

チロシンキナーゼ阻害の耐性克服



中川 和彦[司会]

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門教授
Kazuhiko Nakagawa

南 陽介

神戸大学医学部附属病院輸血・細胞治療部講師
Yosuke Minami

岡本 勇

九州大学病院呼吸器科診療准教授
Isamu Okamoto

片山 量平

公益財団法人がん研究会がん化学療法センター
基礎研究部主任研究員
Ryohei Katayama

(発言順)

チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が登場し、さまざまながん種において治療成績の向上が認められるようになった。なかでも血液がんにおいては、BCR-ABL阻害薬であるイマチニブの導入により飛躍的な生存期間の延長が示されている。肺がんにおいては上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性例に対するEGFR阻害薬、ALK融合遺伝子陽性例に対するALK阻害薬で高い効果が得られ、かつ治療前に遺伝子検査を行うといった治療方針の変化をもたらした。

しかしながら、いずれのTKIでも耐性が起こることが知られている。耐性メカニズムの1つとして、標的となる遺伝子に変異が起こり薬剤の結合力が下がることが挙げられる。その代表的な例が、血液がんにおけるBCR-ABLの点突然変異であるT315I変異、肺がんにおけるEGFRの点突然変異であるT790M変異である。また、標的ではない部分のバイパス経路を使って耐性が起こることもある。

肺がんにおけるEGFR阻害薬に対するT790M変異のように、1つの変異に集約した耐性であれば、その変異を有する症例に効果を示す薬剤の開発によって耐性克服が可能である。一方、多数の遺伝子異常あるいはほかのメカニズムによる耐性の場合、併用療法を含めマルチモダリティの戦略が必要となる。それを実現するには、オールジャパンで検体を集積して研究を進める体制が求められる。また、新薬の開発には製薬企業、医師、基礎研究者が連携することが重要である。

はじめに

中川 本日は「チロシンキナーゼ阻害の耐性克服」をテーマにお話を伺いたいと思います。チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が登場して15年が経ち、現在、臨床的にどのようなポテンシャルをもち、耐性の問題に対してどのような対応がなされているか、また実際にどのような成果が臨床に反映されているのかを、血液がん、肺がん、基礎研究のお立場から3人の先生にお話しいただきたいと思います。そして、今後さらに発展させていくには、メカニズムの解明をはじめ、トランスレーショナルリサーチや技術的な革新が必要かと思いますが、その点についてもご意見を伺いたいと思います。

血液がん領域におけるTKIの現状

中川 血液がん領域において、イマチニブの登場がTKIの有効性を示した最初の大きなイベントであったと思いますが、その後の開発状況などについて南先生からお話しいただきたいと思います。

南 2001年に第1世代と呼ばれるBCR-ABL阻害薬であるイマチニブが登場して、まさにがん分子標的治療の先駆けともいえるすばらしい成績が示されました。慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia; CML)に対し、8年全生存率(OS率)が85%で、CML関連で8年で亡くなる方がわずか7%という圧倒的な成績を残しています。