

Theme ● 造血器腫瘍の分子標的治療の最前線

骨髄増殖性腫瘍

Myeloproliferative neoplasms

山口 博樹

Hiroki Yamaguchi

日本医科大学血液内科准教授

KEY WORDS

◆ フィラデルフィア陰性慢性骨髄増殖性腫瘍

philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasms

◆ 原発性骨髄線維症

primary myelofibrosis

◆ 真性赤血球増加症

polycythaemia vera

◆ 分子標的薬

molecular target medicine

◆ 本態性血小板血症

essential thrombocythaemia

SUMMARY

フィラデルフィア陰性慢性骨髄増殖性腫瘍(Ph-cMPN)は、真性赤血球増加症(PV)、本態性血小板血症(ET)、原発性骨髄線維症(PMF)などが含まれる。2005年に*JAK2* V617F変異が多くのcMPNに発見され、その後遺伝子変異解析技術の進歩によってその病態に関与をする多くの遺伝子変異が発見された。こうしたゲノム解析の結果は診断や予後因子として臨床応用をされるだけでなく新規の分子標的薬創薬に貢献を

している。実際に*JAK2*阻害薬であるルキシソチニブが開発され、PVやPMFの治療成績が向上しつつある。しかし残念なことに現在のcMPNの治療薬は、慢性骨髄性白血病に対してのチロシンキナーゼ阻害薬が示したような驚異的な予後の改善を示すまでには至っていない。このためcMPNのさらなる治療成績の向上を求めて新規薬剤が開発され続けている。本稿ではcMPNにおける新規分子標的薬の開発に関して概説をする。

Polycythaemia vera (PV), essential thrombocythaemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) represent typical Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasms (Ph-cMPN). In 2005, *JAK2* V617F was discovered in many patients with Ph-cMPN. After that, many chromosomal abnormalities and gene mutations involved in pathogenesis were discovered with recent progress of genome analysis technology. These discoveries not only have clinical application as diagnostic and prognostic factors, but also contribute to novel molecular targeted drug development. Ruxolitinib, which is a *JAK2* inhibitor, was developed, and treatment outcome of PV and PMF has improved. However, unfortunately the current therapeutic drugs for Ph-cMPN have not reached the prognostic improvement of tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. Therefore, a new drug continues to be developed for the improvement of outcome of Ph-cMPN. In this review, development of a novel molecular target medicine for Ph-cMPN will be outlined.

はじめに

フィラデルフィア陰性慢性骨髄増殖性腫瘍(philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasms; Ph-cMPN)は、真性赤血球増加症(polycythaemia vera; PV)、本態性血小板血症(essential thrombocythaemia; ET)、原発性骨髄線維症(primary myelofibrosis; PMF)、慢性好酸球性白血病(chronic eosinophilic leukemia; CEL)、慢性好中球性白血病(chronic neutrophilic leukemia; CNL)、および分類不能型骨髄増殖性腫瘍(myeloproliferative neoplasms, unclassifiable; MPN-U)などに分類さ

れる¹⁾。2005年にチロシンキナーゼ*JAK2*蛋白質(*JAK2*)の617番アミノ酸のバリンがフェニルアラニンに置換された点突然変異(*JAK2* V617F)がPVの約90%、ETやPMFの約60%に認められ、cMPNの分子生物学的病態が急速に解明されている²⁾。またPV症例の数%に*JAK2* exon12のdeletion変異が、ETやPMFの約15%に*CALR*遺伝子変異、約5%にトロンボポエチンレセプターをコードする*MPL*遺伝子のW515L/K変異が認められ、その病態への関与が明らかにされた²⁾。CELにおいても血小板由来成長因子受容体A遺伝子(*PDG-FRA*)、受容体B遺伝子(*PDGFRB*)、線維芽細胞成長因子受容体1遺伝子

(*FGFR1*)の再構成や、*PCMI-JAK2*融合遺伝子などがその原因遺伝子として同定された。またCNLにおいても好中球コロニー刺激因子(G-CSF)の受容体であるコロニー刺激因子3受容体遺伝子(*CSF3R*)の活性化遺伝子変異が同定されている²⁾。こうしたゲノム解析の進歩によってここ10年でPh-cMPNの病態が次々と明らかになってきた。これらの疾患は、表現型はそれぞれ異なるが、サイトカイン刺激による細胞内シグナル伝達の中心経路である*JAK/STAT*系の活性化という分子生物学的な病態は共通している。

こうしたゲノム解析の進歩はPh-cMPNの治療を大きく進歩させた。