

Theme ● 造血器腫瘍の分子標的治療の最前線

骨髄異形成症候群

Myelodysplastic syndromes

市川 幹

Motoshi Ichikawa

獨協医科大学 内科学(血液・腫瘍)准教授

KEY WORDS

◆骨髄異形成症候群
myelodysplastic syndromes

◆レナリドミド
lenalidomide

◆メチル化阻害薬
hypomethylating agents

◆臨床試験
clinical trials

◆体細胞遺伝子変異
somatic mutations

SUMMARY

骨髄異形成症候群(MDS)は造血幹細胞の難治性の腫瘍性疾患であり、従来化学療法に抵抗し造血幹細胞移植以外の有効な治療がない予後不良の疾患であったが、約10年前よりレナリドミド・アザシチジンという2つの分子標的薬がMDSの治療に導入されるに至っている。一方、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析技術によってMDSの原因となる遺伝

子変異の大部分が明らかになり、MDSの病態に関与するパスウェイが解明されるとともに、新たな経路を標的とする治療薬候補が同定され、そのいくつかが治験段階にある。ここでは、MDSに対してリスク分類のもとに使用されている2つの分子標的薬とともに、現在開発中のいくつかの分子標的薬について紹介したい。

Myelodysplastic syndromes (MDS) are malignant disorder of the hematopoietic stem cells, which are usually refractory to chemotherapy and have poor clinical outcomes except for patients who are eligible for hematopoietic stem cell transplantation. In the past decade, two molecular targeting agents, lenalidomide and azacitidine, became available for clinical use in MDS. On the other hand, comprehensive gene analyses using next-generation sequencing technology have revealed most of the gene mutations responsible for development of MDS, and novel candidate therapeutic agents that target pathological pathways related to MDS have been identified and clinical trials are underway.

はじめに

骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome; MDS)は1982年に制定されたFrench-American-British (FAB)分類によってその名が与えられた疾患群で、造血幹細胞のクローン性の異常によって造血細胞の形態学的な異形成や骨髄における無効造血から血球減少症をきたし、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia; AML)へ移行することによって特徴づけられている¹⁾。MDSは単一の疾患ではなく背景に存在する遺伝子変異の多様性に基づいて多彩な経過・病態をとる疾患群であるが、全ゲノム解析技術に基づいて新たな特異的遺伝子変異が発見されるなど病態の理解の進歩が目覚ましい。MDSは腫瘍性疾患でありながら通

常の化学療法への反応が不良であり、これまで疾患の予後自体を改善しうる有効な治療が造血幹細胞移植しか存在しなかった。そのため高齢者に多い疾患であるMDSの予後は絶対的に不良であったが、ここにきてMDSに有効な分子標的療法が実用化され、国内においてもアザシチジンやレナリドミドなどがすでに使用できるようになっている。さらに病態の理解に基づいて複数の薬剤が現在開発中であり、臨床試験も進みつつある。一方、MDSの発症に関与する遺伝子の大部分が発見されたことから、今後は背景に存在する遺伝子異常に基づいた個別治療も選択可能になるであろう。ここでは、MDSにおいて現在臨床で用いられている分子標的療法の実際と、開発中の薬剤を含めた今後の展望について述べ

る。

MDSのリスク分類別治療戦略

前述のようにMDSは原因となる遺伝子変異の多様性に基づいてその自然経過や予後が異なる多種多様の疾患群であり、年余にわたって血球減少を伴いつつ緩慢な経過をとる比較的予後良好群から、短期間のうちに急速にAMLに移行、もしくは血球減少が進行することにより致命的な経過をとる予後不良群までその性質は多様であり、治療方針の決定には個別の患者がどのような経過をとるかその予後をあらかじめ予測し、そのリスク分類に基づいて治療法を選択することが必要である。MDSにおいて認められる造血細胞の異形成の種類、骨髄中の芽球比率および背景に存在する染色体異常の種類