

# IDH1/2阻害薬

Isocitrate dehydrogenase 1/2 inhibitors

高橋 康之<sup>1</sup> / 木崎 昌弘<sup>2</sup>

Yasuyuki Takahashi Masahiro Kizaki

埼玉医科大学総合医療センター血液内科助教<sup>1</sup> / 教授<sup>2</sup>

## SUMMARY

がん細胞の増殖・分化に関する分子機構の解明により、さまざまなドライバー遺伝子変異が同定されており、これらを標的としたさまざまな分子標的薬が開発され臨床応用されている。イソクエン酸脱水素酵素(IDH)の遺伝子変異は急性骨髄性白血病(AML)や神経膠腫をはじめとした、さまざまな悪性腫瘍で認められる遺伝子変異である。IDH変異により産生されるD-2-ヒドロキシグルタル酸(D2HG)は、5-メチルシトシン水酸化酵素やヒストン脱メチル化酵素な

どを拮抗阻害することで、DNAやヒストンのメチル化が阻害され、分化の抑制や自己複製能の亢進による腫瘍化に寄与している。IDH1阻害薬であるivosidenibと、IDH2阻害薬であるenasidenibがFDAで承認されており、現在はこれらとアザシチジンや化学療法との併用によるAMLの臨床試験が行われている。本稿では、主にAMLにおけるIDH1/2遺伝子変異の分子病態を概説しつつ、治療薬としてのIDH1/2阻害薬を紹介する。

Many driver gene mutations in cancer cells have been identified by the advances in understanding of the molecular pathogenesis of cancer cells. Further, molecularly targeted-drugs were developed and introduced to clinical settings. Mutations of the isocitrate dehydrogenase (IDH) gene are confirmed in various malignancies, including acute myeloid leukemia (AML) and glioma. D-2-hydroxyglutarate which is produced by IDH gene mutation inhibits methylation of DNA and histone by competitively inhibiting 5-methylcytosine hydroxylase and histone demethylase, resulting in contribution to the transformation into cancer cells through modulation of differentiation and self-renewal ability in cancer cells. Recently, the Food and Drug Administration (FDA) approved IDH1 inhibitor Ivosidenib and IDH2 inhibitor Enasidenib for various malignancies including AML. Moreover, clinical trials for AML have been underway in combination with an IDH inhibitor and azacitidin or chemotherapy. In the present review article, we will introduce the molecular significance of IDH1/2 mutations in cancer cells and therapeutic application of IDH1/2 inhibitors to AML.

## KEY WORDS

◆イソクエン酸脱水素酵素  
isocitrate  
dehydrogenase

◆D-2-ヒドロキシグルタル酸  
D-2-hydroxyglutarate

◆Ivosidenib  
ivosidenib

◆Enasidenib  
enasidenib

◆アザシチジン  
azacitidin

## はじめに

イソクエン酸脱水素酵素(isocitrate dehydrogenase ; IDH)遺伝子は2008年より行われた、がん細胞を用いた大規模ゲノムシーケンス解析により同定された、がん細胞の代謝に関わる代表的な遺伝子の1つである<sup>1)2)</sup>。IDHは1~3のサブタイプに分類されており、IDH1は細胞質内、IDH2/3はミトコンドリア内に局在している。なお、IDH3は真核生物において存在しているが、その変異は報告されていない。IDH1/2遺伝子変異はヘテロ形成しており、IDH1遺伝子変異はR132、IDH2遺伝子変異はR140、R172にそれぞれhot spotを認める。IDH遺伝子変異のがん種別頻度は、神経膠腫(60~90%)や急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia ; AML、10~40%)、血管免疫芽球形T細胞リ

ンパ腫(10~40%)、軟骨腫瘍(50~70%)、胆管がん(10~20%)と報告されている<sup>3)</sup>。IDH遺伝子変異により産生されるD-2-ヒドロキシグルタル酸(D-2-hydroxyglutarate ; D2HG)は、5-メチルシトシン水酸化酵素(ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase ; TET)やヒストン脱メチル化酵素(KDMs)などを拮抗阻害することで、DNAやヒストンメチル化が阻害され、分化の抑制や自己複製能の亢進による腫瘍化に寄与している。AMLにおいて2017年にIDH2阻害薬であるenasidenibと、2018年にIDH1阻害薬であるivosidenibが米国食品医薬品局(FDA)により承認されている。