

講座開講以来の研究テーマ
くすりでがんを治す
(血液がんである白血病を中心に据えて)

山内高弘、根来英樹、細野奈穂子、松田安史、森田美穂子、
新家裕朗、松本玲奈、塚本裕貴

1, がん治療の3本柱は以下です

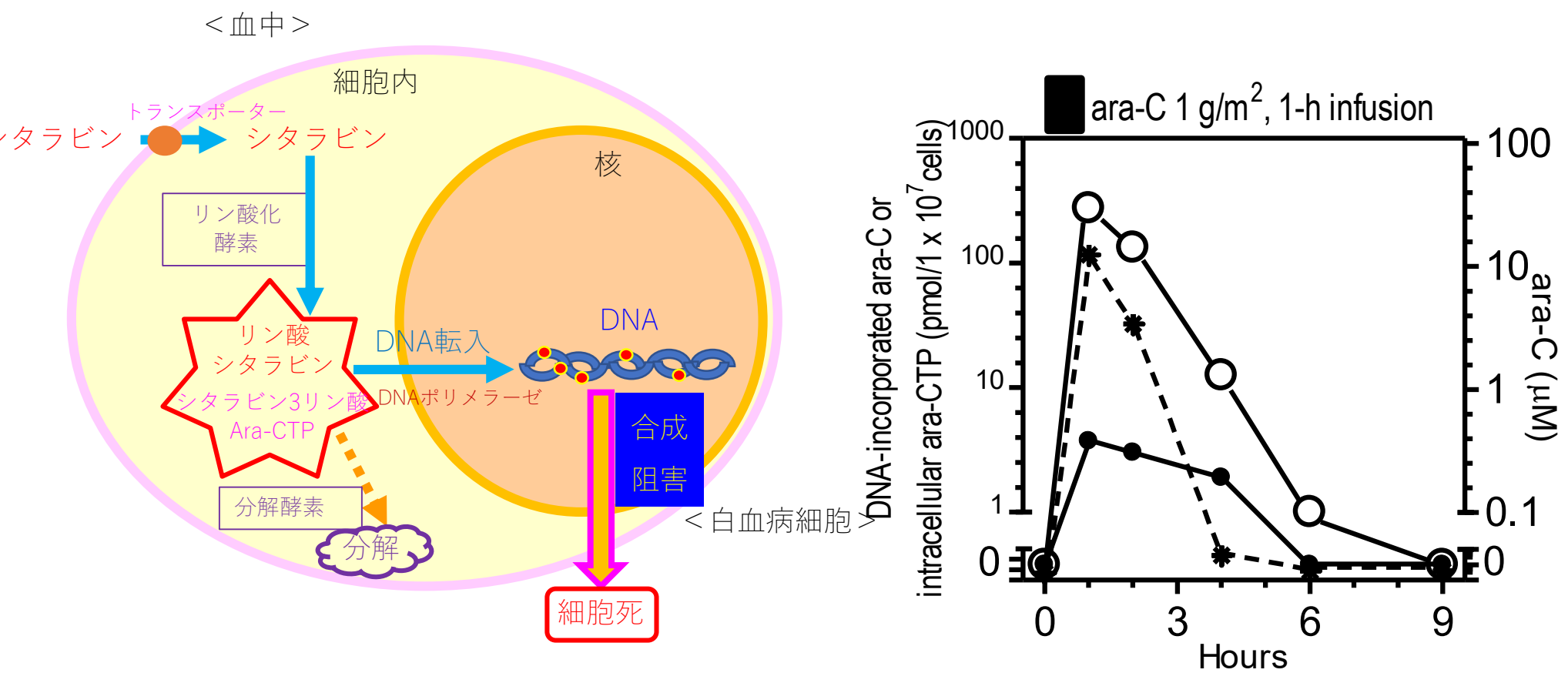
手術：がんを体から取り除く 固形がんに対する根治療法です
放射線照射：放射線による局所のがんの障害、単独・手術や抗がん剤との併用で使用されます
抗がん薬：薬によるがん細胞の障害、単独・手術や放射線との併用で使用されます、血液がんでは主治療となります

2, 抗がん薬治療の3本柱は以下です

伝統的抗がん剤：がん細胞のDNA損傷作用です
分子標的薬：がん細胞の遺伝子異常を標的とします
免疫療法：体内の免疫作用（ADCC）を利用する抗体、T細胞の殺細胞作用を利用するBiTE、CAR-T、同種骨髄移植療法があります

3, 抗がん薬の最適治療を研究しています（基礎研究）

①がん細胞内の抗がん剤シタラビン（ara-C）濃度を適正化しました



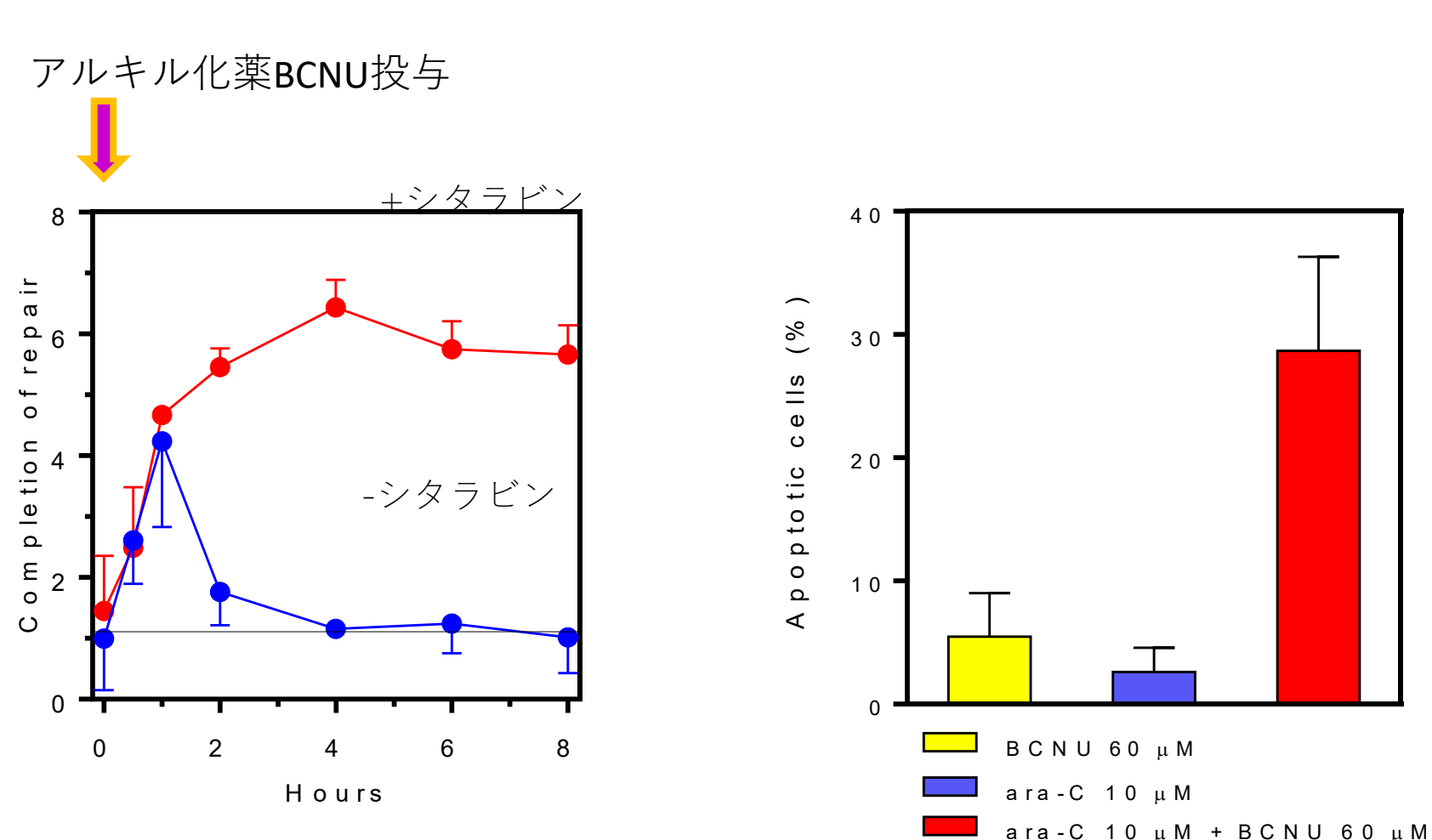
急性骨髄性白血病での検討

患者数	33名
性別 (数)	
男性	17
女性	16
年齢 (y)	
中央値	69
幅	18-86

シタラビンはがん細胞のデオキシシチジンキナーゼでシタラビン3リン酸（ara-CTP）、活性型シタラビンになり核DNA内に転入されDNA合成を阻害する。細胞内薬剤濃度は血中薬剤濃度と相関せず、直接がん細胞内濃度を測定する必要があること、さらに、白血病がん細胞内の抗がん薬シタラビン濃度を細胞質内、DNA内で微量定量し臨床効果のバイオマーカーであることを示した。シタラビンの合成酵素と分解酵素の比が細胞内活性化シタラビン生成能力と相関すること、をしめた。

(Yamauchi, et al. Cancer Res, 1996)
(Yamauchi, et al. Cancer Sci, 2001, 546)
(Yamauchi, et al. Cancer Sci, 2001 975)
(Yamauchi, et al. Biochem Pharmacol, 2005)
(Yamauchi, et al. Biochem Pharmacol, 2009)

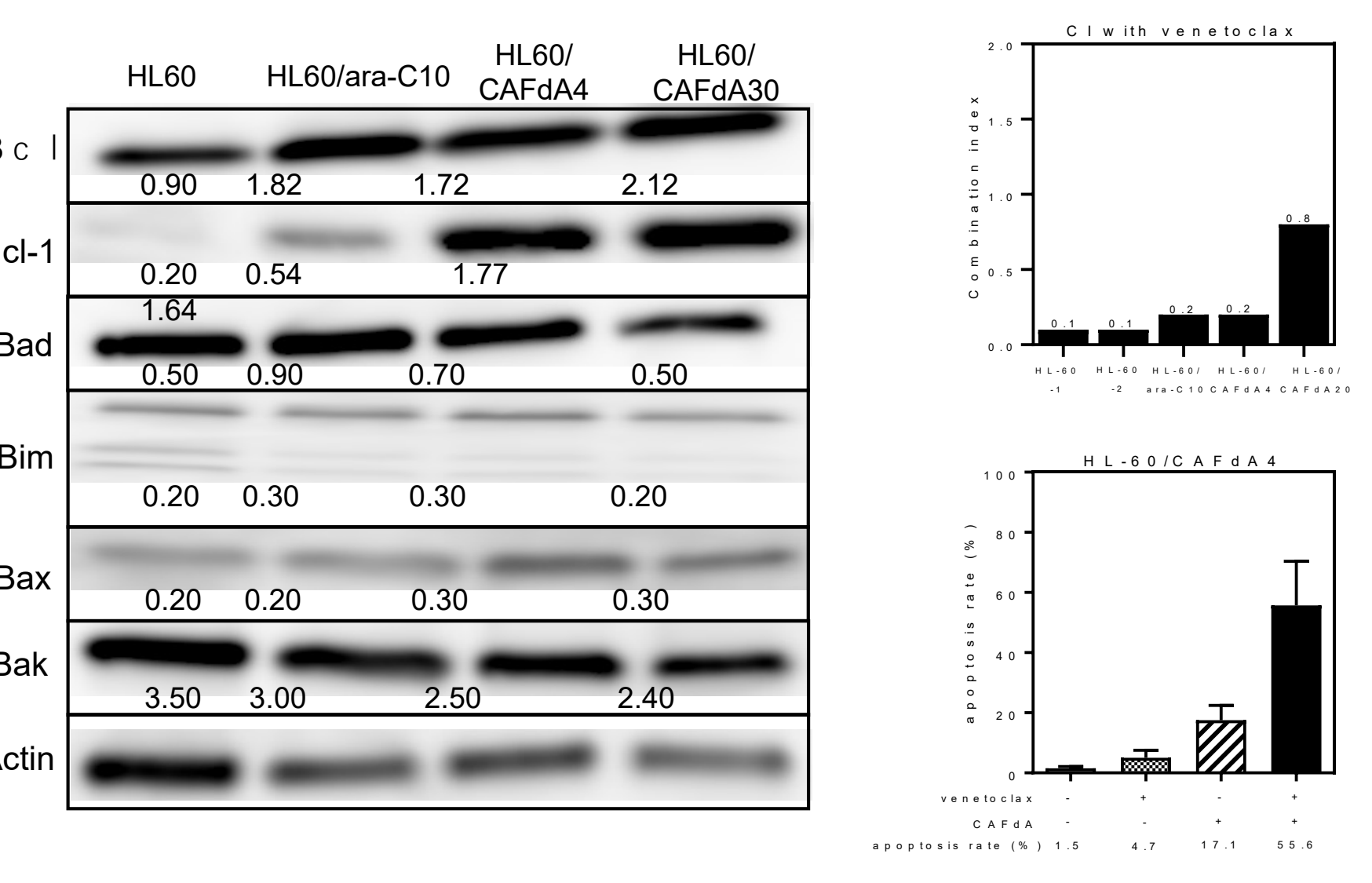
②がん細胞の細胞機能としてのDNA修復機構を利用してがん細胞を攻撃しました



アルキル化薬はがん細胞のDNA損傷を生じ、がん細胞はDNA修復機構を作用させる。シタラビンはそのDNA修復過程でDNA内に転入されDNA鎖合成を阻害し2剤の共同作業により抗腫瘍効果を発揮した

(Yamauchi, et al. Clin Cancer Res, 2001)
(Yamauchi, et al. Cancer Sci, 2002 567)
(Yamauchi, et al. Cancer Sci, 2002 1334)

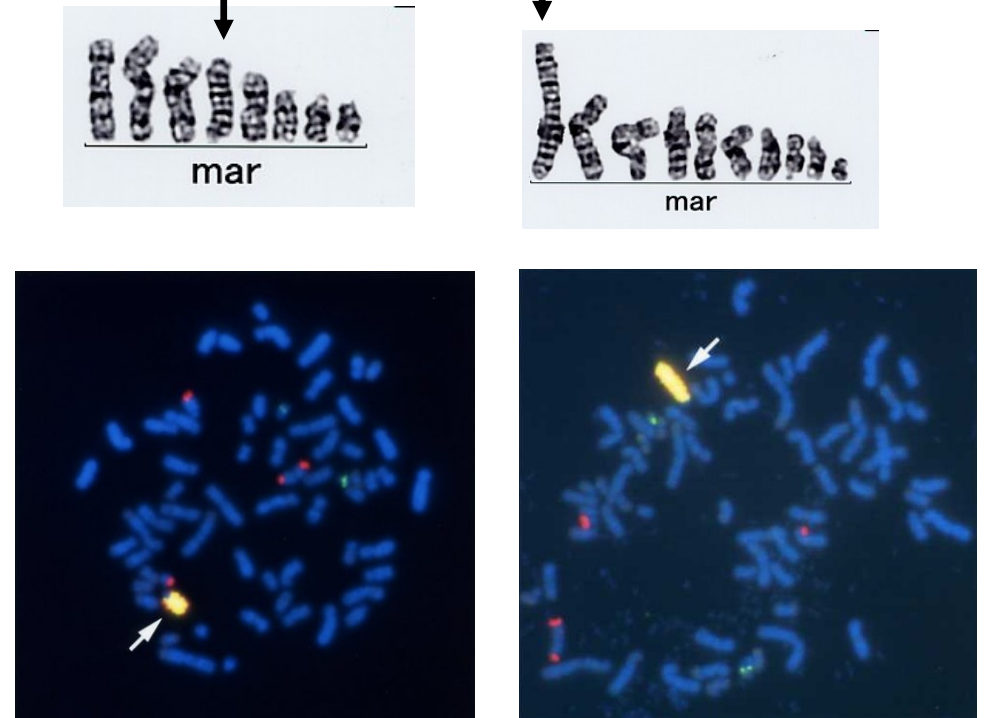
③がん細胞のアポトーシスを促進することでがん細胞を死に至らしめました



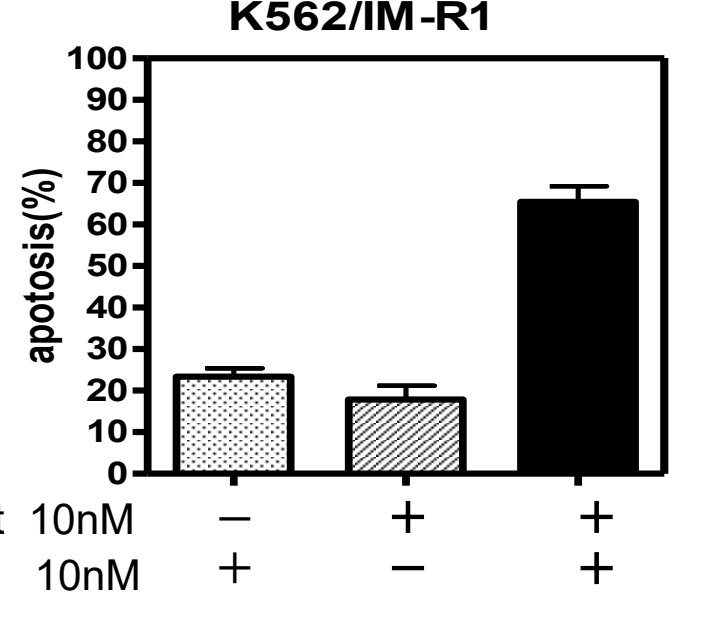
抗がん剤に耐性となったがん細胞（HL60/ara-C, HL60/CAFdA）では感受性がん細胞（HL60）と比べ抗アポトーシスタンパクBcl-2が過剰になっていました。このBcl-2に対する阻害薬venetoclaxを抗がん剤に併用すると相乗効果が得られました

(Nishi, et al. BMC Cancer, 2020)

④薬剤耐性がん細胞では分子標的BCR-ABLが過剰発現すること、新規分子標的薬が耐性克服可能であることを示しました

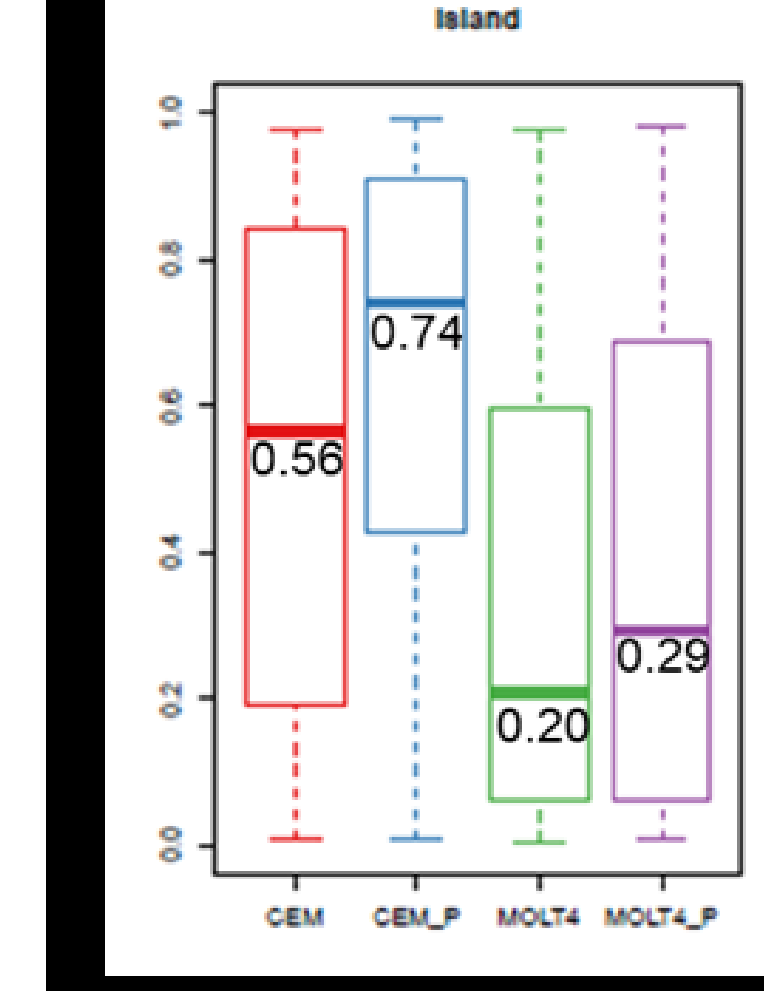


右側の薬剤耐性がん細胞ではがん遺伝子BCR-ABLが遺伝子レベルで増幅され、発現が増強していた (Morinaga, et al. Int J Cancer, 2008)



第3世代チロシンキナーゼ阻害薬ponatinibとヒストン脱アセチル化酵素阻害薬panobinostatの相乗効果がみられた (Matsuda et al. Cancer Sci, 2016)

⑤がん細胞のDNAメチル化が治療標的であること、脱メチル化薬が効果的であることを示しました



薬剤耐性がん細胞(CEM-F, MOLT4-F)ではDNAプロモーター領域のCpG islandの過剰なメチル化が見出された (Oiwa, et al. BMC Cancer, 2021)

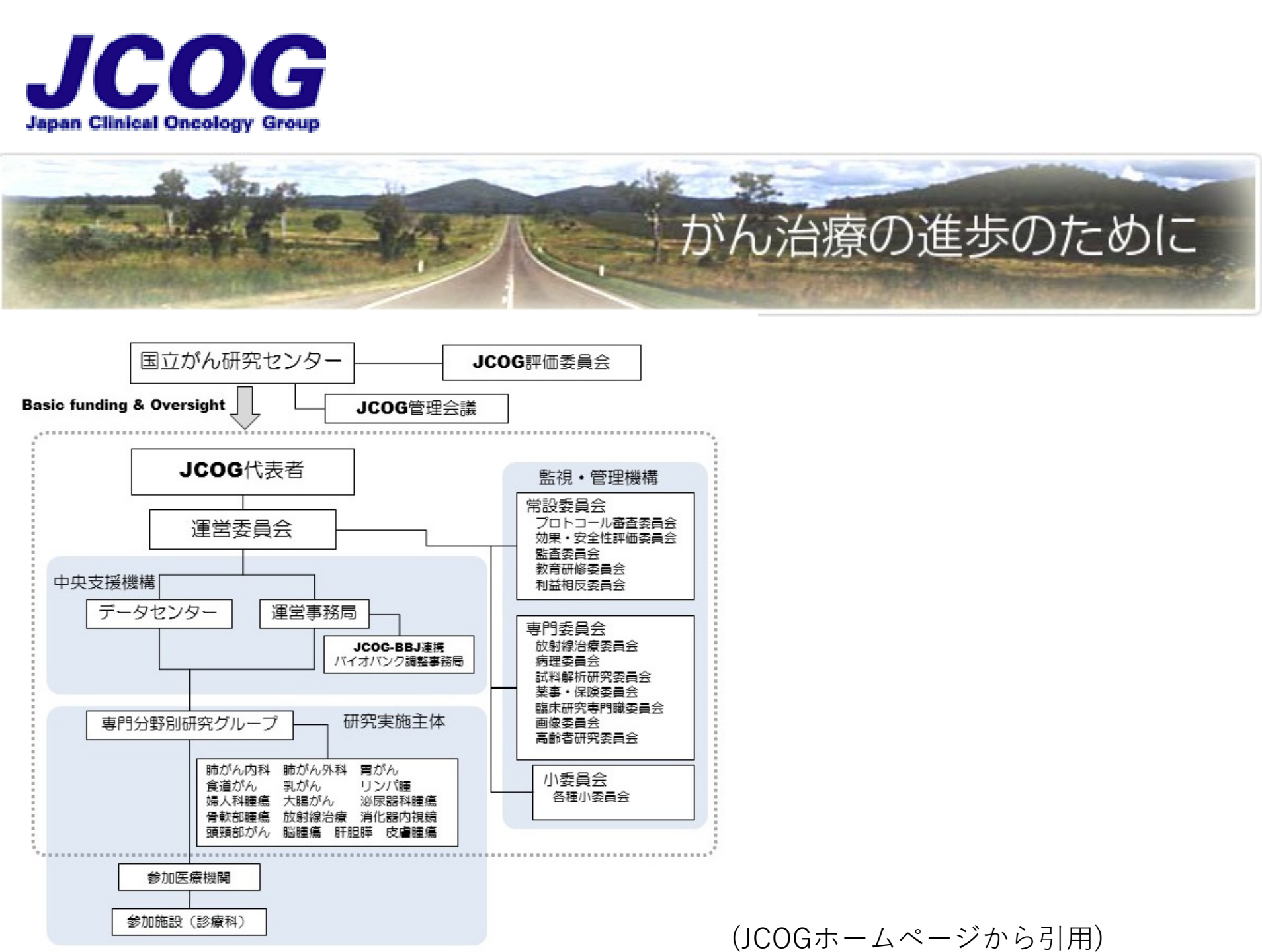
4, たくさんの（国内・国際）臨床試験を推進しています（臨床研究）

①以下に加盟し多くの臨床試験を進めています
JALSG：日本成人白血病治療共同研究グループ
JCOG：国立がんセンターの一大臨床研究グループ

（進行中の代表的試験）
「若年成人急性骨髄性白血病に対するゲムツマブオゾガマイシン上乗せ効果」
委員長 宮本敏浩（金沢大） 副委員長 山内（福井大）

「再発・難治急性骨髄性白血病に対する分子標的薬-抗がん薬併用療法（gilteritinib+MEC）」
委員長 山内（福井大） 石川裕一（名古屋大）

初発高齢者急性骨髄性白血病に対する高用量化学療法の効果
AMED課題 山内班（福井大）



(JCOGホームページから引用)

よりよい白血病治療のために
For better leukemia medical treatment

JALSG (日本成人白血病治療共同研究グループ)は1987年に設立された多施設による白血病臨床研究グループです。より良い診断・治療法を開発し、白血病など造血

治療の質を向上させることを目指して
JALSG (日本成人白血病治療共同研究グループ)は1987年に設立された多施設による白血病臨床研究グループです。

より良い診断・治療法を開発し、白血病など造血器腫瘍の治療率ならぬに治療の質を向上させることを目指しています。
2014年2月現在、国内229施設が参加しており、多くの医師、研究者、医療従事者が参加・協力しています。

(JALSGホームページから引用)

④多くの治験を進めています

（治験の成果としての下記論文報告）
(Peri, Hosono, et al. New Engl J Med, 2019)
(Wei, Yamauchi, et al. Blood, 2020)
(Yamauchi, et al. Jpn J Clin Oncol, 2021)
(Yamamoto, Yamauchi, et al. Jpn J Clin Oncol, 2021)
(Wei, Yamauchi, et al. Blood Cancer J, 2021)
(Katagiri, Hosono, Yamauchi, et al. Int J Mol Sci, 2022)
(Yamamoto, Yamauchi, et al. Jpn J Clin Oncol, 2022)
(Jonas, Yamauchi, et al. Am J Hematol, 2022)
(Maruyama, Yamauchi, et al. Cancer Sci, 2022)

（臨床試験の成果としての下記論文報告）
(Sakura, Yamauchi, et al. Leukemia, 2018)
(Hatsumi, Yamauchi, Int J Hematol, 2019)
(Usuki, Yamauchi, Int J Hematol, 2019)
(Kiyoi, Yamauchi, et al. Int J Hematol, 2020)
(Ito, Yamauchi, et al. Int J Hematol, 2021)

5, 私たちの目指すところ

- ・最適のがん薬物療法確立のための基礎研究
- ・多くの臨床試験、治験をおこない新しいエビデンスを構築
- ・ガイドライン作成委員として治療を標準化

- ・福井県の地域医療に全力を注ぐ
- ・我国の白血病研究/診療の発展に貢献する