

Theme ● 新しいチロシンキナーゼ阻害薬

各臓器がんに対する新しいチロシンキナーゼ阻害薬 造血器腫瘍(CML, CLL, その他)

New tyrosine kinase inhibitor against hematopoietic tumor (CML, CLL, etc.)

谷口 康博¹ / 松村 到²

Yasuhiro Taniguchi / Itaru Matsumura

近畿大学医学部血液・膠原病内科助教¹ / 主任教授²

KEY WORDS

◆チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)
tyrosine kinase inhibitor (TKI)

◆ドライバー遺伝子変異
driver mutation

◆BCR-ABL
BCR-ABL

◆ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)
Bruton's tyrosine kinase (BTK)

◆JAK2
JAK2

◆FLT3
FLT3

SUMMARY

さまざまながん種で driver oncogene が発見され、その変異である driver mutation が治療標的として重要視されている。Driver mutation に伴うチロシンキナーゼの恒常的活性化に対する阻害薬(TKI)は各臓器がんが臨床応用され、造血器腫瘍においても開発が進んでいる。

慢性骨髄性白血病(CML)に対し用いられるイマチニブ(IM)は最も早く臨床応用されたTKIである。そのほか、B細胞性リンパ腫におけるブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)におけるJAK2、急性骨髄性白血病

(AML)におけるFMS様チロシンキナーゼ-3(FLT3)など、さまざまなチロシンキナーゼを治療標的に多くの薬剤が開発され、すでに一部の薬剤は臨床応用されている。チロシンキナーゼによる治療は作用機序がこれまでの抗がん剤と異なることから、劇的な治療効果が得られる可能性や、副作用が軽減できる可能性があり、今後重要な治療選択肢となっていくことが期待される。

現在開発中のものも含めた造血器腫瘍におけるTKIについて概説する。

For various cancers, numerous driver oncogenes have been discovered. Driver oncogene mutations and driver mutations are important targets for treatment. Inhibitors (TKI) against the constitutive activation of tyrosine kinases derived from driver mutations are in use for the treatment of various cancers, including hematologic malignancies.

Imatinib (IM), used to treat CML, was the first TKI drug. Similarly, TKIs against Bruton's tyrosine kinase (BTK) in B-cell lymphoma, Janus kinase 2 (JAK2) in myeloproliferative neoplasms, and FLT3 in acute myeloid leukemia and several other tyrosine kinase have been developed. The expectation is that treatments with TKIs will become an important option, because of the potential for dramatic effects or the potential reduction in adverse effects.

In this review, treatment with TKIs for hematologic malignancies, including those under development, are described.

はじめに

がんの発症様式として、大腸がんにおけるAPC変異、KRAS変異、p53変異など、遺伝子異常が蓄積することによってがん化する多段階発がんが知られている。多段階発がんでは多くの遺伝子異常ががん化に関与しているが、1個または数個の遺伝子異常でがんを発生させうる driver oncogene も存在する。これらの遺伝子に変異が起きた細胞は、周囲の細胞に対して増殖優位性を獲得しがん化

する。ただし、driver mutation はがんの悪性化、進展・浸潤において必ずしも必要ではないとされている。

造血器腫瘍においても腫瘍化に関わる driver mutation が多数報告されている。特にチロシンキナーゼの異常活性化を引き起こす変異は driver mutation として重要であり、これらを治療標的とする治療薬が臨床応用されている。慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia; CML)におけるBCR-ABLは代表的な driver mutation であり、最も早く臨床応用さ

れ、画期的な治療成績をもたらしたチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)イマチニブ(IM)の治療標的である。それ以外にも急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia; AML)の約30%でFMS様チロシンキナーゼ-3(FMS-like tyrosine kinase 3; FLT3)変異、また肥満細胞腫におけるc-KIT変異、未分化大細胞リンパ腫におけるALK融合遺伝子、骨髄増殖性腫瘍(myeloproliferative neoplasm; MPN)におけるJAK2変異など、さまざまな造血器腫瘍でチロシンキナーゼ遺伝子