



NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

2024
DEC③
特別号

ベンダムスチンを用いた成人 T 細胞白血病に対する新たな治療戦略の開発

分子病態治療研究センター領域融合治療研究部の長田直希助教・菊池次郎准教授・仲宗根秀樹教授・古川雄祐客員教授らは、宮崎大学・森下和広客員教授らとの共同研究により DNA アルキル化剤ベンダムスチン(BDM)が、予後不良な成人 T 細胞白血病(ATL)の有効な治療薬になる可能性を明らかにしました。本研究成果は 2024 年 9 月 30 日公開の「PLOS ONE」に掲載されましたので、長田先生に研究の意義と経緯を伺いました。

論文名

Naoki Osada, Jiro Kikuchi, Yosuke Okada, Sae Matsuoka, Kazuhiro Morishita, Hideki Nakasone, and Yusuke Furukawa. Cytotoxicity of bendamustine, alone and in combination with novel agents, toward adult T-cell leukemia cells.

Q1. 成人 T 細胞白血病(ATL)とは？

成人 T 細胞白血病(ATL)は、レトロウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス 1 (HTLV-1) が T 細胞に感染、これががん化することによって発症します。母乳による母子感染(垂直感染)や性行為により感染し、キャリアになると数十年の潜伏期を経て ATL を発症します。HTLV-1 感染者は世界中に推定 500 万~2000 万人おり、患者は亜熱帯アフリカ、カリブ海諸国、中東、南米に加え、我が国では西日本に多いことが知られています。

Q2. 研究を始めたきっかけ

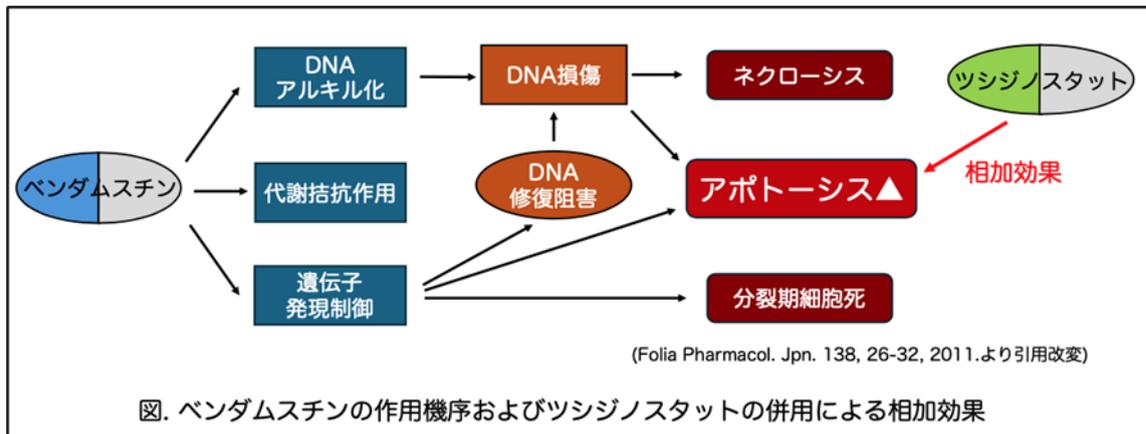
ATL の病態としては、「急性型」「リンパ腫型」「慢性型」「くすぶり型」の 4 つに分類されます。このうち急性型、リンパ腫型、慢性型で予後不良因子がある症例は、「アグレッシブ ATL」と呼ばれ、急速に症状が進行するため早期治療が必要です。現在 ATL に対する治療は、DNA アルキル化剤サイクロフォスファミドを含む多剤併用化学療法に骨髄移植を組み合わせた治療が、治癒の期待できる唯一の治療法とされています。しかしながら、移植非適応例や初発治療後の再発/難治性 ATL はアンメットニーズとなっており、その予後は極めて不良なため、新規治療法が望まれていました。一方、ベンダムスチン(BDM)は、悪性リンパ腫に対する臨床試験において同じ DNA アルキル化剤であるサイクロフォスファミドを含む多剤併用療法に対して、単剤投与で同等の治療効果を示す上に、脱毛もなく末梢神経障害など副作用も軽微なことが報告されています。しかしながら、BDM の ATL に対する有効性は未検討でした。

Q3. 研究の成果

本研究では BDM が ATL 治療に適用可能かどうかを前臨床で検討しました。初めに ATL 細胞株に対する 50%増殖抑制濃度(IC₅₀)を求めました。すると悪性リンパ腫や多発性骨髄腫細胞株と遜色なく、BDM は単剤でもこれらの疾患と同様な治療効果が得られる可能性が明らかになりました。続いて、より高い治療効果を誘導するため、最適な併用薬を検討しました。ここでは、最近、ATL に対する新規治療薬として認可された分子標的薬ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤（ツシジノスタット）と EZH1/2 阻害剤（バレメトスタット）に着目しました。BDM との併用効果を in vitro で解析すると、いずれの治療薬とも相加作用が明らかになりました。また、ATL 細胞株を皮下に移植したマウスモデルに対しても、BDM は臨床応用可能な投与量で、単独投与時だけでなく HDAC 阻害剤ツシジノスタットとの併用時にも有意な増殖抑制効果が確認できました（図）。

Q4. 今後の展望

最新の臨床試験によると、再発/難治性 ATL に対するツシジノスタットの無増悪生存期間は、僅か 1.7 ヶ月と報告されています(Front Pharmacol. 2022;13:932914)。BDM を用いた新たな治療法は、再発/難治例を含む ATL 患者の予後と共に QOL 改善にも有効となる可能性があり、今後の適用拡大が期待されます。



【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ