

—特集 [各種癌の分子標的療法の現況と展開] —

慢性骨髄性白血病にみる造血器腫瘍発生のメカニズムと治療法の開発

～From bench to bedside～

後藤 明彦

順天堂大学医学部内科学血液学講座

Elucidation of the Pathogenesis of Chronic Myelogenous Leukemia and Development of its Treatment

～From Bench to Bedside～

Akihiko Gotoh

Department of Hematology, Juntendo University School of Medicine

Key words: chronic myelogenous leukemia, Philadelphia chromosome, BCR-ABL, tyrosine kinase inhibitor

はじめに

慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia; CML) は多能性造血幹細胞が腫瘍化し, 不可逆的かつ無制限に増殖する造血器腫瘍である。William Damshek (Blood 誌の初代編集長) は 1951 年に CML, 本態性血小板血症, 骨髄線維症と真性多血症が造血幹細胞レベルの異常で発症し, 細胞の分化能を失わず相互に病型移行することから, この 4 疾患 (+ 赤白血病; FAB 分類の M6) を骨髄増殖性疾患 (myeloproliferative disease) として疾患群とする概念をすでに提唱していた。現在の WHO 分類にも基本的な枠組みは引き継がれており, その先見性が窺われる。この原稿では “From bench to bedside.” を具現化したストーリーを歴史とともに辿り, CML 発症のメカニズムと分子標的療法の開発を概説したい。

1. CML の自然経過

無治療の場合, 数年の慢性期の後 (平均 4 年), 移行期 (3~6 カ月, ない場合もある) を経て急性転化に至る。急性転化してからの予後はさきわめて不良で平均半年以内に死亡する致死性の疾患である。各病期の特

徴は以下の通りである。

【慢性期】 疲労感, 微熱, 体重減少など自覚症状は軽度で不特定である。白血球増加, 比較的軽度の貧血, 血小板増加, 脾腫が主な所見であるが, 現在は脾腫の出現以前に健診などで軽度な血液異常で見つかる場合が多い。白血球は成熟顆粒球を中心に通常末梢血に出ない未熟なものまでバラエティに富む。特に好塩基球の増加は特徴的である。急性白血病の末梢血は未熟な芽球と残存した正常成熟白血球で分化途中の白血球が無い (これを白血病裂孔と呼ぶ) のと対照的である。

【移行期】 肝脾腫の増悪, 発熱, 骨痛などの全身症状が出現する。白血球数や血小板数の急激な増加がみられる。

【急性転化期】 骨髄, 末梢血に芽球が著増し, 白血病裂孔がみられる。血小板減少や播種性血管内凝固による出血傾向, 成熟好中球減少による感染症, 貧血症状といった急性白血病と同様な兆候が出現する。巨脾や緑色腫 (白血病細胞の腫瘍), 骨髄線維化がみられることがある。化学療法に対する感受性は不良で予後は不良である。

2. CML の発見と病態解明・治療法開発の歴史

1845 年に Craigie¹ らによって脾臓が腫れて白血球

が著増し死亡する病気として記載された。このため脾性白血病と呼ばれたこともある。20世紀はじめには脾臓に対する放射線照射も行われていたが、脾腫の縮小がみられても予後の改善には至らなかった。1950年代にブスルファン、1960年代にはヒドロキシウレアといった内服抗癌剤が使われるようになり、白血球数や脾腫のコントロールができるようになってきた。しかし、白血病細胞を特異的に抑制するわけではないので急性転化を阻止することはできず、予後が改善することはなかった。

1960年、NowellとHungerfordはCMLでは特徴的な異常染色体が発現していることを見出した²。すなわち、ほとんどのCML患者で22番染色体の1本が短く、これを研究機関の所在地に因んでフィラデルフィア(Ph)染色体と名付けた(図1)。1970年代にはこれが、9番と22番の染色体の一部が互いに入

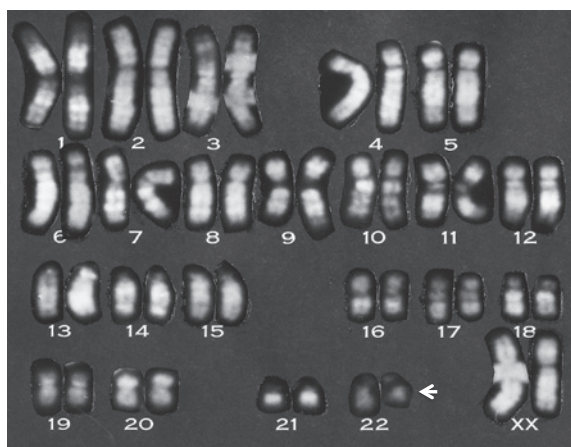


図1 慢性骨髄性白血病患者の染色体分析
←は短縮した22番染色体=フィラデルフィア染色体を示す

れ替わる相互転座によって生じることが示された³。この際、入れ替わる部分が、22番にあった部分の方が9番から移動する部分より大きかったため22番染色体が短くなったわけである。1980年代には、22番に移動する9番染色体上にがん遺伝子として知られる*v-abl*のホモログ、*c-abl*が存在しており、一方の22番染色体側には*bcr*遺伝子の中に切断点があり、転座によって*c-abl*と結合し融合遺伝子*bcr-abl*を形成す^{4,5}ること(図2)などが次々と明らかになった。当然この異常染色体および融合遺伝子が白血病の発症に関与していることが想定された。

一方、CMLに対する治療としては、正常な骨髄と取り替えるのが完治への道というわけで骨髄移植への期待がかけられた。HLAの適合ドナーの必要性が明らかになり、免疫抑制療法、支持療法も発達し急速に成功率が向上してきたことで、若年で同胞ドナーがいる症例では第一選択となった。しかしながら、それでも長期生存は55%であり、また移植の適応とならない症例では長期生存は困難であった。唯一、1983年Talpaら⁶がインターフェロン α のCMLに対する有効性を発表し、一部の患者ではPh陽性細胞減少や消失が認められ、Ph陽性細胞減少もしくは消失した患者では生存期間の延長があることが示された⁶。しかし、インターフェロン α の恩恵を被り長期生存できる患者も30%程度であった。

3. CML発症の分子生物学的メカニズムの解明

1970年代後半から1980年代にある種のがん遺伝子産物がタンパク質のチロシン残基をリン酸化することが明らかになった⁷。そもそもタンパク質のアミノ酸残基でリン酸化されるのはセリン、スレオニン、チ

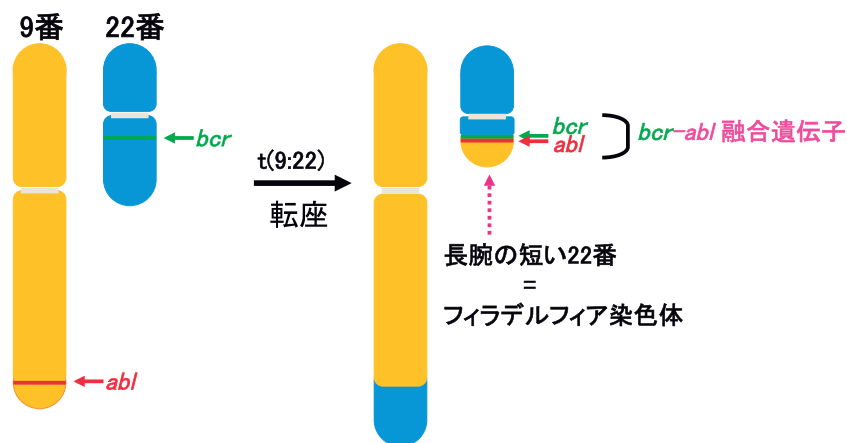


図2 フィラデルフィア染色体の形成と*bcr-abl*融合遺伝子の生成

ロシンの3種のみであるが、細胞内タンパクのリン酸化残基の90%以上がセリンであり、チロシン残基のリン酸化はわずか0.02~0.05%程度で、その意義は明らかではなかった。しかし、一部のがん遺伝子がチロシン残基をリン酸化するチロシンキナーゼ(TK)活性を有しているだけでなく、細胞表面の種々の受容体そのものがTKを細胞内ドメインに持っていたり、受容体自体にTKドメインがなくてもリガンドが結合するとTKを受容体にリクルートして活性化させる、すなわち、細胞内情報伝達の分子スイッチの役割を担っていることが明らかにされた⁸。

CMLにおいては野生型c-ABLはTKドメインを有するが核内に留まり非活性であるのに対し、キメラ遺伝子*bcr-abl*から生成されるBCR-ABLは細胞質内に局在が変わり、ABLのTK活性が恒常的かつ著しく亢進していることが示された。これにより、細胞内情報伝達経路が受容体とリガンドによるコントロールとは無関係に常時オンとなり、情報伝達分子間の結合や細胞内局在の変化、ほかの酵素の活性化がカスケードとなって起こり、細胞増殖の亢進、アポトーシスの抑制、細胞の接着性や運動性の変化などが起こり、骨髄中で正常造血細胞を駆逐していく⁹。これがCMLの発症と白血病細胞増殖の本態であることが、*bcr-abl*をマウスに導入するとCML様病態を発症することで証明された¹⁰。また、常に情報伝達経路が活性化されて、細胞分裂が行われていくPh陽性細胞内では染色体も不安定で、遺伝子にさらに異常が起こりやすくなる(ミスコピーがさらにミスコピーを呼ぶ)。こうして分化能がなくなり、細胞増殖がさらに急速となるようなクローンが出現すると急性転化となることが想定されたのである。

4. 分子標的療法の時代

こうした研究の成果を受けて、1990年代BCR-ABL自体をターゲットとしたTK抑制剤(TKI)の開発が始まった。ABLに特異性が高く副作用が少ないTKIとして、メシル酸イマチニブ(STI571)が有力候補となり、1998年、臨床治験が開始された。IRIS研究(International Randomized Study of Interferon and STI571 study)と題された臨床試験はCMLの病期進行を指標とした無増悪生存率90%以上と圧倒的な治療効果を示し、適切な分子標的療法で不治の病を治せる可能性があることを示したのである¹¹。2001年には欧米諸国で認可され、それまでのインターフェロンはもちろん、骨髄移植も第一選択の座から引きずり落と

された。

現在残されているCML治療の課題として、まず①イマチニブが副作用で内服を続けられない不耐用②イマチニブ不応もしくは耐性出現の問題が挙げられる。これらに対しては、第二世代TKI(ニロチニブ、ダサチニブ)が開発され、初発CMLに対してもイマチニブよりも優れた効果が示されているだけでなく、各々特異的な有害事象が異なるため、不耐用の問題にも有用である。その後、ボスチニブ、第三世代TKIと呼ばれるボナチニブが登場している¹²。特にボナチニブは、既存のTKIすべてに耐性であり臨床的に問題であったBCR-ABLの変異型、T315Iにも効果がある。いずれのTKIもBCR-ABLのATP-binding pocketと呼ばれるATP結合部位を阻害するが、アロステリック阻害薬と呼ばれるATP結合部位以外に作用するTKIも開発されてきている¹³。

次の課題として、TKIを継続すれば大多数の人が長期生存できるようにはなったが、PCRなど感度の高い検査でPh陽性細胞が消失したようにみえる症例でも、休薬するとおよそ半数が再発する。したがって、③TKIの薬価は高いため、患者個人の負担とともに社会全体の医療費という両面での経済的負担の無視しえない増加や④妊娠中はTKIが禁忌のため拳児希望の若年者、特に女性患者の問題が生じている。これに対してTKIをストップしても再発しない要件を明らかにするための臨床研究が種々進行しているが決定的な知見はいまだ得られていない¹⁴。“From bench to bedside.”によるブレイクスルーを期待したい。

文 献

1. Craigie D: Case of disease of the spleen, in which death took place in consequence of the presence of purulent matter in the blood. *Edinb Med Surg J* 1845; 64: 400.
2. Nowell P, Hungerford D: A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497.
3. Rowley JD: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-293.
4. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, et al: Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1983; 306: 239-242.
5. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, et al: Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell* 1984; 36: 93-99.
6. Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM, et al: Leucocyte interferon-induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1983; 62:

- 689-692.
7. Collett MS, Purchio AF, Erikson RL, et al.: Avian sarcoma virus-transforming protein, pp60src shows protein kinase activity specific for tyrosine. *Nature* 1980; 285: 167-169.
 8. Brizzi MF, Avanzi GC, Pegoraro L: Hematopoietic growth factor receptors. (review). *Int J Cell Cloning* 1991; 9: 274-300.
 9. Gotoh A, Broxmeyer HE: The function of BCR/ABL and related proto-oncogenes.(review). *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 3-11.
 10. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D: Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247: 824-830.
 11. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408-2417.
 12. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J: Use of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: an evolving treatment paradigm. (review). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15: 323-334.
 13. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al.: The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature* 2017; 543: 733-737.
 14. Laneuville P: When to stop tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Curr Treat Options Oncol* Mar 8; 19: 15. doi: 10.1007/s11864-018-0532-2, 2018.

(受付 : 2018 年 8 月 13 日)

(受理 : 2018 年 8 月 27 日)
