Theme●新世代の分子標的治療

新世代の分子標的治療 悪性リンパ腫

New molecular targeted therapy in malignant lymphoma

加藤 光次
Koji Kato
九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科講師

KEY WORDS
◆悪性リンパ腫 malignant lymphoma
◆抗CD20抗体 anti-CD20 antibody
◆細胞起源 cell-of-origin
◆キメラ抗原受容体発現T細胞 chimeric antigen receptor-T-cell
◆抗PD-1抗体 anti-PD-1 antibody

SUMMARY 悪性リンパ腫は，2016年に改訂された新しい世界保健機関（WHO）分類において，亜型まで含めると約100種類近くに分類される。一方，多彩な病型にもかかわらず，初回治療は画一的なCHOP療法もしくはそれに類似する治療が依然行われている。近年，悪性リンパ腫各々の病型の背景にある遺伝子異常や細胞内シグナル伝達経路が明らかになり，それらを標的とする分子標的薬の導入も始まっている。まさに，悪性リンパ腫治療は“beyond CHOP”という新時代を迎えている。

In the 2016 WHO classification of malignant lymphoma（ML），there are approximately 100 types including corresponding subtypes. Despite the heterogeneity of ML, CHOP or CHOP-like regimens have uniformly been used as first-line treatment for most untreated patients. However, based on the recent accumulation of knowledge on molecular genetics and signal transduction pathways, numerous molecular targeted drugs against ML have been introduced clinically. Treatment for ML is moving into a new era, one that is “beyond CHOP.”

はじめに

いち早く分子標的薬として臨床導入された抗CD20抗体リツキシマブ（RTX）は，B細胞性非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma；NHL）治療において，現在もなお，中心的役割を果たしている。一方，悪性リンパ腫の病型および臨床病態は多岐にわたるにもかかわらず，たとえばB細胞性NHLの多くの病型に対する初回治療では，R-CHOP（RTX＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン）療法が画一的に行われているのが現状である[1)2)]。また，稀な病型の末梢性T細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma；PTCL）では，分子標的薬の臨床導入が遅れ，依然CHOP療法中心の治療であり，成績改善が得られていない[3)]。

しかし，近年の次世代シーケンサーをはじめとする研究の進展で，多彩な悪性リンパ腫の背景にある遺伝子異常や細胞内シグナル伝達経路が明らかにされ，それらを標的とする分子標的薬の導入がここ数年で急激に加速している。まさに，悪性リンパ腫治療は“beyond CHOP”という新時代を迎えている。本稿では，新時代の悪性リンパ腫治療を担うことが期待されている分子標的薬（**表1**）について概説し，今後の治療戦略に関しても言及したい。

細胞内シグナル伝達経路を標的とする新たな治療開発

1．B細胞受容体シグナル伝達経路

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma；DLBCL）は，NHLの約30％近くを占める代表的な病型である。その予後や発生部位はさまざまであるにもかかわらず，過去約25年，R-CHOP療法が標準治療として画一的に選択されてきた[2)]。

この多様性を細胞起源（cell-of-origin；COO）に基づいて分類し，治療層別化を図っていく臨床開発が試みられている。Complementary DNA（cDNA）マイクロアレイの遺伝子発現プロファイリング（gene expression profiling；GEP）から，DLBCLを胚中心B細胞（germinal center B-cell；GCB）タイプと活性型B細胞（activated B-cell；ABC）タイプの2つに区分することが可能で，ABCタイプは予後不良とされた[4)]。さらに臨床的な簡便さを考慮し，免疫組織化学染色を用いたCOO分類も検討されており，CD10，BCL6，MUM1染色を用いてGCBタイプとnon-GCBタイプに分類される（Hansアルゴリズム）[5)]。このアルゴリズムによる分類では，GEPによるGCB／ABCタイプとほぼ対応しているが，定量性に乏しいことなどから

SAMPLE

Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.