

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07322

研究課題名（和文）ALアミロイドーシスにおけるプロテアソーム阻害剤感受性決定機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of proteasome inhibitor sensitivity determination mechanism in AL amyloidosis

研究代表者

加藤 修明（Kato, Nagaaki）

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・准教授

研究者番号：30570014

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：症例とサンプルの収集およびサンプルを用いた測定と実験を行った。得られた臨床研究（症例研究）部分の一部の成果をShinshu Med J. 2022 70(1):29-38.に報告した。プロテアソーム阻害剤を主軸とした化学療法レジメンでALアミロイドーシス患者を治療したのちにレナリドミド（免疫調整薬、IMiDs）を主軸とした化学療法レジメンで治療を行うと、従来よりも良好な治療成績が得られる可能性が示唆された。レナリドミド主軸化学療法を行う前にプロテアソーム阻害剤主軸化学療法レジメンを行って十分に患者血中のアミロイド前駆蛋白（遊離軽鎖）濃度を下げておくことの重要性が考察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究の結果は、ALアミロイドーシス患者のより効果的な化学療法治療計画の策定に役立つ可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Cases and samples were collected, and measurements and experiments were performed using the samples. Some results of the obtained clinical study (case study) part were reported in Shinshu Med J. 2022 70(1):29-38. It was suggested that treatment of patients with AL amyloidosis with a proteasome inhibitor-based chemotherapy regimen followed by a lenalidomide (immunomodulatory drug, IMiDs)-based chemotherapy regimen results in better outcomes than conventional treatment. The importance of sufficient reduction of the amyloid precursor protein (free light chain) concentration in the patient's blood by administering a proteasome inhibitor before performing lenalidomide-based regimen was suggested.

研究分野：アミロイドーシス

キーワード：ALアミロイドーシス プロテアソーム阻害剤 免疫調整薬（IMiDs）

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は従来の化学療法よりプロテアソーム阻害剤が優れることを報告したが、その治療反応性を規定する因子が未解明である。

全身性アミロイドーシスは難溶性蛋白であるアミロイドが全身の重要臓器に沈着して機能障害を起こす難病であり、アミロイドの元となる前駆蛋白質には多種ある。AL アミロイドーシスは異常形質細胞によって産生された免疫グロブリン軽鎖が前駆蛋白となるアミロイドーシスであり、全身性アミロイドーシスの中で最も頻度が高い。また、無治療では平均余命が 1.5 年と予後不良な疾患である。背景となる免疫グロブリンの異常産生状態 (M 蛋白血症) は加齢に伴って有病率が高くなるため、高齢化の進む本邦においては AL アミロイドーシスは今後確実に頻度が増加することが見込まれる重要な疾患である。治療は異常形質細胞を標的とした化学療法であり、従来は自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法が標準的であった。しかしながら我々は新規薬剤のプロテアソームインヒビターであるボルテゾミブを用いた治療法の方がより奏効率と安全性が高いことを初めて報告し、治療戦略は大きく変化しつつある。しかしながらボルテゾミブには non-responder も存在しその治療成績はまだ十分とは言えず、またその治療反応性を規定する因子も解明されていない。

2. 研究の目的

AL アミロイドーシス患者に対するプロテアソーム阻害剤の治療反応性を規定する因子を明らかにする。これを明らかに出来れば、治療効果の予測によるテーラーメイド治療やより治療効果を高めるための治療薬改良、将来的には小胞体ストレス応答へ介入する新たな治療薬創薬などにつながると期待される。またこの成果は他のアミロイドーシスにも応用できる可能性がある。

3. 研究の方法

プロテアソーム阻害剤を含む化学療法レジメンにより実際に AL アミロイドーシス患者の治療を行う。形質細胞染色体異常を含む各種臨床データと治療成績との関連を検討する。具体的には以下の通り。

本症患者の治療および治療効果判定

本症患者をボルテゾミブ-デキサメタゾン療法にて治療し、1クール終了後に前駆蛋白である遊離軽鎖の減少率を算定する。数クール後の治療終了時に血液学的治療効果を 4 段階に判定する。診断や評価のためルーチンで行う骨髄穿刺検査の際に骨髄液サンプルを採取する。

形質細胞染色体異常の網羅的検索

骨髄液サンプルを用いて FISH 法により検索する。既報告の t(11;14)に加えて del(13q)、del(17p)、t(14;16)、t(4;14)、amp(1q21)、t(6;14)、t(14;20)も検査対象とする。

Western blot による小胞体ストレス応答関連蛋白発現量の測定

抗凝固剤を加えた骨髄液サンプルを遠心して Buffy coat を採取後ホモジネートする。ハウスキーピング蛋白 (アクチン) と主要な小胞体ストレス応答関連蛋白 (XBP1、ATF6) に対する抗体を用いて Western blot を行い、densitometry にて発現量を測定する。

治療感受性と染色体異常および小胞体ストレス応答の関連の検討

上述した治療効果判定指標と形質細胞染色体異常の種類、および小胞体ストレス応答との関連を統計学的に検討する。解析には市販の統計処理ソフトを用いる。

4. 研究成果

症例とサンプルの収集およびサンプルを用いた測定と実験の継続を行った。得られた臨床研究 (症例研究) 部分の一部 (データ確定した部分の解析結果) の成果について、Ueno A, Katoh N, Ezawa N, Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y. Therapeutic Outcome of Lenalidomide-dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Immunoglobulin Light Chain (AL) Amyloidosis: A Single-center Analysis and Review of the Literature. *Shinshu Med J.* 2022 70(1):29-38. に報告した。

プロテアソーム阻害剤を主軸とした化学療法レジメンで AL アミロイドーシス患者を治療したのちにレナリドミド (免疫調整薬、IMiDs) を主軸とした化学療法レジメンで治療を行うと、従来よりも良好な治療成績が得られる可能性が示唆された。レナリドミド主軸化学療法を用いて患者の治療を行う前に、プロテアソーム阻害剤主軸化学療法レジメンを行って、十分に患者血中のアミロイド前駆蛋白 (遊離軽鎖) 濃度を下げておくことの重要性が考察された。今後、得られたデータの解析を続けて、さらなる成果の報告を検討していく予定である。

(暫定結論) プロテアソーム阻害剤を主軸とした化学療法レジメンで AL アミロイドーシス患者を治療したのちにレナリドミド (免疫調整薬、IMiDs) を主軸とした化学療法レジメンで治療を行うと従来よりも良好な治療成績が得られる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ueno A, Katoh N, Ezawa N, Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y.	4. 巻 70
2. 論文標題 Therapeutic Outcome of Lenalidomide-dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Immunoglobulin Light Chain (AL) Amyloidosis: A Single-center Analysis and Review of the Literature.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Shinshu Med J	6. 最初と最後の頁 29-38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------