

Arsenic Letter

No. 10



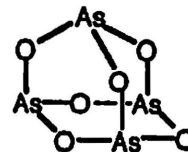
平成 17 年 10 月
日本ヒ素研究会

目次

三酸化ヒ素（亜ヒ酸）は白血病に効く（日本ヒ素研究会事務局）	1
日本ヒ素研究会規約	13
日本ヒ素研究会の役員名簿（16、17 年度）	14
第 12 回ヒ素シンポジウム開催の案内	15
第 13 回ヒ素シンポジウムについて	16
編集後記	17

三酸化ヒ素（亜ヒ酸）は白血病に効く

日本ヒ素研究会事務局



日本ヒ素研究会の会員においても、“ヒ素は毒物”というのが常識であろう。とりわけ三酸化ヒ素（亜ヒ酸）の毒性は高く、古くから患者扱いにされてきたが、最近、白血病の一種「急性前骨髄球性白血病」（acute promyelocytic leukemia, APL）の治療薬として注目を集めている。実は三酸化ヒ素は、すでに 19 世紀には慢性骨髄性白血病に対する主要な治療薬として用いられた歴史があるが、20 世紀に入ってから放射線療法や他の化学療法にとって代われ、ほとんど顧みられなくなった。しかし、1960 年代から 1970 年代にかけて、種々の悪性腫瘍に対する三酸化ヒ素の治療効果が中国で検討され、ある種の白血病（後に APL であることが判明）に効くことが示された。このことが 1990 年代に見直され、中国の上海第二医科大学（Shen et al., 1997; Niu et al., 1999）、米国のメモリアル・スローン・ケタリングがんセンター（Soignet et al., 1998, 2001）で行われた臨床試験により三酸化ヒ素の APL 治療効果が確認された。2000 年 9 月には、米国食品医薬品局（FDA）は三酸化ヒ素をベースとした白血病治療薬を承認し、Cell Therapeutic 社が同年 10 月にトリセノックス（trisenox）という製品名で販売を開始した。その後トリセノックスは EU でも 2002 年 3 月に承認され、同年 6 月から EU 各国で発売されている。わが国では、浜松医科大学（Ohnishi et al., 2002）での臨床試験結果を受けて 2004 年 10 月にトリセノックスの APL 治療への使用が認められ、2004 年 12 月に日本新薬が輸入販売をしている。

本稿ではまず APL とは何かを述べた後、三酸化ヒ素の APL 治療効果と副作用を紹介する。

1. 急性前骨髄球性白血病（APL）とは？

白血病とは、血液または骨髄の中に無数のガン細胞が出現する病気である。白血球（リンパ球や顆粒球）は骨髄の中で芽球から数段階を経て成熟し血液に入ってくるが、成熟した白血球が異常になることがある。この場合には異常な白血球が少しずつ増え、症状もゆっくり進行する慢性白血病の形をとる。一方、

何らかの原因で白血球にまで分化することなく未成熟な細胞で止まってしまうことがあるが、この場合には未成熟な細胞が急速に異常増殖するという急性骨髄性白血病となることが多い。未成熟な細胞の増殖に伴って白血球は減少する。骨髄の中では赤血球や血小板といった血液細胞も作られているが、これら血液細胞の生産も圧迫され減少する。赤血球の減少により貧血、息切れ、倦怠感などが、血小板の減少により皮下や歯肉からの出血、泌尿器出血などが、白血球の減少により細菌やウイルスに対する抵抗力の低下などが現れる。急性骨髄性白血病のうち、骨髄の芽球の成熟が前骨髄球の段階で止まり、前骨髄球が異常増殖するものを急性前骨髄球性白血病（APL）と呼んでいる。急性骨髄性白血病は年齢層の高い成人に多く、急性骨髄性白血病の年齢中央値は 65 歳で 40 歳以下の発症は比較的少ない。APL は成人の急性骨髄性白血病の 15-20%を占めているといわれている。APL といっても多くの人にはピンとこないと思われるので、最近の有名人の例として K-1 格闘家のアンディ・フグさんと歌舞伎の市川団十郎さんの例をあげておこう。アンディ・フグさんは 2000 年 8 月 19 日に APL と診断され、24 日に急死した。市川団十郎さんは 2004 年 5 月に APL と診断され、10 月にはいったん復帰したが、2005 年 8 月に再発の疑いのため休養状態にある。アンディ・フグさんの場合は発見が遅かったことが急死につながったと考えられるが、本稿で述べるように APL 治療成績は向上しているので、市川団十郎さんにはぜひとも復帰して予定されている市川海老蔵を襲名し、一層の活躍を期待したい。

2. 三酸化ヒ素による APL 治療効果は？

2.1. 本当に効くのか？

初発 APL 患者の治療では、レチノイン酸（all-trans retinoic acid, 図 1）がきわめて有効であることが明らかにされ（Ohno et al., 2003）、最初の治療薬として選択されている。レチノイン酸はビタミン A のカルボン

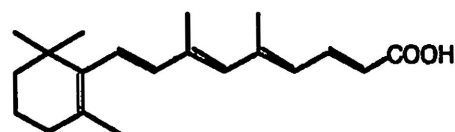


図1 レチノイン酸の構造

酸誘導体で、トレチノイン（tretinoin）とも呼ばれている。レチノイン酸とアントラサイクリン系薬剤（細胞障害性薬剤）を併用した化学療法では患者の約 90%が寛解し、さらにそのうちの 70%には再発もみられない（Asou et al., 1998）。このように化学療法は約 2/3 の APL 患者にとって効果があるが、化学療法がまったく効かない患者や、化学療法がいったん功を奏してもすぐに再発する患者がかなりいることも事実である。従来、このような再発性あるいは難

治性の APL 患者は、効かないとわかっていても化学療法を続けるしかないというのが実情であった。ここに登場してきたのが三酸化ヒ素である。表 1 に示すように、レチノイン酸治療を施したが効果のなかった再発性または難治性 APL 患者に対する三酸化ヒ素による治療において、完全寛解者の割合は 78-93% と非常に高い治験成績が得られている。

表 1 レチノイン酸治療後の再発性または難治性 APL 患者に対する三酸化ヒ素の治療効果

文献	患者数	完全寛解者数 (%)
Shen et al. (1997)	15	14 (93)
Soignet et al. (1998)	12	11 (92)
Niu et al. (1999)	47	40 (85)
Soignet et al. (2001)	40	34 (85)
Ohnishi et al. (2002)	14	11 (78)
合計	128	110 (86)

2. 2. なぜ効くのか？

APL 細胞では、15 番染色体上の PML 遺伝子 (promyelocytic leukemia gene) と 17 番染色体上のレチノイン酸受容体 α (RAR α) 遺伝子の転座により、PML-RAR α 融合タンパク質が産生されている。この融合タンパク質は PML あるいは RAR α の機能を阻害し、それによって前骨髄球の成熟を阻害し APL の発症につながると考えられている。初発 APL 患者の治療に用いられているレチノイン酸は PML-RAR α 融合タンパク質を特異的ターゲットとし、融合タンパク質の分解と APL 細胞の分化を誘導することで治療効果を示す (Zhu et al., 2001; Miller and Waxman, 2002)。三酸化ヒ素の場合も、レチノイン酸とは部分的に異なった方法ではあるが濃度依存的に APL 細胞の PML-RAR α 融合タンパク質の分解を誘導することが明らかにされ、APL に対して治療効果を発揮するメカニズムの一つとされている (Chen et al., 1997; Shao et al., 1998; Davison et al., 2002)。

三酸化ヒ素の APL 治療効果のもう一つのメカニズムとしては、APL 細胞に対して特異的なアポトーシス (プログラムされた細胞死) 誘導があげられる (Chen et al., 1997; Soignet et al., 1998; Cai et al., 2000; Davison et al., 2002)。一般的にアポトーシスはカスパーゼ (caspase) カスケードを介して誘導されることが多いが、三酸化ヒ素による APL 細胞のアポトーシスも同様な機序で誘導されることが明らかにされている。三酸化ヒ素による通常の細胞に対する毒

性は、生体内に存在する近接した2つのチオール基に対する結合に基づくと考えられている。したがって三酸化ヒ素の解毒剤としては近接した2つのチオール基を持つ化合物（ジメルカプロール、2,3-ジメルカプトコハク酸など）が用いられている。しかし、三酸化ヒ素による APL 細胞のアポトーシス誘導は2つのチオール基を持つ化合物で逆に増強されることが報告されている（Gurr et al., 1999）ので、三酸化ヒ素による APL 細胞のアポトーシス誘導と通常の細胞に対する毒性は異なったメカニズムで引き起こされると思われる。

3. 三酸化ヒ素による APL 治療では副作用はないのか？

これまでに実施された三酸化ヒ素による APL 治療で見られた副作用を表 2 に示す。他の化学療法と比べると、三酸化ヒ素による治療での副作用は軽度であると考えられている。観察された多くの副作用は生命の危険はないし、白血球増加症や APL 分化症候群といった重大な副作用は例が非常に少ない。しかし、治験例はまだ十分とはいえないので、今後とも治療効果とあわせて副作用についても情報を蓄積していく必要がある。

表 2 三酸化ヒ素による APL 治療で見られた副作用

	副作用	
	50%以上	50%未満*
米国第 I, II, III 相試験 (52 例)	高血糖	頻脈, 呼吸困難, 下痢, ALT 増加, 低カルシウム血症, 貧血, 皮膚炎, 浮腫, 浮動性めまい, 関節痛, 末梢性浮腫など
国内治療研究 (14 例)	不整脈, 動悸, 心電図 QT 延長, 悪心, 食欲不振, 倦怠感, 感覚減退	頻脈, 胃不快感, ALT 増加, 白血球増加症, 皮膚乾燥, 浮腫, 頭痛, APTT 延長, 血中リン増加など

*米国第 I, II, III 相試験の場合は 5-50%未満, 国内治療研究の場合は 10-50%未満

参考文献

Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, Omoto E, Akiyama H, Tsubaki K, Saito K, Kuriyama K, Oh H, Kitano K, Miyawaki S, Takeyama K, Yamada O, Nishikawa K, Takahashi M, Matsuda S, Ohtake S, Suzushima H, Emi N, Ohno R. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. J Clin Oncol 1998;16:78-85.

- Cai X, Shen YL, Zhu Q, Jia PM, Yu Y, Zhou L, Huang Y, Zhang JW, Xiong SM, Chen SJ, Wang ZY, Chen Z, Chen GQ. Arsenic trioxide-induced apoptosis and differentiation are associated respectively with mitochondrial transmembrane potential collapse and retinoic acid signaling pathways in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2000;14:262-270.
- Chen GQ, Shi XG, Tang W, Xiong SM, Zhu J, Cai X, Han ZG, Ni JH, Shi GY, Jia PM, Liu MM, He KL, Niu C, Ma J, Zhang P, Zhang TD, Paul P, Naoe T, Kitamura K, Miller W, Waxman S, Wang ZY, de The H, Chen SJ, Chen Z. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As₂O₃ exerts dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood* 1997;89:3345-3353.
- Davison K, Mann KK, Miller WH Jr. Arsenic trioxide: mechanisms of action. *Semin Hematol* 2002;39 Suppl 1:3-7.
- Gurr JR, Bau DT, Liu F, Lynn S, Jan KY. Dithiothreitol enhances arsenic trioxide-induced apoptosis in NB4 cells. *Mol Pharmacol* 1999;56:102-109.
- Miller WH Jr, Waxman S. Differentiation induction as a treatment for hematologic malignancies. *Oncogene* 2002;21:3496-3506.
- Niu C, Yan H, Yu T, Sun HP, Liu JX, Li XS, Wu W, Zhang FQ, Chen Y, Zhou L, Li JM, Zeng XY, Yang RR, Yuan MM, Ren MY, Gu FY, Cao Q, Gu BW, Su XY, Chen GQ, Xiong SM, Zhang TD, Waxman S, Wang ZY, Chen Z, Hu J, Shen ZX, Chen SJ. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999;94:3315-3324.
- Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, Nakamura S, Fujisawa S, Naito K, Shinjo K, Fujita Y, Matsui H, Sahara N, Takeshita A, Satoh H, Terada H, Ohno R. Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: need for careful electrocardiogram monitoring. *Leukemia* 2002;16:617-622.
- Ohno R, Asou N, Ohnishi K. Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. *Leukemia* 2003;17:1454-1463.
- Shao W, Fanelli M, Ferrara FF, Riccioni R, Rosenauer A, Davison K, Lamph WW, Waxman S, Pelicci PG, Lo Coco F, Avvisati G, Testa U, Peschle C, Gambacorti-Passerini C, Nervi C, Miller WH Jr. Arsenic trioxide as an inducer of apoptosis and loss of PML/RAR alpha protein in acute promyelocytic leukemia cells. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:124-133.
- Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, Li XS, Xiong SM, Qiu QY, Zhu J, Tang W, Sun GL, Yang KQ, Chen Y, Zhou L, Fang ZW, Wang YT, Ma J, Zhang P, Zhang TD, Chen SJ, Chen Z, Wang

- ZY. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89:3354-3360.
- Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti LJ, Corso D, DeBlasio A, Gabrilove J, Scheinberg DA, Pandolfi PP, Warrell RP Jr. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998;339:1341-1348.
- Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, Stone RM, Kalaycio M, Scheinberg DA, Steinherz P, Sievers EL, Coutre S, Dahlberg S, Ellison R, Warrell RP Jr. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852-3860.
- Zhu J, Lallemand-Breitenbach V, de Thé H. Pathways of retinoic acid- or arsenic trioxide-induced PML/RARalpha catabolism, role of oncogene degradation in disease remission. *Oncogene* 2001;20:7257-7265.

日本ヒ素研究会規約

総則

- 第1条 この研究会を日本ヒ素研究会 (Japanese Arsenic Scientist's Society; 略 JASS) と称する。
- 第2条 事務局を日本ヒ素研究会会長の研究室におく。

目的および事業

- 第3条 この研究会はヒ素およびヒ素に関連した元素に関する研究の交流・提携および促進をはかり、学術・文化の発展に寄与することを目的とする。
- 第4条 前条の目的を達成するため次の事業を行う。
1. 学術講演会および研究集会 (ヒ素シンポジウム) の開催
 2. 研究情報誌の発行
 3. その他、目的達成のために必要な事業

会員

- 第5条 この研究会の目的に賛同する個人および団体をもって会員とする。
- 第6条 会員はこの研究会が行う事業を享受することができる。
- 第7条 会員は会費を納入しなければならない。会費の金額は、別に定める。
- 第8条 会員になろうとする者は、入会申し込み書を本会事務局に提出し理事の許可を受けなければならない。
- 第9条 本会を退会しようとする時は、事務局に退会届を提出する。
- 第10条 名誉会員は本研究会の発展に、特に功績のあった者および理事が特に承認した者とする。名誉会員は、会費を免除される。

役員

- 第11条 この研究会に会長1名・副会長3名および顧問、理事若干名と監事をおく。
- 第12条 会長は本会を総括し、副会長は会長を補佐する。会長は理事会を召集し、理事は理事会の決議にもとづき本会の事業を推進する。
- 第13条 顧問は前会長・副会長の中から理事会において選出される。本研究会は顧問に、本会の事業推進についての助言・指導を仰ぐ。
- 第14条 役員の任期は2年とし、総会の合意により選出される。但し、留任は妨げない。

総会

- 第15条 総会は、少なくとも2年に1回開催されるヒ素シンポジウム時に開催し、事業報告、事業計画、規約の改定等の重要事項を審議・決定する。

会計

- 第16条 本会の経費は、会費、寄付金、その他の収入によってまかなわれる。
- 第17条 会長は収支決算書を作成し、監事による監査を受け、総会の承認を受けなければならない。
- 第18条 本会の会計年度は、1月1日に始まり12月31日をもって終わりとする。

会費

- 第19条 会費は、個人年会費を3,000円とし、団体年会費を20,000円とする。

付則

- 本規則は、昭和60年11月23日から施行。
- 本規則は、昭和61年4月5日一部改定。
- 本規則は、平成7年11月24日改定。平成8年1月1日から施行。

日本ヒ素研究会役員名簿（平成 16, 17 年度）

会 長	塩見一雄（東京海洋大学海洋科学部教授）
副 会 長	圓藤吟史（大阪市立大学医学部教授）
	貝瀬利一（東京薬科大学生命科学部教授）
	松任茂樹（東海大学短期大学部教授）
願 間	石黒三郎（元古河機械金属株式会社顧問）
	戸田昭三（東京大学名誉教授、東京応化工業株式会社副社長）
理 事	大木 章（鹿児島大学工学部教授）
	小長谷保平（古河機械金属株式会社）
	島田允堯（九州大学理学部教授）
	神 和夫（北海道立衛生研究所）
	千葉啓子（岩手県立大学盛岡短期大学部助教授）
	花岡研一（独立行政法人・水産大学校教授）
	久永 明（福岡県立大学人間社会学部教授）
	眞柄泰基（北海道大学大学院工学研究科教授）
	槇田裕之（九州大学医学部助教授）
	山内 博（聖マリアンナ医科大学助教授）
	山岡到保（産業技術総合研究所・グループ長）
	山中健三（日本大学薬学部助教授）
	鍋淵英機（大阪市立大学医学部助教授）
監 事	高橋 章（東海大学短期大学部教授）
名誉会員	Peter J. Craig (De Monfort University)
	John S. Edmonds（独立行政法人・国立環境研究所）
	井上尚英（九州大学名誉教授、浅木病院パーキンソン病療育センター長）
	岡田昌二（静岡県立大学名誉教授）
	田川昭治（水産大学校名誉教授）
	戸田昭三（東京大学名誉教授、東京応化工業株式会社副社長）
	前田 滋（鹿児島工業高等専門学校長）
	山村行夫（聖マリアンナ医科大学名誉教授）

第12回ヒ素シンポジウム開催の案内

第12回ヒ素シンポジウムは、下記の要領で平成17年11月5日（土）～6日（日）に岩手県立大学で開催されます。大会長の角田文男先生ならびに実行委員長の千葉啓子先生を中心とした実行委員会により着々と準備が進められています。特別講演2題、教育講演2題、一般演題42題（口頭発表25題、ポスター発表17題）で充実したシンポジウムになると思います。参加申込は今からでも間に合いますし、当日受付もありますので、できるだけ多くの会員が参加されることを期待しております。

第12回ヒ素シンポジウム

大会長：角田文男（岩手医科大学名誉教授）

実行委員長：千葉啓子（岩手県立大学盛岡短期大学部）

開催日：平成17年11月5日（土）～6日（日）

会場：岩手県立大学

〒020-0193 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字巣子 152-52

TEL: 019-694-2000(代表)

問い合わせ先：

千葉啓子

岩手県立大学盛岡短期大学部生活科学科内

〒020-0193 岩手県滝沢村滝沢字巣子 152-52

TEL: 019-694-2924

FAX: 019-694-2925

E-mai: kchiba@iwate-pu.ac.jp

（注）詳細は下記の大会ホームページをご覧ください。（大会プログラムもすでに掲載されています）

<http://p-www.iwate-pu.ac.jp/~kchiba/index.html>

第13回ヒ素シンポジウムについて（予告）

第12回ヒ素シンポジウムがまだ終わっていないのに気が早いかもしれませんが、次回（第13回）ヒ素シンポジウムの開催地が下記の通り内定していますのでご案内します。理事会での検討を踏まえ、現副会長の松任茂樹先生（東海大学短期大学部）に開催を打診しましたところ、快くお引き受けいただけるとのお返事をいただきました。

東海大学短期大学部は第1回、第2回のシンポジウムの開催地で、その後日本ヒ素研究会が立ち上がり、今日に至るまで2年に1回のシンポジウムを継続してきました。言ってみれば東海大学短期大学部は日本ヒ素研究会の生みの親にあたります。一度原点に返ってみるのも、今後のヒ素研究の発展にとって有意義であると思います。まだまだ先ではありますが、会員諸氏におかれましてはこれから「平成19年秋には静岡で第13回ヒ素シンポジウムが開催される」ことをメモしていただけると幸いです。

記

第13回ヒ素シンポジウム

大会長：松任茂樹（東海大学短期大学部学長，日本ヒ素研究会副会長）

開催日：平成19年10月～11月頃の予定

会 場：東海大学短期大学部（静岡市）

編集後記

日本ヒ素研究会の機関誌「Arsenic Letter」の第10号をお届けいたします。例年と比べて発行が大幅に遅れてしまい、会員の皆様にはご迷惑をお掛けしたことを心からお詫び申し上げます。

今回は、「三酸化ヒ素（亜ヒ酸）は白血病に効く」と題した拙文を事務局で作成しました。近年のヒ素を巡る話題は、「東南アジアなどにおける地下水のヒ素汚染による大規模な健康被害」、「茨城県神栖町における飲用井戸水のヒ素汚染問題」、「英国におけるヒジキの食用禁止」といったように暗いものが多かったといえます。有害元素であるから仕方がないかもしれませんが、たまには明るい話題も欲しいと願っていました。そこで目を付けたのが、数年前から注目されていた白血病（急性前骨髄球性白血病）に対する三酸化ヒ素の治療効果です。事務局からの依頼が遅すぎたため、最終的に事務局が責任をとって何とか形だけを整えた次第です。この問題に関しては事務局には専門家がいませんので、内容的に間違っている点多々あると思います。場合によっては修正版を発行することも考えていますので、ご一読の上、間違いをご指摘いただければ幸いです。特に医学部関係の会員の皆様には、どうかよろしくお願いいたします。

最後に、今回の Arsenic Letter の発行に当たっては、研究室の小林征洋君をはじめとする学生諸君にもお手伝いをいただきました。ここに記して感謝申し上げます。なお、ヒ素研究会や Arsenic Letter に関するご意見、ご要望などがあればいつでもご遠慮なく事務局までお寄せください。

〒108-8477

東京都港区港南 4-5-7

東京海洋大学海洋食品科学科

日本ヒ素研究会事務局

塩 見 一 雄

TEL: 03-5463-0601、FAX: 03-5463-0669

E-mail: shiomi@s.kaiyodai.ac.jp