

一話 題一

急性骨髄性白血病のゲノム異常と新規治療薬

日本医科大学血液内科学分野
猪口 孝一

急性骨髄性白血病 (AML) の寛解導入療法は cytarabine と anthracycline の 2 剤による治療法がここ 20 年標準治療として用いられている。その後、多剤化学療法による地固め療法を用いて寛解をさらに継続し、染色体異常や遺伝子変異による予後リスク分類により予後の不良な AML は造血幹細胞移植を行うのが標準となっている¹。移植療法や支持療法の改善に伴い予後は少しずつ改善しているが、それでも 5 年生存率は 40% 未満である²。

今世紀のヒトゲノム全配列解読プロジェクトにより次世代シーケンサー解析機器が開発され、AML の正確な遺伝子変異の有無が網羅的に明らかにされてきた。ここで注意しなければならないのが AML 発症機構の一つとされる遺伝子変異蓄積、特にドライバー遺伝子変異に関する知見は今世紀に入り数段正確性を増してきた。この遺伝子変異等による AML 発症機構の解明は新たな治療と診断技術の進展をみせ、特にドライバー遺伝子変異を標的に分子標的薬の開発は目覚ましいものがある。つまり、この正確な遺伝子変異の検出は AML の正確な遺伝子変異に基づく新規薬剤の開発や治療のオーダーメイド化につながっている。

染色体異常や遺伝子変異は AML の中でも急性前骨髄球形白血病 (APL) で 20 世紀の分子標的薬である ATRA (all-trans retinoic acid) や ATO (arsenic trioxide) が使用されていたが、その他の一般的な AML では原因遺伝子変異、つまりドライバー遺伝子変異がようやく明らかにされた。その中で遺伝子変異頻度の高いドライバー遺伝子である FLT3 遺伝子、IDH2 遺伝子、IDH1 遺伝子に対するそれぞれの分子標的薬や BCL2 遺伝子に対する分子標的薬は米国 FDA より随時承認され新しい AML の分子標的薬として使用され始めている。AML 治療に従来の cytarabine と anthracycline の 2 剤による寛解導入療法と同等な地位を確保する勢いである。ここで本稿では使用され始めたドライバー遺伝子阻害薬を簡単に説明したい。

1. FLT3 (FMS-like tyrosine kinase) 阻害薬

FLT3 は造血前駆細胞に発現する受容体型チロシンキナーゼである。RAS, STAT5 等のいくつかのシグナル経路の活性化を誘導する³。この FLT3 変異は大きく 2 種類あり AML で最も頻度が高く観察される変異の一つである。FLT3 阻害剤はその阻害メカニズムより ATP binding site に結合する type I と ATP binding site 近傍に結合する type II がある⁴。その中で日本において使用可能なのは第

2 世代目・type I 型 gilteritinib (商品名: ゾスパタ) で 2 種類の FLT3 変異に効果を認める。c-KIT などへの阻害作用は少なく血液毒性は比較的少ないと考えられている。FLT3 変異陽性で再発難治 AML に 52% の overall response rate を示している⁵。

2. IDH 阻害薬

イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (IDH) は生体内でイソクエン酸を α ケトグルタル酸に変換し、NADPH を産成する反応を媒介する酵素である。Isoform が存在し IDH1 は主に細胞質に IDH2 と IDH3 は主にミトコンドリアに存在する。TCA サイクルや脂質代謝等の反応に携わる。この IDH1 や IDH2 の変異型はエピジェニック調節因子である TET2 や KDM を競合的に阻害し造血細胞の成熟分化を阻害する。IDH 阻害薬を用いると細胞分化が回復し、結果的に AML 細胞はアポトーシスとなる。IDH2 阻害剤である Enasidenib と IDH1 阻害剤である Ivosidenib がある。

Enasidenib は IDH2 変異陽性再発難治 AML を対象とした第 I/II 相試験が行われ単剤で奏効率 40.3%、完全寛解率は 19.3% であった⁶。完全寛解を達成した症例では生存期間中央値は 19.7 カ月と予想以上に延長を認めた。妊孕性も良好で安全性に大きな問題は認められていない。但し IDH 関連分化症候群が多く認められている。Enasidenib は FDA で IDH2 変異陽性再発難治 AML を対象に対して承認されている。

Ivosidenib は IDH1 変異体の特異的な阻害剤で IDH1 変異陽性再発難治 AML を対象とした第 I 相試験が行われ単剤で奏効率 41.6%、完全寛解率は 21.6% であった⁷。Grade 3 以上の副作用としては QT 延長 (7.8%)、貧血、血小板減少の他 IDH 関連分化症候群が 3.9% 認められている。FDA は IDH1 変異陽性再発難治 AML を対象に Ivosidenib を承認している。

おわりに

分子標的薬の進歩は目覚ましいものがある⁸。今後、患者の層別化、個別化がさらに進み、オーダーメイド医療の時代に突入している。

Conflict of Interest : 利益相反公表基準に該当なし

文 献

1. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD: Acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2015; 373: 1136-1152.
2. Davis JR, Benjamin DJ, Jonas BA: New and emerging therapies for acute myeloid leukemia. J Investing Med 2018; 66: 1088-1095.

3. Gilliland DG, Griffin JD: The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 2002; 100: 1532-1542.
4. Larrosa-Garcia M, Baer MR: FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: Current status and future directions. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 991-1001.
5. Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al: Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: multicenter, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncology* 2017; 18: 1061-1075.
6. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al: Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 2059-2074.
7. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al: Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018; 378: 2386-2398.
8. 梅澤佳央, 川又紀彦: ゲノム異常に基づいた AML 新規治療. *臨床血液* 2019; 60: 594-599.

(受付: 2019年10月7日)

(受理: 2020年1月23日)