

Theme ● 遺伝子解析に基づく新しい分子標的治療

遺伝子解析に基づくがん治療 骨髄増殖性腫瘍(MPN/CML)

Cancer treatments based on genetic analyses : myeloproliferative neoplasm(MPN/CML)

久富木 庸子¹ / 下田 和哉^{2,3}

Yoko Kubuki Kazuya Shimoda

宮崎大学医学部附属病院輸血・細胞治療部講師 兼 副部長¹ / 部長²
宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野教授³

KEY WORDS

◆BCR-ABL
BCR-ABL

◆JAK2
JAK2

◆CSF3R
CSF3R

◆イマチニブ
imatinib

◆ルキシソリチニブ
ruxolitinib

SUMMARY

骨髄増殖性腫瘍(MPN)は、遺伝子融合や変異によりチロシンキナーゼが恒常的に活性化し、無秩序な血球増殖をきたす造血器腫瘍である。BCR-ABLにより発症する慢性骨髄性白血病慢性期(CML-CP)の第1選択薬はイマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブのいずれかである。ELN 2013による治療効果判定基準に基づき、各チェックポイントにおいて適切な効果が得られている場合はその治療を継続、治療効果が不十分な場合は、BCR-ABLに新たに生じた変異を参考にボスチ

ニブを含むほかの薬剤へ変更する。T315I変異には現在日本で使用可能な薬剤は無効であり、同種造血幹細胞移植を考慮する。原発性骨髄線維症(PMF)、あるいは真性多血症(PV)、本態性血小板血症(ET)を基礎疾患とする2次性骨髄線維症(MF)にはJAK2変異が高率にみられる。JAK2変異により血液細胞の自律性増殖が生じるが、JAK阻害薬であるルキシソリチニブはJAK2変異を認めないMFにも脾腫の縮小、MFに伴う症状軽減効果を有する。

Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are clonal hematopoietic stem cell disorders. The generation of transfusion genes or gain-of-function gene mutations, which cause the constitutive activation of tyrosine kinases, results in the onset of MPN. Either imatinib, nilotinib, or dasatinib is chosen as the first-line drug for chronic phase CML caused by BCR-ABL. After starting therapy, the effect is evaluated at defined time points according to the ELN 2013 criteria. When optimal effects are achieved, the same drug is continued. If optimal effects are not observed, other drugs such as bosutinib should be chosen after considering the mutational profile of BCR-ABL. In cases where T315I mutations are present, allogeneic stem cell transplantation should be considered since the 4 aforementioned drugs have no effect on CML cells harboring this mutation. A gain-of-function mutation in JAK2 is frequently observed in primary or post-polycythemia vera and essential thrombocythemia myelofibrosis (MF). Although JAK2 mutations cause autonomous cell growth, the effects of first-in-class JAK inhibitor ruxolitinib, such as the relief of symptoms and a reduction in splenomegaly, are similar regardless of JAK2 mutation status in MF patients.

骨髄増殖性腫瘍(myeloproliferative neoplasm : MPN)は、好中球、赤血球、血小板、肥満細胞などの骨髄系細胞のうち1系統以上の細胞が、末梢血あるいは骨髄においてクローナルに増殖する造血器腫瘍である。2008年の世界保健機関(WHO)分類では、慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia ; CML)、真性多血症(polycythemia vera ; PV)、本態性血小板血症(essential thrombocythemia ; ET)、原発性骨髄線維症(primary myelofibrosis ; PMF)、慢性好中球性白血病(chronic neutro-

philic leukemia ; CNL)、ほかの疾患に分類されない慢性好酸球性白血病(chronic eosinophilic leukemia ; CEL)、肥満細胞症(mastocytosis)がMPNに分類されている¹⁾。臨床所見の類似性から同一カテゴリーにまとめられた疾患概念であるが、その後多くの原因遺伝子が同定され、現在では「遺伝子融合や変異によりチロシンキナーゼが恒常的に活性化し、無秩序な血球増殖をきたす疾患群」と考えられている。このうち、本稿ではCML, PMF, およびCNLを取り上げる。

CML

CMLは、造血幹細胞レベルの細胞にt(9 ; 22)(q34 ; q11.2)が生じ、22番染色体上のBCRと9番染色体上のABLが融合して発症する。新たに形成されるBCR-ABLによりABLチロシンキナーゼの恒常的活性化が生じ、無秩序な造血細胞の増殖をきたす。t(9 ; 22)の結果短くなった22番染色体をフィラデルフィア(Ph)染色体と呼ぶが、これはCMLの約95%に認められる。複雑な染色体異常を有する場合はPh染色体がみられ