

特集：分子標的治療の進歩と現状 Part 2

血液のがんにおける分子標的治療

Molecular Targeted Therapy
Recent Progress and Present Status for Hematological Malignancies張 高明
Takaaki CHOU

要 旨

血液がんに対する分子標的治療戦略は、全ての癌に対する分子標的治療開発の先駆けとして発展してきた分野であり、白血病、リンパ腫、骨髄腫、骨髄異形成症候群など、血液がんの種類は多く、新規治療薬としての分子標的薬の開発はもっとも進んでいる。また、その治療効果については、完全奏効率が50%を超えるような極めて高い抗腫瘍効果がもたらされる疾患も出てきている。その結果、分子標的治療のみで治癒に至る可能性が期待される、あるいは長期にわたる疾患コントロールが可能なレベルに達している。血液がんの領域で得られた知見や新たな治療戦略は他の領域にも還元されるべきであり、従来の臓器別治療戦略といった、旧態然とした考えから一刻も早く脱却してmode of action oriented approachという理念からの治療戦略を立てるべき時代になってきている。

はじめに

「分子標的治療」とは一言で表現すると異常な細胞の異常さを標的とした狙い打ち治療であり、「はじめに標的ありき」で開発された薬剤を用いた治療法である。当初、悪性腫瘍疾患を対象として開発された分子標的治療薬は、現在は慢性関節リウマチなどの自己免疫性疾患等に対しても積極的に開発・臨床応用されている。

I 標的となる分子とは？

正常細胞が癌化あるいは機能異常を来す場合には必ず何らかの遺伝子異常が関与していることが知られている。この遺伝子異常の結果として腫瘍細胞特有の蛋白異常、特に腫瘍細胞膜における異常蛋白の過剰発現や細胞内シグナル伝達異常・酵素異常が引き起こされるが、この異常に直接結合することによって腫瘍細胞の増殖機能を抑制し、細胞死に導くのが分子標的薬である。

II 分子標的薬の種類

現在、分子標的薬はモノクローナル抗体と小分

子化合物の大きく2つに分類される(表1)。モノクローナル抗体はhybridoma technologyによって産生され、細胞表面に表出している特異抗原や受容体、さらには血漿中の成長因子(VEGF, IL-6など)に特異的結合してその機能を抑制する。一般名は○○mabと表現される。小分子化合物は化学合成によって産生され、受容体あるいは細胞内シグナル伝達酵素(tyrosine kinase:TKなど)に特異的に結合してその機能を抑制し、細胞死に追いやる。一般名は○○nibあるいは○○mibと表現される。この他の分子標

表1 分子標的薬の種類と命名法

1. 小分子化合物(化学合成)	
Tyrosine kinase阻害剤	(●●tinib)#
Angiogenesis阻害剤	(●●anib)
Fernasyl transferase阻害剤	(●●farnib)
Proteasome 阻害剤	(●●zomib)
2. モノクローナル抗体	
	(●●mab)

#同一のstemを含む命名
(WHO, international nonproprietary names, INN)

新潟県立がんセンター新潟病院 内科

Key words : 分子標的療法 (molecular targeted therapy), 血液がん (hematological malignancies), モノクローナル抗体 (monoclonal antibody), 小分子化合物 (small molecules)

的治療薬として有名なものは、急性前骨髄球性白血病 (APL) を分化誘導するATRA (all-trans retinoic acid) や白血病細胞のapoptosisを誘導する亜ヒ酸 (AsO₃) などがある。

Ⅲ 対象疾患と期待される治療効果

分子標的薬による治療は、その開発において標的となる受容体・抗原・因子・細胞内酵素に的を絞るため、理論的には肺がん、乳がん、血液がん別というよりは、治療対象となるがん細胞が有する異常別ということになる。すなわち、従来の抗がん剤では臓器別的効用として認識されてきたが、分子標的薬の場合、由来臓器が全く異なったがん腫に有効である場合がある。典型的な例として、TK阻害薬であるimatinibは慢性骨髄性白血病の特効薬であると同時に、消化管間葉性腫瘍 (GIST) にも極めて有効である。また、sorafenibは腫瘍細胞の増殖に働くMAPキナーゼ経路を直接阻害する点に加え、血管新生に働く血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 受容体、血小板由来増殖因子 (PDGF) 受容体活性を併せて阻害することにより肝臓がんおよび腎臓がんにも有効であり、保険適応がある。このように、従来の抗がん剤治療の概念では、捉えられない新しい治療適応の開発という期待も大きい。

Ⅳ 分子標的薬の副作用

理論的には分子標的薬は腫瘍細胞のみに作用するため、正常細胞への影響が少なく従来の抗癌剤に比較すると副作用が少ないと考えられる。共通して見られる副作用としてはアレルギー反応、皮膚発疹、肝機能障害などであるが、低頻度ながら重篤なアナフィラキシーショックの発症も報告されている。

いずれにしても、全ての分子標的薬剤は実際の臨床での使用経験が未だに短期間であり、gefitinibの例 (致命的な間質性肺炎) でも見られたように、従来の薬剤とは異なった重篤な副作用が発現する危険性を常に秘めていると推測される。つまり、分子標的薬剤のような新規薬剤は化学療法およびその副作用に迅速に対処可能であり、かつ臨床腫瘍学に精通した医師がしかるべき医療施設で使用するが求められる。

Ⅴ 血液のがんに対する分子標的薬の現状

造血器悪性腫瘍は分子標的薬開発の格好のモデルであり、その開発の歴史は分子標的薬開発の歴史そのものと言って過言ではない。造血器悪性腫瘍の場合、固形癌に比較すると初発時には腫瘍細胞がより均一であり、“金太郎あめ”のように同じ細胞集団である可能性が高い。また白血病に代表されるように血液内を循環しているため、投与された薬剤への

暴露が均一である。選択された標的分子が細胞増殖機構に重要で致命的シグナルとなるのであれば、このような条件のもとでは分子標的療法は極めて有効であり、分子標的療法のみでの治療も夢ではない。表2に代表的血液がんおよび分子標的治療薬をまとめたが、以下に各疾患別の代表的な分子標的薬を紹介する。

表2 血液のがんに対する分子標的療法

1. 白血病	
1. 急性前骨髄性白血病 (APL)	ATRA, As2O ₃
2. 慢性骨髄性白血病 (CML)	TK inhibitors
3. 急性リンパ性白血病 (ALL)	TK inhibitors (Ph1+ ALL)
3. 非ホジキンリンパ腫 (NHL)	Monoclonal antibodies
4. 多発性骨髄腫 (MM)	Proteasome inhibitors, iMIDs
4. 骨髄異形成症候群 (MDS)	AZA, iMIDs

1. 急性骨髄性白血病 (AML)

AMLに対する分子標的療法の代表は前述し、APLに対するATRA療法、亜ヒ酸療法である。ATRAはAPLの原因である、15番と17番の染色体の一部ずつが転座するt (15;17) によって形成されるPML/PARαキメラ遺伝子に作用してAPL細胞を分化・成熟させ消滅させる世界初の分子標的療法薬である。その開発の経緯は極めて興味深い。1988年に上海医科大学Dr.Wangらが23例のAPL症例にATRAを投与し96%のCRを得るという画期的な成績を報告した¹⁾。それでは何故、ATRAが投与されたのか? その答えは、単純に“安価であったから”である。当時 (も今もさほど変わりはないが) の中国では、白血病だからといって即入院治療などという余裕などなく、ほとんどの症例が外来で何らかの内服薬を処方され、外来経過観察するのが常道であった。そして従来の治療ではほとんどの症例が二度と外来に姿を見せることはない、すなわち自宅で原病の悪化で永眠、というパターンであったのが、ATRAを処方された23症例のうち22例が元気にWang先生の外来に戻ってきたというわけである。この成績は当初、欧米からは全く相手にされなかったが、その後の基礎研究の結果、ATRAにより白血病細胞は分葉核好中球に分化成熟しapoptosisに陥ることが判明し、世界初の分化誘導療法ということがわかってきた。さらに、分子遺伝子学的研究により、APLでは17番染色体上のRARα遺伝子と15番染色体上のPML遺伝子がPML/RARα融合遺伝子を形成することがt (15;17) の原因遺伝子であり、このPML/RARα融合遺伝子が白血病細胞の転写活性を抑制するため、前骨髄球の段階で分化が止まって白血病となることが判明した。そして、ATRAはPML/RARα融合遺伝子に選択的に

働き、転写抑制を解除することが作用機序であると結論づけられた。まさに、“瓢箪から駒”現象であり、臨床で起きた偶然が生んだ画期的な発見であるが、医学の歴史には偶然の産物が時には本質を突くことがあることがしばしば報告されているので、実地臨床での経験や発見を大切にする診療・研究の姿勢はいかに研究が進んだ今日でも変わらず重要であることを思い知らされる。APLに話を戻すと、ATRA内服によってAPL症例ではDICにより出血死する症例が激減し寛解率・生存率も飛躍的に向上した。亜ヒ酸も同様の作用機序であるが、現在、ATRA+亜ヒ酸療法で90%以上のAPL症例で完全寛解が得られ、治癒も達成される。

2. 慢性骨髄性白血病 (CML)

CMLはフィラデルフィア染色体と呼ばれる特徴的染色体異常を有し、慢性的骨髄系細胞の異常増殖を主体とする骨髄増殖性疾患の代表である。CMLの原因であるフィラデルフィア染色体は、t (9;22)

によって形成されるBCR/ABLキメラ遺伝子が本態であるが、この異常に選択的かつ直接作用するTK阻害薬であるimatinibは画期的な分子標的薬であり、30%以上のCML症例で長期完全分子学的寛解(CMR)が得られる²⁾。imatinibの登場により、従来のCMLに対する、唯一の治癒を目指した治療としての同種造血幹細胞移植の適応症例が激減している。表3-5に、当科でのCMLに対するimatinibの使用経験をまとめた。96.8%の症例で血液学的完全寛解(CHR)が達成され、51.6%で細胞学的完全寛解(CCyR)、さらに48.4%で分子学的完全寛解(CMR)が達成されている。Imatinibの治療効果は絶大であり、当科ではここ数年、CMLに対する同種造血幹細胞移植は実施していない。しかしながら、夢の新薬治療にも必ず限界があることが明らかになってきている。まずimatinibは何時まで飲み続ける必要があるのだろうか？この疑問に対する一つの答えは、現時点では、“一生継続が無難”である。たと

表3 imatinibによるCMLの治療：患者背景

症例数	31
男/女	19/12
年齢	58(27-83)
臨床病期：慢性期	31(100%)
前治療	なし 25 ハイドレア + インタフェロン 5 同種骨髄移植(生着不全) 1
Imatinib治療期間	57ヶ月(0.5-96)

新潟県立がんセンター 血液腫瘍内科 (2001.12.-2009.11.)

表4 Imatinibの治療効果 (1)

症例数	31
CHR(血液学的完全寛解)	30 (96.8%)
CHR消失	6
増量で再度CHR	4
Nilotinibに変更	1
急性転化を来たして死亡	1

表5 Imatinibの治療効果 (2)

症例数	31
CCyR(細胞学的完全寛解)	16 (51.6%)
PCyR(細胞学的部分寛解)	7(22.6%)
Minor CyR(細胞学的小寛解)	3 (9.7%)
評価不能	4(12.9%)
CMR(遺伝子学的完全寛解)	15(48.4%)
MMR(遺伝子学的大部分寛解)	5(16.1%)
<MMR(MMR未満)	7(22.6%)
評価不能	4(12.9%)

えCMRが達成された症例でも、imatinibの内服を中止すると、半数以上の症例で再発することが報告されている³⁾。すなわち、遺伝子レベルで腫瘍細胞が検出されない状況に至ってもなお、体内には残存病変が存在するということであり、現時点では患者さんのQOL（肉体的、精神的、さらに経済的）の低下を来さない程度にimatinibを継続するというのが標準治療となる。さらに、imatinib抵抗性、不応性のCMLも数多く報告されるようになり、第二世代のTK阻害薬（nilotinib, dasatinib）が登場し、CMLに対する新たな分子標的治療薬として期待されている。これらの第二世代TK阻害薬はimatinibとのランダム化比較試験でより早期に良好な効果をもたらすことが報告されており、今年から、初発CMLの初回治療として保険適応となっている^{4,5)}。

3. 非ホジキンリンパ腫（NHL）

NHLは極めて多彩な病理組織形態を呈する疾患であり、組織型別に様々な治療戦略が提唱されている。NHLの中ではBリンパ球由来のび慢性、大細胞性、B細胞型（DLBCL）がNHLの40%と最も頻度が高く、次いで濾胞性、B細胞型が多い。両タイプともB細胞性であり腫瘍細胞表面にCD20抗原を表出しており、このCD20を標的とするrituximabが臨床応用されている。Rituximabは臨床現場に登場以来、10年が経過するが、化学療法との併用によってB細胞性非ホジキンリンパ腫の生存率は30%以上改善されている⁶⁾。また、濾胞性リンパ腫の治療としてrituximab単剤による維持療法の有効性も立証されてきており、B細胞性リンパ腫における意義が拡大している。

第二世代のモノクローナル抗体として、抗CD20モノクローナル抗体に同位元素を結合させた新規の薬剤（90Y ibritumomab, 131I tositumomab）も登場し

ており、その効果が期待されている^{7,8)}。B細胞性に次いで頻度の高いT細胞性リンパ腫に対するモノクローナル抗体は長らく開発が遅れていたが、最近、成人T細胞性リンパ腫に有効である抗CCR4モノクローナル抗体が登場し、有効な治療方法の開発が切望されていたT細胞性リンパ腫の領域でも新たな治療戦略の展開が期待されている⁹⁾。

4. 多発性骨髄腫（MM）

MMは免疫グロブリンを産生する形質細胞が悪性化し、全身の骨髄内で増殖する疾患であり、溶骨性病変、腎不全など多彩な病態を呈する。Key drugである、メルファラン+ブレドニン（MP）療法が登場して50年であるが、今世紀に入ってサリドマイドを元とした分子標的薬が続々と登場している。サリドマイドは強力な血管新生抑制作用を有しており、骨髄内新生血管が発達するとされる骨髄腫に有効であることが報告されている¹⁰⁾。サリドマイドの誘導体であるレナリドマイドは免疫調整作用が強く（IMiDsと称される）、2010年4月に保険適応となり、再発・難治性骨髄腫に対して広く使用されている¹¹⁾。MMのもう一つの分子標的薬としてプロテアソーム阻害薬であるbortezomibが4年前より臨床応用されている。Bortezomibは従来の化学療法に抵抗性、難治性となったMMに極めて有効な薬剤であり、より深い治療効果により生存期間の延長をもたらすことが報告されている¹²⁾。2011年9月からは再発・難治性のみならず、未治療MMに対する第一選択薬としても保険適応を取得している。Bortezomib, IMiDsともに単独使用、副腎皮質ステロイドとの併用、さらには従来の化学療法薬との併用、分子標的薬同士の併用など様々な治療戦略が検討されており、今後さらなる治療成績の向上が期待される。当科でのBortezomib治療は過去4年間で90例を超えて

表6 BD療法：患者背景

症例数	90
男/女	44/46
年齢中央値	65(42-89)
PS(0/1/2/3/4)	19/39/18/12/2
M蛋白のタイプ IgG/A/D/B-J/NS Plasmacytoma	54/22/1/10/2 1
初発時D-S (I / II / III)	7/32/51
初発時ISS (1/2/3)	28/46/16
前治療	
通常化学療法 (+Thal)	20 (6)
大量化学療法 (+Thal)	17 (8)
DEXA+Thal	6
DEXA単独	46
Lenalidomide	3

表7 BD療法の治療効果*

症例数	90
コース数	6 (1-52)
CR	10 (11.1%)
VGPR	21 (23.3%)
PR	39 (43.3%)
SD	16 (17.8%)
PD	4 (4.4%)

* International Myeloma Working Group (IMWG)の判定規準

いるが、その成績を表6,7に示す¹³⁾。従来の標準的治療後に再燃・再発、難治性となったMMに対してBortezomib+DEXA併用療法 (BD療法) を実施し、奏効率約80% (CR:11.1%, VGPR:23.3%を含む) という高い腫瘍縮小効果が得られた。奏効の程度が良好 (CR, VGPR) な症例では、良好な全生存率 (OS) が得られることが判明した (図1) 一方、CR/VGPRに導入された症例においても無増悪生存率 (PFS) は依然として不良であり (図2)、多くの症例に治癒をもたらすためには、新規薬剤の発症早期からの積極的導入、新規薬剤と従来の化学療法との併用¹⁴⁾、さらには新規薬剤同士の併用¹⁵⁾、作用機序の異なった新規薬剤の開発など、検討すべき課題は山積みである。

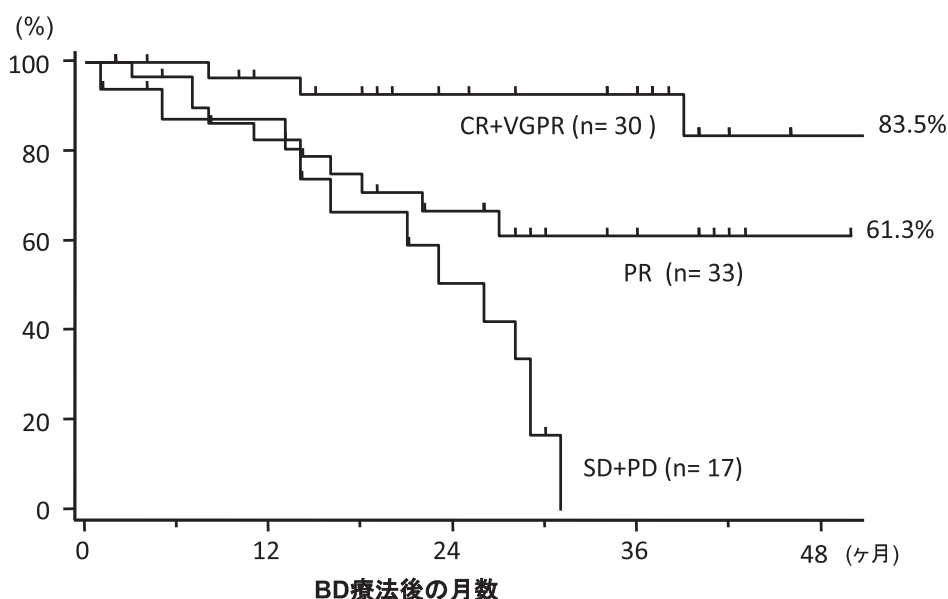


図1 BD療法後の全生存割合 (OS)

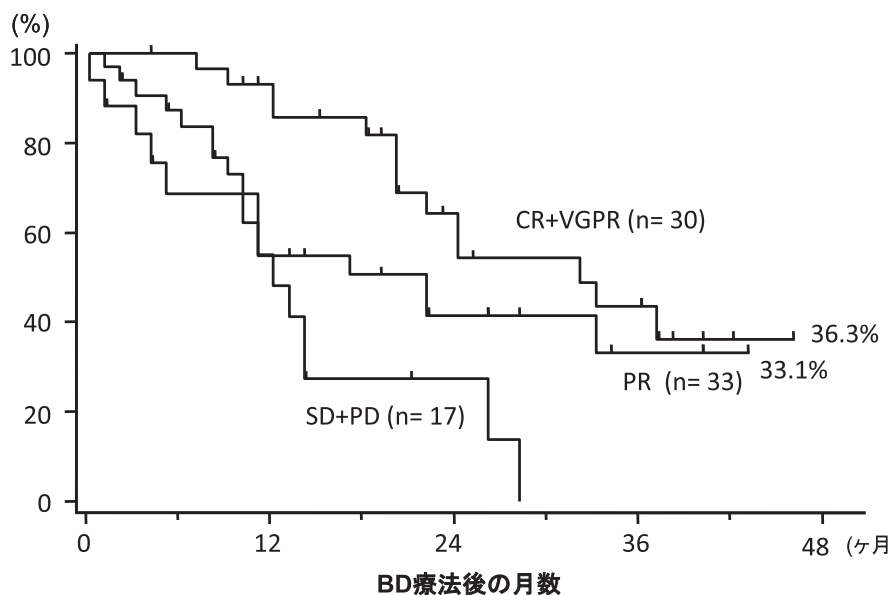


図2 BD療法後の無増悪生存割合 (PFS)

まとめと今後の展望

分子標的薬について、基礎的知識および血液のがんに対する開発状況および臨床での使用の現状について概説した。がん化学療法は、がん治療戦略の中でも重要な役割を担う一分野である。そこに、細胞生物学的アプローチを盛り込んだ分子標的療法が加わったことは今世紀に入ってからのがん治療戦略の大きな進歩の一つと評価される。各薬剤会社も、新規に開発される薬剤はほとんどといっていいほど分子標的薬となっているのが実情であり、細胞生物学的研究が進めば進むほど新規薬剤登場の可能性が高まり、巨大な医療マーケットを形成して行くことは間違いない。かかる医療経済の諸問題はともかく、よりがん細胞選択的で卓越した治療効果があり、かつ正常細胞への影響が少なく有害事象が少ない薬剤の登場は難病に苦しむ患者さんにとっては待ち望んだ状況である。一刻でも早く、あらゆるがん患者さんにとってこのような時代が来ること、そして当院が総力を挙げてあらゆる癌腫に対して有効な治療を実施できる時代が到来することを切に希望する。

文 献

- 1) Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al.: Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 72:567-572, 1988.
- 2) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al.: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 344:1031-1037, 2001.
- 3) Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al.: Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 11:1029-1035, 2010.
- 4) Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al.: N Engl J Med* 362:2251-2259, 2010.
- 5) Kantarjan H, Shah NP, Hochhaus A, et al.: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 362:2260-2270, 2010.
- 6) Fu K, Weisenburger D, Choi WWL, et al.: Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-Cell-like and non-germinal center B-Cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 26:4587-4594, 2008.
- 7) Sharkey RM Press OW, Goldenberg DM.: A re-examination of radioimmunotherapy in the treatment of non-Hodgkin lymphoma: prospects for dual-targeted antibody/ radioantibody therapy. *Blood* 113:3891-3895, 2009.
- 8) Goldsmith SJ. Radioimmunotherapy of lymphoma: Bexxar and Zevalin. *Semin Nucl Med.* 40:122-135, 2010.
- 9) Ishida T, Ueda R.: Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol* 94:443-452, 2011.
- 10) Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 26:2171-2177, 2008.
- 11) Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al.: Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 23:2147-2152, 2009.
- 12) Richardson PG, sonneveld P, Schuster M, et al.: Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 110:3557-3560, 2007.
- 13) Igarashi N, Chou T, Hirose T, et al.: Bortezomib and dexamethasone for Japanese patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a single center experience. *Int J Hematol* 92:518-523, 2010.
- 14) San Miguel JF, Schlaq R, Khuageva NK, et al.: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359:906-917, 2008.
- 15) Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al: Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 116:579-586, 2010.