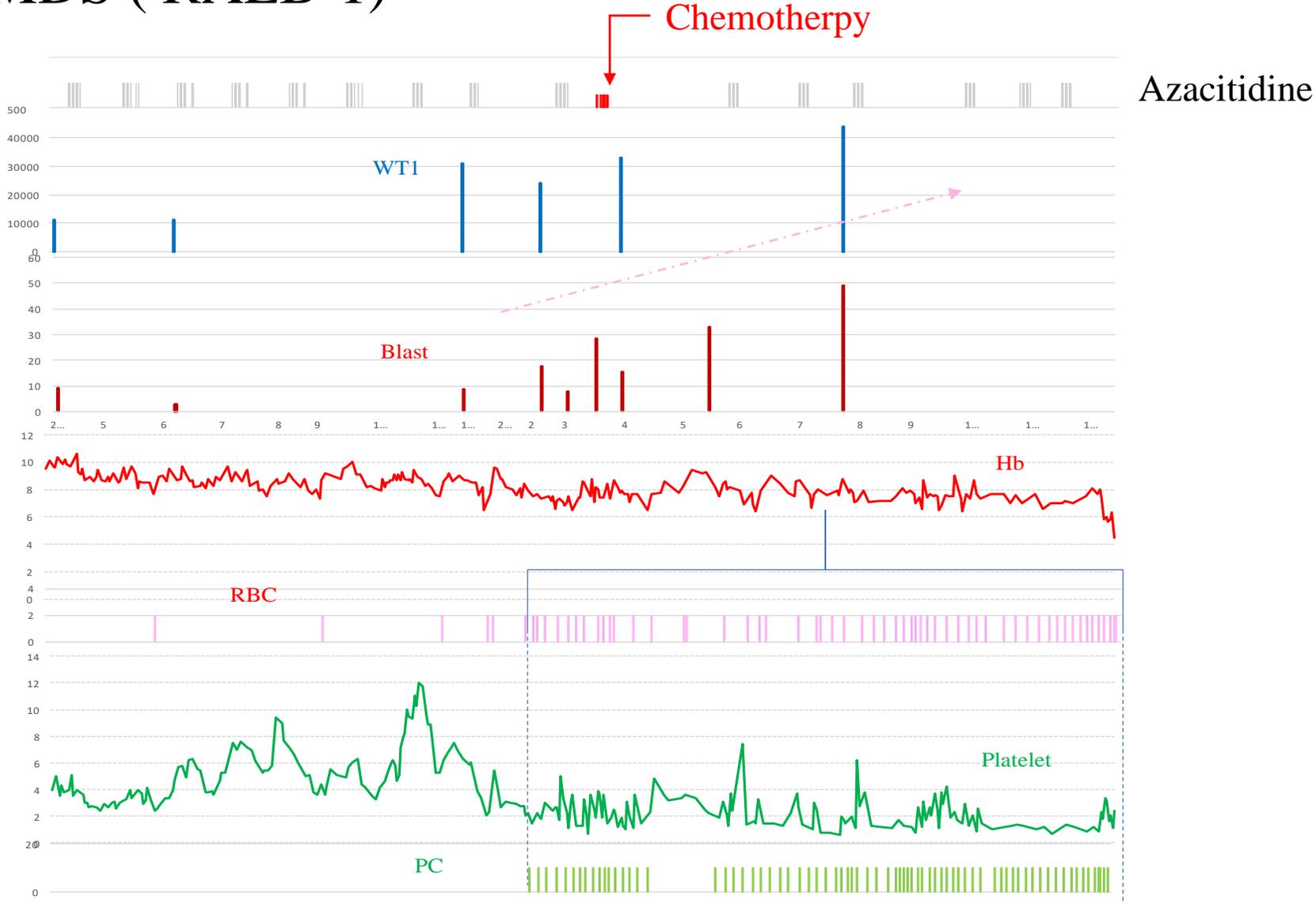
(A) DNAのメチル化



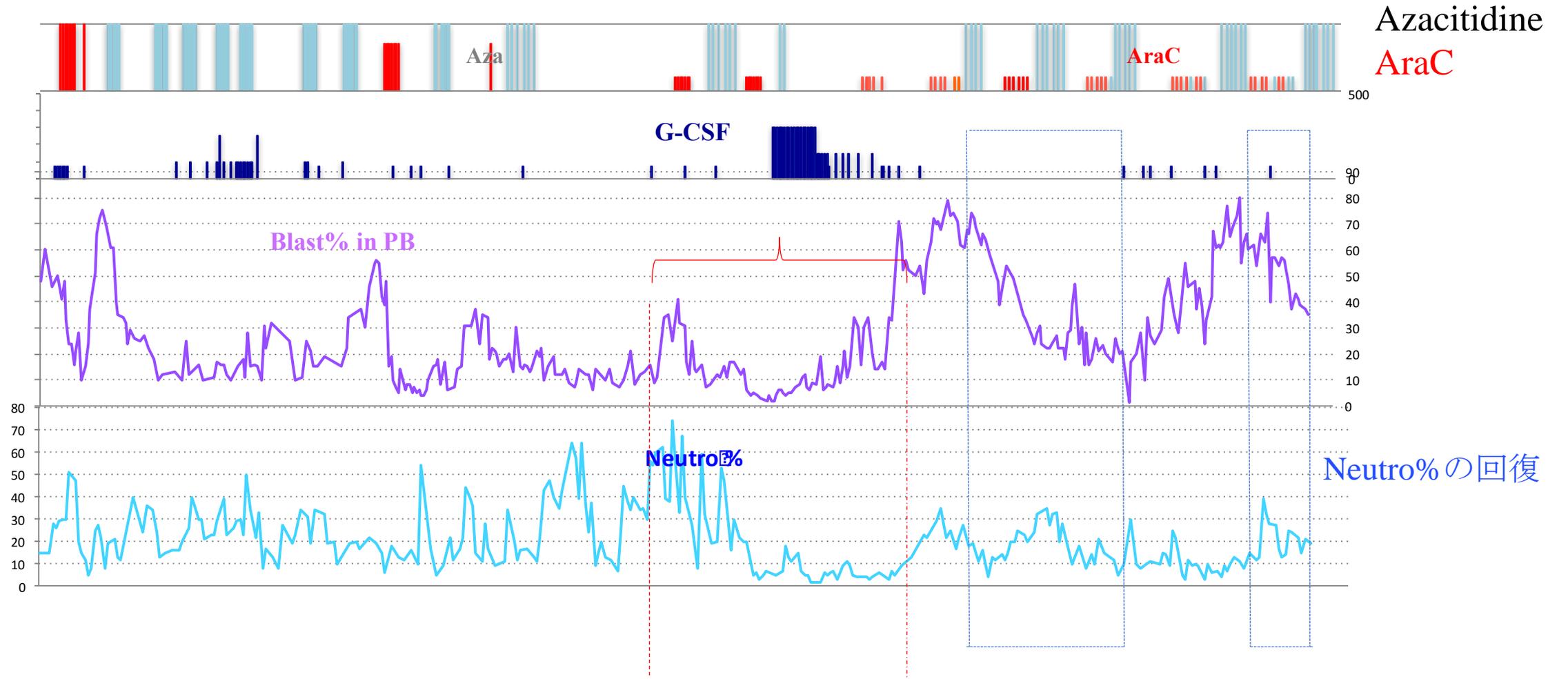
(B) ヒストンのメチル化



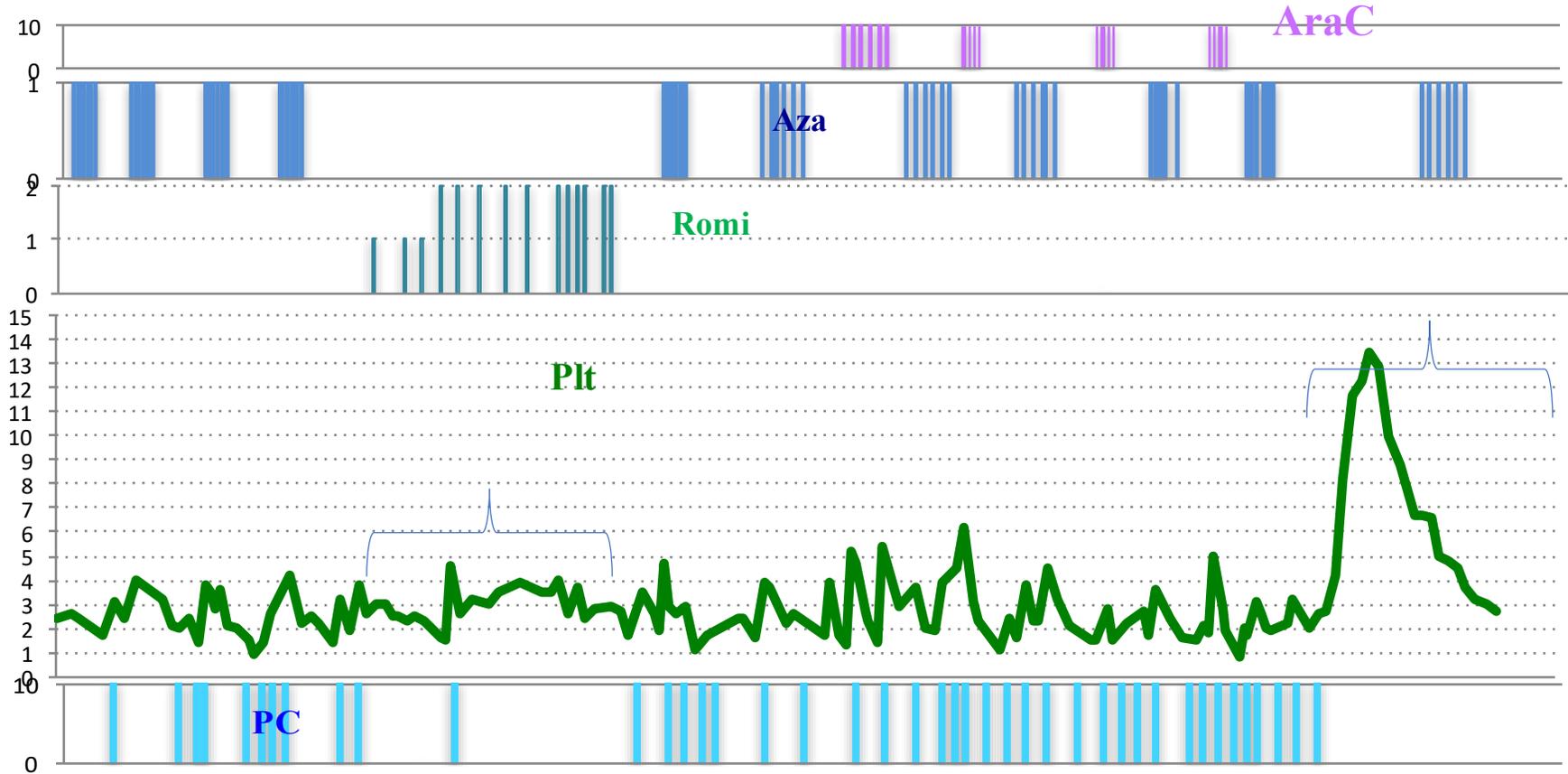
M. S. 73y , MDS (RAEB-1)



N.Y., 76y AML/MDS



N.R. , 69y, MDS, (RCMD)

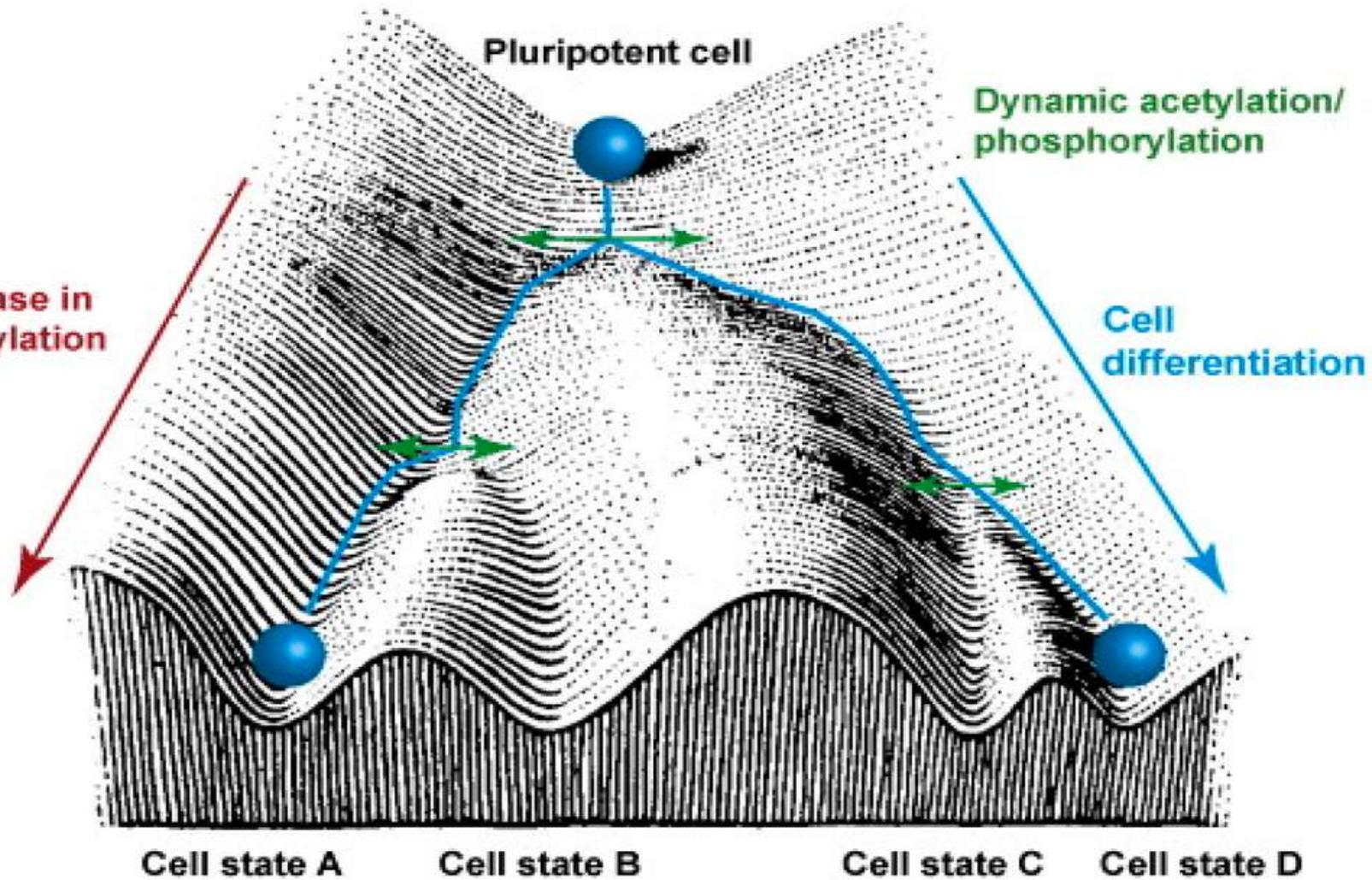


ワディグトン地形

全能性、多能性

系統拘束された

Increase in
methylation

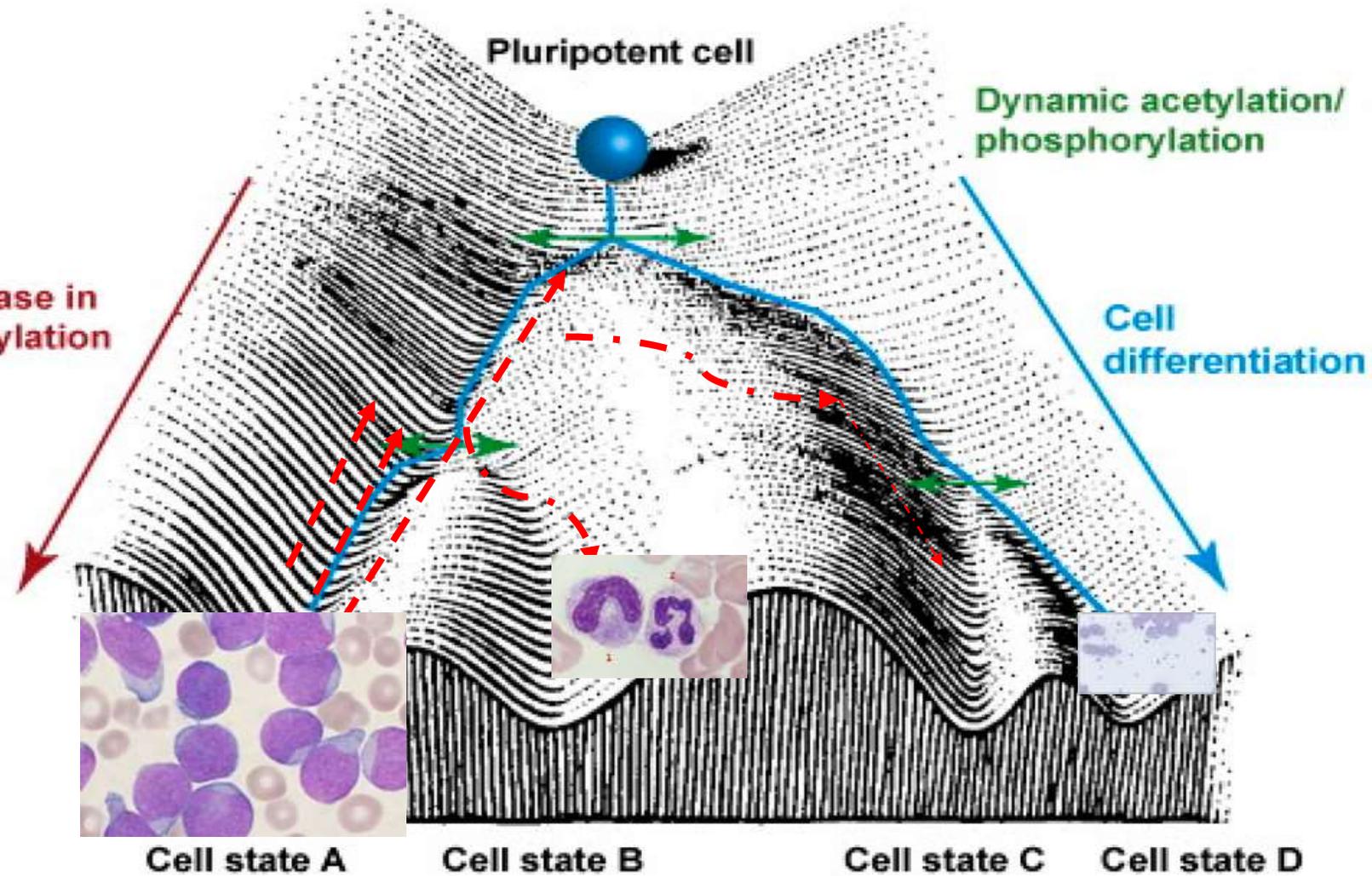


細胞の多様化

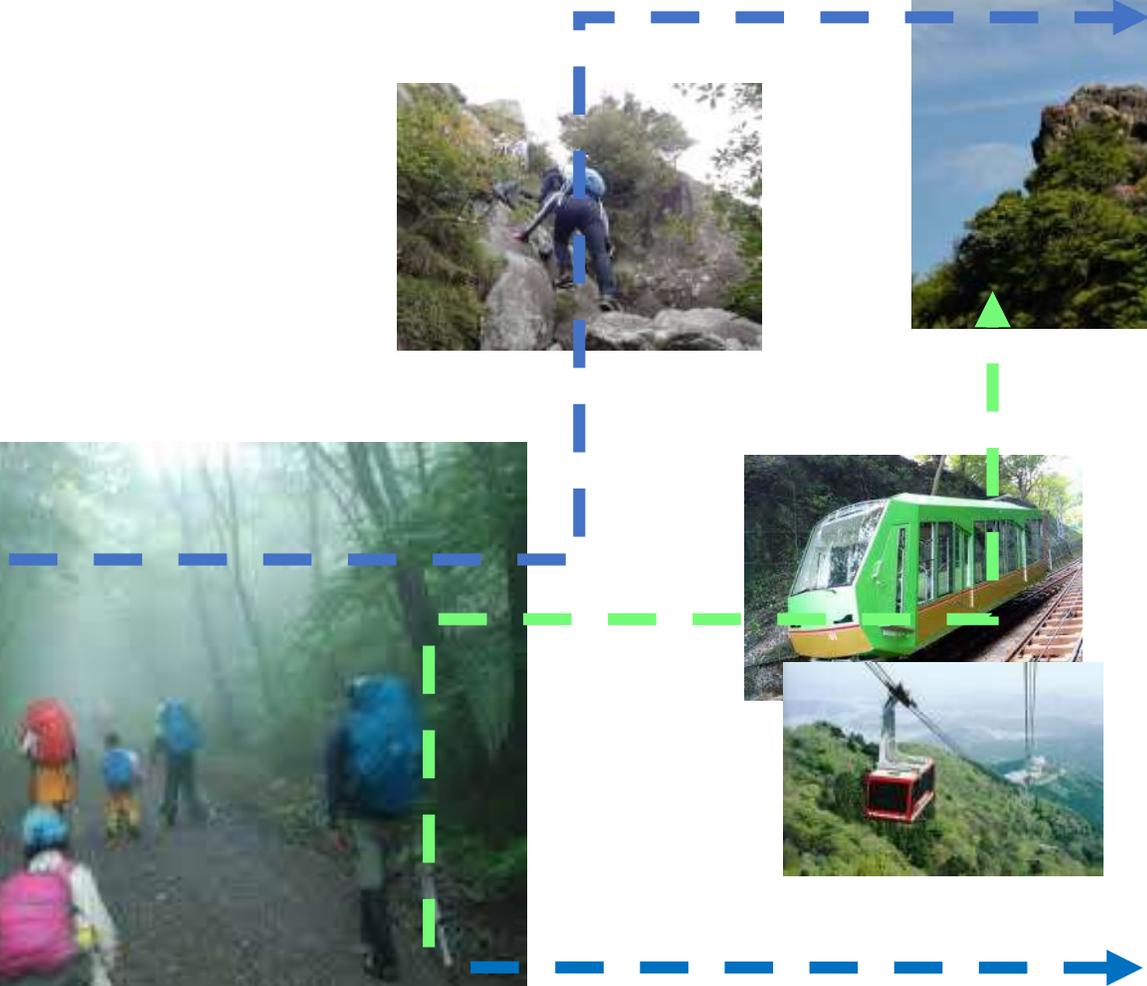
A&A sequence Therapyとワディグトンモデル

全能性、多能性

系統拘束された



細胞の多様化





AML ATRA ベサノイド
CML TKI Nilotinib タシグナ,
Dasatinib スプリセル
ML Rituximab リツキサン
Mogamulizumab ポテリジオ
Brentuximab アドセトリス
MM Bortezomib ベルケイド
Karfizomib カイプロリス
MDS Azacitidine ビダーザ

新規薬剤への期待と今後

1. 融合蛋白を標的

AML	ATRA	ベサノイド
CML	Nilotinib	タシグナ,
	Dasatinib	スプリセル

2. 細胞表面の蛋白を標的

ML	Rituximab	リツキサン
	Mogamulizumab	ポテリジオ
	Brentuximab	アドセトリス

3. プロテアゾームを標的

MM	Bortezomib	ベルケイド
	Karfizomib	カイプロリス

4. メチル化酵素を標的

MDS	Azacitidine	ビダーザ ” エピジェネティック製剤 ”
------------	--------------------	----------------------

ご静聴ありがとうございます

