

骨髄異形成症候群診療の展望

原田 浩徳

順天堂大学医学部内科学血液学講座

Clinical Prospects of Myelodysplastic Syndromes

Hironori Harada

Department of Hematology, Juntendo University School of Medicine

はじめに

骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndromes : MDS) は、造血幹細胞レベルに障害が生じ、無効造血による血球減少と白血病に進展するクローン性増殖を特徴とした病態を有する骨髄造血器腫瘍である。1982年にFAB分類として疾患概念が統一されて以降、WHO分類では悪性腫瘍の扱いとなり、疫学的研究が進んだ。60歳以上の高齢者に多く、年齢とともに発症頻度が高くなることが明らかになった。また、悪性腫瘍に対する放射線療法や化学療法が進歩し長期生存が可能となったが、それに起因する治療関連MDSの発症が問題となっている。このようにMDSは高齢化社会の本邦において最重要の血液疾患であるが、急性白血病と比べて病態解明は遅れ、治療も高齢のため造血幹細胞移植の適応症例は限られていることから、実際には輸血療法など対症療法しかない難治性疾患であった。しかし今日、MDSの遺伝子異常に基づく病態解明と新規治療薬の開発が急速に進み新たな局面を迎えている。

本稿では、これまでに明らかになったMDSの分子病態、現在行われている治療戦略と今後の展望について述べる。

1. MDSの発症機序

MDSは、固形がんと同様に長期間にいくつもの分子異常が蓄積されて発症すると考えられてきた。次世代

シーケンス技術の進歩による網羅的な遺伝子異常の解析によって、DNAレベルの異常は全貌が見えてきた。しかし、最新のWHO分類でもいまだに細胞形態や芽球比率による分類にとどまっており、5q-症候群における5番染色体長腕欠失以外は遺伝子異常と病態が密接に関連付けられた病型が規定されていない。MDSの遺伝子異常の中心は遺伝子変異であり、RNAスプライシング、DNAメチル化、クロマチン修飾、転写因子、シグナル伝達、コヒーシン複合体、チェックポイント・細胞周期制御等に関わる遺伝子の変異が発症および進展に関与していることが明らかにされた。それぞれの遺伝子異常がどのような臨床的意義を持つのか、大規模な症例の解析により、病型による遺伝子異常頻度の違い、遺伝子異常の相関関係、白血病進展に関与する遺伝子異常などが次第に明らかになって来た^{1,2}。このような解析結果により、白血病と同様に遺伝子異常に基づく病型分類からさらに治療法の選択が可能となる日も近いと考えられる³。

MDSは異常造血細胞のクローナルな拡大により生じる腫瘍性疾患で、骨髄不全症と腫瘍性増殖という2つの側面を持っている。MDS病態の形成には、(1)造血幹細胞の自己再生能亢進、(2)疾患維持クローンの増殖能亢進、(3)分化障害、(4)遺伝子あるいはエピジェネティック不安定性、(5)疾患維持クローンのアポトーシス逸脱、(6)免疫機構からの回避、そして(7)正常造血の抑制、が関与し、その組み合わせにより臨床病態が規定されると考えられる⁴。これらは造血幹細胞に生じた様々な遺伝子の異常によりもたらされるが、骨髄微小環境も重要な役割を担っていると考えら



図1 低リスク MDS の分子病態

れている。

2. 低リスク MDS/5q- 症候群の分子病態

低リスク MDS の病態は、無効造血など骨髄不全を主体とする。中でも特徴的な疾患単位である 5q- 症候群では、5 番染色体長腕に局在する遺伝子の半数体不全が病態形成に寄与すると考えられる。遠位共通欠失領域 (5q32-5q33) には、40S リボソームサブユニット構成リボソーム蛋白 (ribosomal protein : RP) をコードしている *RPS14* 遺伝子が含まれ、RP-MDM2-p53 経路を介した赤芽球系低形成機序が解明されている。*RPS14* の半数体不全のためにリボソーム形成に関与できずフリーとなった RP (RPL11) が、MDM2 に結合してその自己ユビキチン化を誘導する結果、p53 が分解されずに蓄積して無効造血を来す。また Toll-like 受容体経路を構成する TIRAP, TRAF6 をターゲットとする microRNA (miR-145, miR-146a) は、自然免疫伝達経路への関与が示唆されており、その半数体不全は血小板増加、好中球減少に寄与する。近位共通欠失領域 (5q31) には G2/M チェックポイント制御因子 CDC25, PP2A がコードされており、半数体不全により脱リン酸化酵素活性が低下している。

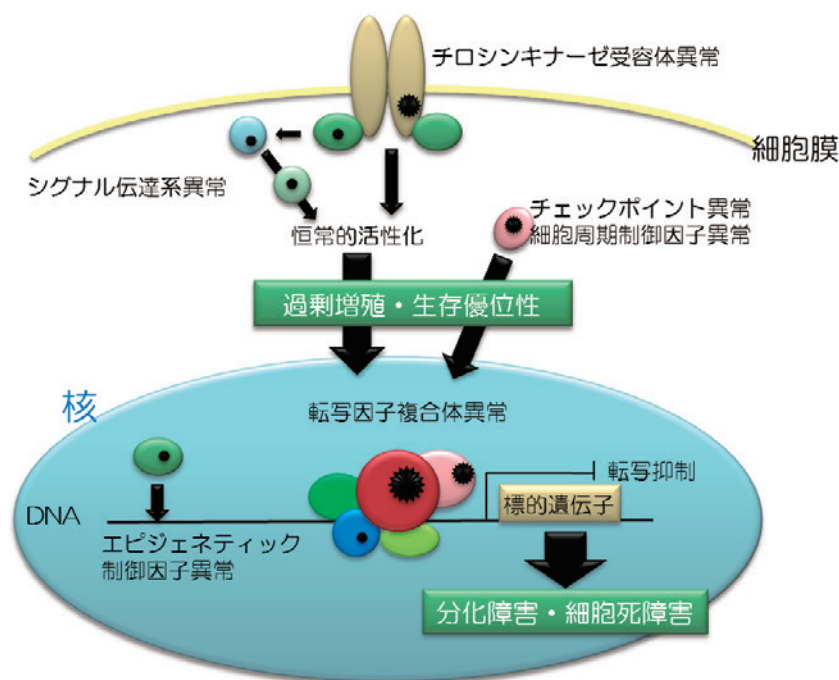
近年の大規模な MDS の遺伝子変異解析により、MDS 病型 (phenotype) に特異的な遺伝子異常 (genotype) が規定されつつある。特に芽球比率 5% 未満の MDS では、すでに疾患単位として認定されてい

る del (5q) 以外の新たな遺伝子分類が提唱されている³。RNA スプライシング変異の 1 つである *SF3B1* 変異は環状鉄芽球 (ring sideroblasts : RS) と関連しており、変異を有する症例は WHO 分類の「環状鉄芽球を伴う不応性貧血 (refractory anemia with RS : RARS)」や「環状鉄芽球を伴う多血球系異形成不応性血球減少症 (refractory cytopenia with multilineage dysplasia with RS : RCMD-RS)」との強い相関がみられることから、RS 病型に関連した「*SF3B1* 変異」という疾患単位が提唱されている。また、DNA メチル化関連変異、RAS 経路変異、*SF3B1* 以外のスプライス因子変異、コヒーシン変異は「多血球系異形成 (multilineage dysplasia : MD)」病型との関連が認められ、RCMD と診断される症例が多いことから、「MD 関連変異」という疾患単位が提唱されている。一方、これらの変異を持たない症例は、RA および RCMD 病型が多い。

低リスク MDS の発症機序を図 1 に示した。遺伝子異常から発症機序の解明が進み、del (5q) のみならず有効な治療法開発につながる遺伝子分類確立が期待される。

3. 高リスク MDS の分子病態

高リスク MDS は芽球増加が認められ、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) への移行が問題となる。その発症には、分化障害・細胞死障害に



無効造血 ≤ 幹細胞の腫瘍性増殖

図2 高リスク MDS の分子病態

関与する遺伝子異常，過剰増殖・生存優位性に関与する遺伝子異常，エピジェネティック制御因子異常などが関わっている（図2）。

大多数の MDS は孤発性であるが，家族性・遺伝性の遺伝子異常による MDS/AML 多発家系が解析され，MDS 分子病態の解明に貢献している。常染色体優生遺伝形式の家族性 MDS/AML の原因遺伝子として，*RUNX1* 変異，*CEBPA* 変異，*GATA2* 変異，*TERC/TERT* 変異が知られている⁵。このような変異に，正常アレルの変異獲得，付加遺伝子異常などが加わって，MDS/AML へと発症・進展していく。

MDS にはごく少数の「多能性 MDS 幹細胞」があり，後天的に獲得された体細胞変異はすべてこの MDS 幹細胞に生じている⁶。そして遺伝子変異の蓄積により一部の細胞が増殖能を獲得して拡大していく「クローン性進展」機構が明らかになった^{1,2,7}。先行して生じる「基幹 (founding) 変異」は RNA スプライス関連遺伝子や DNA メチル化関連遺伝子であり，それ以外の変異はその後に生じる「派生 (subclonal) 変異」の可能性が高いと推測されている²。さらに，遺伝子変異間には有意に共存する組み合わせや共存しない組み合わせが存在しており，基幹変異の種類によって派生変異が規定されていく^{1,2}。

「芽球増多を伴う不応性貧血 (refractory anemia

with excess blasts : RAEB] では，AML や慢性単球性白血病 (chronic monocytic leukemia : CMML) へと進展する症例が多いが，RAEB と AML の鑑別は「芽球比率 20%」という人工的な線引きが行われている。しかし RAEB と低芽球率 AML では臨床的にも分子細胞学的にも非常に類似している⁸。さらに，*TET2* 変異と *SRSF2* 変異が共存する場合には，骨髓異形成と単球増加が特徴である^{3,9}。このように，遺伝子異常によって疾患分類が変化していく可能性がある。新規治療法開発に寄与する遺伝子分類の確立が望まれる。

4. MDS の治療

MDS の主症状は貧血であり，輸血依存度を下げることが生命予後の改善につながる。MDS の治療は，無効造血を来している異常クローンを排除することで有効な造血を回復させる方法が主体となっており，白血病の治療で行われてきた殺細胞的な化学療法とは異なる治療戦略が行われている。現在，本邦で使用可能な MDS 治療薬には，免疫調節薬 (immunomodulatory drugs : IMiDs) レナリドミド，DNA メチル化阻害剤アザシチジンとエリスロポエチン誘導体ダルベポエチンアルファがある。IMiDs や DNA メチル化阻害剤は，分化を誘導して自発的な細胞死を促すような作用機構

である。これらの薬剤は単剤で使用され、それぞれ対象となる（効果が期待できる）病型が異なっている。

MDS 治療にあたっては、まず末梢血所見や骨髓検査・染色体検査などの結果に基づいて、国際予後分類（International Prognostic Scoring System：IPSS）による治療前評価を行う必要がある。治療方針はリスクの低い（lower-risk：IPSS 低/中間-1 リスク群）患者とリスクの高い（higher-risk：IPSS 中間-2/高リスク群）に大別して決定される。IPSS を改良した Revised-IPSS（IPSS-R）は未治療 MDS 患者の予後予測に有用であるが、治療法決定に際しては IPSS が主として用いられている。MDS 治療は、全米総合がん情報ネットワーク（National Comprehensive Cancer Network：NCCN）のガイドラインに沿って行われる。

リスクの低い MDS 治療の中心は支持療法であり、貧血や血小板減少に対して輸血が行われる。頻回の輸血による鉄過剰症（心不全、肝不全）が輸血依存患者の死因に大きな割合を占めていたが、経口鉄キレート剤デフェラシロクスにより鉄過剰がコントロール可能となり、生存期間の有意な延長が得られるようになった。症候性貧血を呈するリスクの低い MDS のうち、血中エリスロポエチン（EPO）濃度が 500 mIU/mL 以下の患者には、赤血球造血刺激剤（erythropoiesis stimulating agent：ESA）が第 1 選択薬として推奨されている。持続型 ESA であるダルベポエチンアルファは週 1 回投与で使用でき、反応性が低い例や環状鉄芽球 15% 以上の症例では、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の併用も行われる。

レナリドミドは、輸血依存性の del（5q）を伴うリスクの低い MDS に非常に有効な治療薬であり、ヘモグロビン値上昇・輸血非依存化という血液学的改善のみならず、細胞遺伝学的に染色体異常クローンの消失という効果をもたらし、完全寛解が得られる根治的治療である可能性が示されている。レナリドミドは IMiDs として多様な作用を有しており、直接結合する蛋白として cereblon（CRBN）が同定されて E3 ユビキチンリガーゼ複合体を介した作用機序の解明が進んでいる。レナリドミド活性の標的は CDC25、PP2A と考えられており、貧血改善機序の少なくとも一部は無効造血となっている異常クローンの排除であると言える。リスクの低い del（5q）を持たない MDS にも一部効果があるが、本邦では保険適用がない。

アザシチジンは全 MDS が治療対象となっており、WHO 分類の MDS だけでなく FAB 分類の MDS にも適用されている。中でもリスクの高い MDS 患者では第 1 選択薬として用いられており、生存期間の延長に

優れた効果が示されている。さらに、移植治療前後のアザシチジン療法には維持・救済・免疫賦活の作用があり有用である。一方リスクの低い MDS の場合は、血液学的改善効果は期待されるものの生存期間延長効果は明らかではないことから、他治療に優先してアザシチジン治療を選択する利点は乏しい。

アザシチジン治療はリスクの高い MDS の標準治療となっているが、約半数の患者は不応または一度反応しても再発や増悪に至り、治療抵抗例では移植可能な少数例を除いて予後が悪い¹⁰。したがって、アザシチジン治療不成功例に対する治療の開発が必要である。新たな治療の試みとして、投薬・休業期間を短縮したアザシチジン強化スケジュール療法、アザシチジン・レナリドミド併用療法、さらには新規薬剤の開発が行われている。中でもアザシチジン・レナリドミド併用療法は、様々な投与方法による臨床試験で高い有効率が報告され¹¹、特にこれまで強力な化学療法や移植の適応とならなかった高齢者に対する治療として期待されている。この併用療法は、レナリドミドの短所（TP53 変異症例に対して有効性が低い）とアザシチジンの短所（作用が細胞の分裂活性に依存している、del（5q）を含む複雑核型症例では延命効果が低い）を相互に補い、MDS/AML 症例に対して相乗的な効果があると期待される¹¹。

おわりに

MDS の分子病態は非常に複雑で多様であるといえる。MDS の治療は白血病化する前の段階で緩やかに悪性度の高いクローンを排除しつつ分化を促すことが求められ、免疫調節薬や DNA メチル化阻害剤がすでに効果をあげている。しかし不応例には現時点では治療法がない。急速に解明が進む MDS 分子病態の全貌から、新たな治療の開発が期待される。

文 献

1. Haferlach T, et al: Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014; 28: 241-247.
2. Papaemmanuil E, et al: Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 122: 3616-3627.
3. Malcovati L, et al: Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood* 2014; 124: 1513-1521.
4. Bejar R, et al: Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011; 29: 504-515.
5. West AH, et al: Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for

- translational investigations. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1310: 111-118.
6. Woll PS, et al.: Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. *Cancer Cell* 2014; 25: 794-808, .
 7. Walter MJ, et al.: Clonal diversity of recurrently mutated genes in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2013; 27: 1275-1282.
 8. Taskesen E, et al.: Two splice-factor mutant leukemia subgroups uncovered at the boundaries of MDS and AML using combined gene expression and DNA-methylation profiling. *Blood* 2014; 123: 3327-3335.
 9. Itzykson R, et al.: Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias. *Blood* 2013; 121: 2186-2198.
 10. Prebet T, et al.: Outcome of patients with low-risk myelodysplasia after azacitidine treatment failure. *Haematologica* 2013; 98: e18-19.
 11. Platzbecker U, et al.: Combination of azacitidine and lenalidomide in myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia-a wise liaison? *Leukemia* 2013; 27: 1813-1819.

(受付 : 2015 年 8 月 21 日)

(受理 : 2015 年 10 月 14 日)
