

## 平成 22 年度学術賞受賞者 <臨床領域>

### 杉 山 治 夫 博 士

昭和24.7.15生

大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学  
教授

**研究業績** 白血病の微小残存病変を高感度に検出する  
臨床検査法の開発

Development of a Clinical Test for the Detection of Minimal  
Residual Disease of Leukemia with High Sensitivity

#### 杉山治夫博士のプロフィール

杉山治夫博士は、大阪府東大阪市で生まれ、医学の道を志望し、大阪大学医学部に進みました。入学後は、基礎医学のおもしろさに魅了され、講義を受講するかたわら、基礎医学講座に出入りし、基礎医学の勉強を重ねるにつれ、将来は基礎医学をベースにした臨床医学研究をやりたいという決心を固めました。卒業後は、大阪大学微生物病研究所の豊島久真男先生の大学院に進学され、腫瘍ウイルス学を専攻し、細胞のがん化機序についての造詣を深めました。その後は、大阪大学第3内科学講座に入局し、私のもとでBリンパ球の分子機構の研究に従事しました。大学院で習得した腫瘍ウイルス学の知識を活かし、多数のプレBリンパ球細胞株を樹立し、その解析から免疫グロブリン遺伝子の再構成の機序を明らかにし、その成果は、世界的に権威のあるNature誌やCell誌に掲載されました。その後、白血病の研究に移り、ほとんどすべての白血病でウィルムス腫瘍遺伝子であるWT1という遺伝子が高発現することを見出し、WT1が白血病の新しい腫瘍マーカーであることを世界に先がけて発見しました。発見当時は、WT1が白血病の腫瘍マーカーであることを否定する論文が欧米から次々と出されましたが、その後、次第に否定的なものが姿を消し、WT1が白血病の腫瘍マーカーであることが世界的に認められ、WT1を測定し、患者体内に残存している白血病細胞量を測定する臨床検査が確立され、日本では2007年に保険採用され、今では白血病治療に必須の検査として欧米にも広がっています。さらに、現在、博士はWT1がほとんどのがんに発現するがん抗原であることを見出し、WT1を標的にしたWT1がんワクチンの開発に取り組んでいます。このWT1がんワクチンは、大手製薬企業による治験が開始されています。

(文責 岸本忠三)

#### 「白血病の微小残存病変を高感度に検出する臨床検査法の開発」の業績のあらまし

小児の腎がんであるウィルムス腫瘍の原因遺伝子として単離されたWT1遺伝子が急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性骨髄性白血病(CML)などのほとんどの白血病で高発現し、WT1 mRNAが白血病の腫瘍マーカーになることを発見しました。このWT1 mRNAを定量することにより、末梢血単核球10万個の中に1個の白血病細胞が存在すれば、これを検出することができるようになりました。このWT1 mRNA定量臨床検査は、日本の大手製薬企業によって検査キット化され、厚生労働省に検査キットの製造承認とそれにつづいての保険採用を申請されましたが、その臨床上的有用性が高く評価され、異例の速さで平成19年11月1日には保険採用されました。

白血病は、治療前、患者体内に約1兆個の白血病細胞が存在しますが、化学療法により通常の方法では白血病細胞が検出できない完全寛解と呼ばれる状態になっても、まだ約100億個の白血病細胞が患者体内に残存しています。そして、白血病細胞が体内に残存しているかぎり、再発の可能性がきわめて高いということになります。従って、

白血病の治療では、この刻々と変わる微小残存白血病細胞の量をモニターすることによって、今の治療が有効なのでこのまま治療を続けるべきなのか、骨髄移植に踏み切るべきなのか、あるいは、無効なので治療を即刻中止すべきなのか、的確に判断することが必須です。しかしながら、この微小残存白血病細胞量を高感度に検出するのに必須であるキメラ遺伝子などの分子腫瘍マーカーをもつAMLは、24%程度にすぎず、残りのAMLでは、微小残存白血病細胞量を検出することができません。WT1 mRNA定量検査の開発前は、多くの白血病患者の治療に際し、“臨床的な勘”によって治療効果を推測し、治療を続行したり、中止したりしていました。WT1 mRNA定量検査によって、ほとんどの白血病患者で、刻々と変化する微小残存白血病細胞量を的確に、リアルタイムにモニターすることができ、これによって、治療成績の飛躍的向上が期待できます。本WT1 mRNA定量検査は、欧米でも一般化してきており、白血病治療の必須の検査としてその地位を確立したといえます。

さらに、WT1タンパクは、白血病やほとんどすべての種類の固形がんを高発現する最強の汎腫瘍抗原であることを明らかにしました。最近の米国立癌研究所による75種類のがん抗原の有用性の評価で第1位にランクされました。そこで、WT1ペプチドを用いたがんの免疫療法を開発に着手し、本免疫療法は、日本国内のみならず欧米にも広がっており、日本の大手製薬企業による製薬化をめざした臨床治験も開始されました。

(文責 岸本忠三)

## 主要な原著、総説論文

1. Inoue K, Sugiyama H, Ogawa H, Nakagawa M, Yamagami T, Miwa H, Kita K, Hiraoka A, Masaoka T, Nasu K, Kyo T, Dohy H, Nakauchi H, Ishidate T, Akiyama T, and Kishimoto T. WT1 as a new prognostic factor and a new marker for the detection of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood*, 84:3071-3079, 1994.
2. Inoue K, Ogawa H, Yamagami T, Soma T, Tani Y, Tatekawa T, Oji Y, Tamaki H, Kyo T, Dohy H, Hiraoka A, Masaoka T, Kishimoto T, and Sugiyama H. Long-term follow-up of minimal residual disease in leukemia patients by monitoring WT1 (Wilms tumor gene) expression levels. *Blood*, 88:2267-2278, 1996.
3. Inoue K, Ogawa H, Sonoda Y, Kimura T, Sakabe H, Oka Y, Miyake S, Tamaki H, Oji Y, Yamagami T, Tatekawa T, Soma T, Kishimoto T, and Sugiyama H. Aberrant overexpression of the Wilms tumor gene (WT1) in human leukemia. *Blood*, 89:1405-1412, 1997.
4. Ogawa H, Tamaki H, Ikegame K, Soma T, Kawakami M, Tsuboi A, Kim, EH, Hosen N, Murakami M, Fujioka T, Masuda T, Taniguchi Y, Nishida S, Oji Y, Oka Y, and Sugiyama H. The usefulness of monitoring WT1 gene transcripts for the prediction and management of relapse following allogeneic stem cell transplantation in acute type leukemia. *Blood*, 101: 1698-1704, 2003.
5. Oka Y, Tsuboi A, Taguchi T, Osaki T, Kyo T, Nakajima H, Elisseeva OA, Oji Y, Kawakami M, Ikegame K, Hosen N, Yoshihara S, Wu F, Fujiki F, Murakami M, Masuda T, Nishida S, Shirakata T, Nakatsuka S, Sasaki A, Udaka K, Dohy H, Aozasa K, Noguchi S, Kawase I, Sugiyama H. Induction of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101: 13885-90. 2004.

## 略 歴

1975年 大阪大学医学部卒業  
1975年 大阪大学大学院医学研究科博士課程入学  
1979年 同大学院修了、医学博士  
1979年 大阪大学微生物研究所研究生  
1980年 大阪大学医学部附属病院・医員  
1983年 大阪大学医学部第三内科・助手  
1994年 大阪大学医学部第三内科・講師  
1995年 大阪大学医学部病態生体情報学・教授  
2003年 大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学・教授