

一般演題 1

シロリムスの母集団薬物動態解析

清水健次¹、小関道夫²

ノーベルファーマ株式会社研究開発本部¹

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学²

シロリムスの薬物動態に関する情報は極めて限られており、特に小児に関する情報は皆無である。すでに承認されているリンパ脈管筋腫症（LAM）の患者さんのほとんどが成人女性であるが、今般、リンパ管腫を代表とする難治性リンパ管疾患が効能追加されるに至り、本剤が使用される対象は、男女かつ小児から成人までの全年齢層に拡大するとともに、患者背景もより複雑化している。そこで、日本人の小児及び成人被験者からこれまでに集積した利用可能なすべてのデータを用いて母集団薬物動態（PPK）モデルを構築し、薬物動態学的特徴を明らかにして、2コンパートメントモデルによる血中濃度シミュレーションを実施した。

本剤投与集団の薬物動態に影響を及ぼす共変量は、一般の臨床の場での情報の収集が容易でかつ臨床的に重要と考えられる共変量に焦点を当てた。内因性共変量として、疾患、性別、年齢、体格（体重、身長など）を選定した。日本人のみを対象としたデータであることから民族的要因は含めていない。外因性共変量として、投与量、製剤、濃度測定法、併用薬とした。製剤は、本剤の血中への吸収に大きく影響を及ぼす可能性があることから錠剤、錠剤を粉砕したもの、顆粒剤を区別した。シロリムスの血中濃度測定法は、いずれも LC/MS/MS による測定法であるが、測定機関によっては濃度に差異が認められていることから区別した。また、本剤が CYP3A により代謝されることから、CYP3A 阻害薬又は誘導薬の併用の有無も考慮した。これらの結果を報告する。

なお、臨床の現場や臨床研究において医師や研究者、薬剤師が個々の患者さんの血中濃度予測を行い、より適切な投与量を設定し、本剤を安全かつ有効に使用できるようになることを目的として、構築された PPK モデルに基づいてベイズ予測できる TDM アプリも岐阜大学と共同開発中であるので、簡単に紹介したい。

一般演題 2

TAFRO 型特発性多中心性 castleman 病における mTOR を中心とした活性化経路の特徴

住吉 玲美、古賀 智裕、川上 純

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 先進予防医学共同専攻 リウマチ・膠原病内科学

【背景】特発性多中心性キャッスルマン病 (idiopathic multicentric castleman disease: iMCD) は、iMCD-NOS (iMCD-not otherwise specified) と iMCD-TAFRO に分類されるが、iMCD-TAFRO は TAFRO 症候を呈する重篤な病態である。iMCD-TAFRO では、PI3K/Akt/mTOR 経路が関与していることが報告されているが、iMCD-TAFRO と iMCD-NOS の分子学的な差異については検討されていない。

【方法】当院で iMCD と診断された 4 名の患者の末梢血から CD4 陽性 T 細胞を単離し、RNA シーケンスを行った。また 6 名の iMCD 患者の治療前後の血清を用いて蛋白アレイを行った。当院と関連施設における iMCD-NOS (11 例)、iMCD-TAFRO (7 例)、RA (8 例)、健常人 (28 例)、痛風 (1 例) を対象に IGFBP-1 濃度を ELISA 法で測定した。

【結果】RNA シーケンスの結果、パスウェイ解析にて iMCD-TAFRO では iMCD-NOS と比較して mTOR signaling, p70S6K signaling, HIF-1 α signaling が有意に亢進していた。IL-6 阻害薬治療前後の血清蛋白アレイでは IGFBP-1 が治療有効群で低下していた。また、血清 IGFBP-1 濃度は iMCD-TAFRO 患者群で最も高値であった。

【結論】iMCD-TAFRO 患者では mTOR-p70S6K-HIF-1 α -IGFBP-1 経路が亢進している可能性が示唆された。したがって、この経路を標的とする治療戦略は iMCD-TAFRO 患者に対して有効であるかもしれない。

一般演題 3

限局性皮質異形成 II 型のでんかん発作に対するシロリムスの有効性と安全性

加藤光広、嘉田晃子、白石秀明、遠山潤、中川栄二、高橋幸利、秋山倫之、柿田明美、三宅紀子、藤田京志、齋藤明子、井上有史
昭和大学医学部小児科学講座／昭和大学病院てんかん診療センター

目的：限局性皮質異形成 (FCD) II 型は、乳幼児期に難治性てんかん発作で発症し、発作焦点切除後も 30-40%で発作が残存する指定難病である。我々は、2015 年に FCD II 型の病態が *MTOR* のモザイク変異による mTOR 活性の亢進であることを明らかにした。本研究では、mTOR 阻害剤であるシロリムスが FCDII 型のでんかん発作を軽減するかどうかを明らかにする。

方法：国内 5 施設で FCD II 型の 16 人の患者 (6~57 歳) に、ベースラインの観察期後 1 または 2 mg / 日の初期用量でシロリムスを投与した (FCDS-01)。用量調節期 (目標トラフ濃度 5~15 ng/mL) を経て 15 人が 12 週間の維持療法期を完了した。さらに FCD II 型の 60 人の患者を外部対照群とする前向きコホート研究 (RES-FCD) を行った。

結果：維持療法期間での血中シロリムス濃度は、5.0 ng/mL 前後であった。焦点発作の頻度は、維持療法期間中に 25.00%減少し、1~4、5~8、および 9~12 週間の期間中に中央値 17.04%、28.27%、および 22.76%減少した。奏効率は 33.3%であった。外部対照群の焦点発作頻度の減少率は、0.45%であった。FCDS-01 と RES-FCD は、年齢、點頭てんかんの発生率、外科的介入、焦点発作頻度に差があった。有害事象は全て既知であり、シロリムスと関連付けられた重篤な有害事象はなかった。血中 KL-6 レベルは時間とともに上昇した。

意義：シロリムスは、FCD タイプ II の患者において、時間の経過とともに焦点発作の頻度を減少させた。奏効率は、結節性硬化症のでんかん発作に対するエベロリムスの効果と遜色なかった。薬剤の安全性プロファイルは許容範囲内であり、その有害事象は mTOR 阻害剤の有害事象と一致していた。シロリムスは FCD II 型の患者にとって新しい治療選択肢となり得る。

一般演題 4

低流速脈管奇形を有する日本人患者の変異遺伝子解析

野澤明史^{1,2}、小関道夫¹、大西秀典¹、藤野明浩³、杠俊介⁴、末延聡一^{5,6}、清水史明⁷、加藤愛子⁷、荒牧典子⁸、國枝香南子⁹、坂口和弥¹⁰、青木洋子²

岐阜大学大学院医学系研究科小児科学¹、東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野²、国立成育医療研究センター外科³、信州大学医学部形成再建外科⁴、大分大学医学部小児科⁵、大分大学大分こども急性救急疾患学部門医療・研究事業(小児科)⁶、大分大学医学部形成外科⁷、慶応義塾大学医学部形成外科⁸、ARTham Therapeutics 株式会社⁹、Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社¹⁰

[目的]近年、脈管奇形の病変において、PI3K 経路や RAS 経路に関連した遺伝子変異が見られることが分かってきた。海外では、静脈奇形やリンパ管奇形などの低流速脈管奇形において、TEK 変異や PIK3CA 変異などが報告されている。これまで、低流速脈管奇形を有する日本人患者の遺伝子変異を解析したコホート研究は報告されていない。本研究では、日本人の低流速脈管奇形患者の病変組織における PI3K 経路や RAS 経路に関連した体細胞遺伝子変異を調べた。

[方法]静脈奇形 21 例、リンパ管奇形 27 例、リンパ管静脈奇形 1 例、Klippel-Trenaunay 症候群 10 例、計 59 例の罹患部サンプルより DNA を抽出し、PI3K 経路や RAS 経路に関連した遺伝子である AKT、PIK3CA、NRAS など 29 の遺伝子についてターゲットシーケンスを施行した。

[結果]静脈奇形では、7 割の患者に TEK や PIK3CA の病的変異が検出された。リンパ管奇形では、5 割の患者に PIK3CA の病的変異が検出された。混合型脈管奇形である、リンパ管静脈奇形と Klippel-Trenaunay 症候群においては、8 割の患者に PIK3CA の病的変異が検出された。

[考察]PI3K 経路における体細胞変異は、低流速脈管奇形を有する日本人患者に高頻度で見られるため、その経路を標的とした阻害薬は、新しい治療候補となる可能性がある。

一般演題 5

低用量シロリムス療法における有害事象：Pendred 症候群/DFNB4 を対象に

山野邊義晴、藤岡正人、西山結美
慶應義塾大学病院耳鼻咽喉科

Pendred 症候群/DFNB4(以下 PDS)は変動性進行性難聴と反復性めまい、及び甲状腺腫を主徴とする原因治療法が不在の希少難治性疾患である。我々は、iPS 細胞創薬のアプローチにより、シロリムスが PDS の内耳細胞における細胞死を抑制することと、その効果はごく少量 (0.001 μ M) の添加から用量依存的に認められることを発見し、PMDA との戦略相談を経て、PDS に対する低用量シロリムス療法の医師主導治験を行った。

本試験の主要評価項目は、非致死性の本疾患におけるシロリムス低用量投与での安全性・忍容性の確認であり、副次評価項目として有効性を探索した。LAM の承認用量 (2mg/1 日 1 回) より低用量投与であり、その有害事象の発現率などが異なっていることが想定された。

本試験の用法は、患者 iPS 細胞由来内耳疾患細胞での細胞死抑制効果に要するシロリムスの濃度 (0.9 ng/mL) と同等量の血中トラフ濃度維持を目安として設定した。本試験の投与方法は、体重 40 kg 未満では 1 mg 錠 1 錠を隔日で就寝前投与、体重 40 kg 以上では 1 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回就寝前投与から開始し、血中トラフ濃度の治療域と設定した 2.5~7.5 ng/mL の範囲に入るように、かつ投与有害事象の発現を踏まえ投与量の調整を行なった。

この投与方法での実薬群 12 例において、シロリムス投与期間 9 ヶ月中の有害事象の内訳で多く認めた症状は、口内炎 75.0%(9/12 例)、上咽頭炎 66.7%(8/12 例)、ざ瘡 50.0%(6/12 例)、発疹 33.3%(4/12 例) であり、いずれも重症度分類では Grade2 であった。

iPS 細胞創薬のアプローチによる非臨床 POC 試験から、PDS に対するシロリムスの細胞死抑制効果はオートファジー促進作用によるものと考えられ、従来のシロリムス剤とは異なる機序での新効能と考えられる。本発表では、低用量シロリムス療法における有害事象の概略および安全性などの検討について報告するとともに、他疾患での低用量投与の実例についての報告を踏まえながら、オートファジー促進薬としてのシロリムス療法の可能性とその治療域に関する議論を深めたい。

一般演題 6

Pendred 症候群/DFNB4 に対する、オートファジー促進を作用機序としたシロリムス少量療法の単施設二重盲検並行群間比較第 I/IIa 相医師主導治験（PENDLRA 試験）

藤岡 正人、細谷 誠、山野邊 義晴
慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科

超高齢社会である本邦において難聴は 65 歳以上の 3 割が罹患する国民病である。聴覚系の末梢感覚受容器である蝸牛に原因がある難聴（内耳性難聴）は、生検が困難な小さな臓器で画像情報にも乏しく病態研究が難しいこともあり、原因に即した根本的治療法が未だに存在しない。

生検困難な臓器での治療法開発において、近年、iPS 細胞創薬と呼ばれるアプローチが脚光を浴びている。私たちは本邦 4000 人の稀少難治性遺伝性内耳障害である Pendred 症候群/DFNB4 を標的に、患者採血検体から iPS 細胞樹立を経て疾患細胞を作製し病態生理を観察する研究を行い、本患者由来疾患細胞に特異的な細胞内凝集体の形成と細胞ストレスに対する易傷害性を見出してきた。引き続き、凝集体分解による治療介入にむけた標的として、オートファジー促進作用に注目し、患者 iPS 細胞由来疾患細胞における細胞死抑制効果を指標とした候補既存薬のスクリーニングを行い、シロリムスの培養上清への添加により、本疾患の内耳細胞における細胞死が抑制されることを見出した。この効果はごく少量（0.001 μ M）の添加から量依存的に見出され、本作用機序によるシロリムスの治療効果は、低用量投与からも十分に担保できる可能性が想定された。

以上の経緯をふまえて独立行政法人医薬品医療総合機構の助言を受け、複数の非臨床試験の追加を経て、本疾患に対する、既承認用量より低用量でのシロリムス投与の臨床試験を施行した（Pendred 症候群/DFNB4 に対するシロリムス少量療法の単施設二重盲検並行群間比較第 I/IIa 相医師主導治験（PENDLRA 試験）. UMIN000033083）。

本発表では、稀少難治性内耳障害 Pendred 症候群における、オートファジー促進作用を作用機序とした低用量シロリムス療法の開発経緯の概略と試験について報告する。

特別講演 1

Ca²⁺シグナルを介した TSC2-Rheb-mTORC1 経路の制御

高原 照直

名古屋大学 大学院生命農学研究科 応用生命科学専攻

生体内の様々な生理機能をセカンドメッセンジャーとして媒介する Ca²⁺の細胞内濃度は厳密に調節されており、その恒常性の破綻は多くのがん、心臓病、免疫疾患や神経変性疾患等において観察されている。近年、Ca²⁺シグナル異常により発症する病的肥大などには、細胞の成長や増殖の制御を司る mTORC1 キナーゼ経路の異常が関わるということが報告された。しかしながら、Ca²⁺シグナルにより、どのようにして mTORC1 経路が制御されるかについてはよく分かっていない。本研究では、最近我々が同定した Ca²⁺シグナルによる mTORC1 制御機構について紹介する。

我々は、アミノ酸依存的な mTORC1 経路の活性化には Ca²⁺が必要であることを見出した。また CaM (calmodulin) 阻害剤が mTORC1 活性化を抑制したことから、CaM が Ca²⁺シグナルを mTORC1 へと伝達する因子であると考えられた。そこで Ca²⁺/CaM の mTORC1 経路上における作用点を探索するため、CaM 相互作用因子をスクリーニングしたところ、Ca²⁺/CaM が TSC2 (tuberous sclerosis complex 2) と結合することが明らかとなった。次に TSC2 の CaM 結合領域を同定するために、TSC2 変異体を作製し Ca²⁺/CaM との結合解析を行った。その結果、TSC2 の GAP domain 内の領域に CaM が結合することが分かった。さらに、TSC2 ノックアウト細胞株を樹立し、CaM 阻害剤による mTORC1 活性低下への影響を調べたところ、TSC2 ノックアウト細胞は CaM 阻害剤による mTORC1 活性低下に耐性を示した。これらのことから、Ca²⁺/CaM が TSC2 に作用することで、mTORC1 調節に関わるという新たな作用機序の存在が示唆された。

特別講演 2

難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法

小関 道夫

岐阜大学医学部附属病院小児科

リンパ管腫 (リンパ管奇形; Lymphatic malformation, LM)、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症は主に小児期に異常なリンパ管組織が正常組織に浸潤する難治性リンパ管疾患である。最も多い嚢胞性 LM に対しては、一般的に外科的切除、硬化療法が行われているが、広範囲であったり、周辺に重要な臓器があると治癒は困難である。リンパ管腫症やゴーハム病などは胸水、腹水が問題となるため、やはり外科的切除、硬化療法のみではコントロールが困難である。

近年、血管やリンパ管の発達や脈管異常の病態に PI3kinase/AKT/mTOR 経路が重要であることが解明され、リンパ管疾患の病変部位より PIK3CA 遺伝子変異が検出されている。また mTOR 阻害剤であるシロリムスがこれらの疾患の病状を高い確率で抑えることが国内外で報告されており、新しい治療薬として注目されている。2014 年頃より、岐阜大学では難治性リンパ管疾患に対する臨床研究を開始し、その後、本邦でシロリムスがリンパ脈管筋腫症に承認されたため、本剤の薬事承認を目指し、医師主導治験を計画した。2016 年に日本医療研究開発機構 (AMED) より研究を獲得し、2017 年より、リンパ管疾患に対するシロリムス錠の医師主導治験を実施したところ、高い有効性を認め、薬事承認の見込みである。さらに 2020 年より、小児用製剤である顆粒剤を加え、その他の難治性脈管異常に対する治験も開始し、世界初の薬事承認を目指している。

本講演では、リンパ管疾患への治療経験のまとめ、およびシロリムス療法の今後の展望について解説する。また今後、疾患の原因遺伝子がさらに明らかになると、その遺伝子に対する分子標的薬による個別化医療が進むことが予想され、本研究はその先駆けとなると考えている。LM のみならず、難治性脈管異常に対するシロリムス療法の有効性の他、小児患者への使用経験および小児用製剤の開発の中で臨床薬理専門家との連携を通じて考案した、乳幼児患者でも安全にシロリムスを使用する戦略についても提案したい。

特別講演 3

血管腫・血管奇形の遺伝子異常・分子病態学

神人正寿

和歌山県立医科大学 皮膚科

近年の遺伝子解析技術の向上により、血管腫・血管奇形の RASopathy あるいは PIKopathy としての側面が明らかになってきている。つまり、毛細血管奇形や動脈奇形では RAS/MAPK/ERK 経路が原因となり、一方で PI3K/Akt/mTOR 経路は静脈奇形やリンパ管奇形を引き起こす。加えて、最新の ISSVA 分類では overgrowth 症候群というセグメントの組織の肥大を特徴とする疾患概念に焦点が当てられているが、特に PI3K 経路に関係する遺伝子変異で生じるものを PI3 関連 overgrowth 症候群 (PROS) と称し、脈管奇形を伴う overgrowth をきたす。

そして、現在血管腫・血管奇形の治療として注目されているのが mTOR を阻害するシロリムスで、様々な血管病変に治療効果を発揮する可能性が期待されている。血管腫・血管奇形の遺伝子異常や分子病態学についての最新の知見を紹介する。