



BCL-2阻害薬の作用機序と造血器腫瘍に対する治療

Mechanism of BCL-2 inhibitor and treatment in hematologic malignancies

南陽介¹ / 中村 洋貴²

国立がん研究センター東病院血液腫瘍科科長¹ / 同チーフレジデント²

BCL-2 ファミリー蛋白と BCL-2 阻害薬

悪性リンパ腫や白血病を含むさまざまながん腫において、B-cell lymphoma 2(BCL2)ファミリー蛋白は、細胞死の重要な制御分子として機能していることが知られ、新規BCL-2阻害薬ベネトクラクス(ABT-199)による選択的な細胞死誘導効果が示されている¹⁾²⁾。本稿では、新規分子標的療法として期待されているBCL-2阻害薬による、主に急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia; AML)を中心とした造血器腫瘍に対する新たな治療戦略の可能性について概説する。

BCL-2 阻害薬の作用機序

生命活動において、ある特定の時点で起こる細胞死のことをプログラム細胞死という。細胞死は大きく3種類(アポトーシス、オートファジー細胞死、ネクローシス)に分けられるが、プログラム細胞死の中心はアポトーシスである。

BCL-2ファミリー蛋白はミトコンドリア経路によるアポトーシスの主要な制御因子であり、正反対の性質を有する生存促進(アポトーシス抑制)性と細胞死促進(アポトーシス促進)性の蛋白に分けられる。

BCL2ファミリー蛋白は、それぞれが有する特徴的なアミノ酸配列(BH)の種類によって機能が異なる。アポトーシス促進蛋白はさらに、activator, sensitizer, effectorの3種類に分けることができる。

ベネトクラクスは、ミトコンドリアにおけるBCL-2に選択的に結合することで、腫瘍細胞を細胞死誘導させることが示されている(図1)。

急性骨髄性白血病に対する BCL-2 阻害薬治療

AMLに対する治療において、従来の抗がん剤治療により一度は寛解に至るものの再発率が高いことが課題とされている³⁾。加えて、造血幹細胞移植など治療強度の高い治療選択が困難な高齢者AMLの予後は、依然としてきわめて不良である⁴⁾。

白血病の耐性・残存を克服し得る新たな分子標的療法として、薬剤の耐性・残存につながる特性そのもの(静止状態の維持、ニッシュによる保護、活性酸素による酸化スト

レスなどに対するラジカルスカベンジャー産生やアルデヒドドゲナーゼなど解毒酵素の活性上昇、薬剤排出活性の上昇など)を持ち合わせていることが示されつつある白血病幹細胞(leukemia stem cells; LSC)を標的とした治療への期待が高まっている。

LSCにおいて、BCL-2のアベラントな(異常な)活性化が示され、AMLに対する新たな創薬ターゲットとして検討されつつある⁵⁾⁶⁾。またわれわれもこれまで、FLT3遺伝子異常AMLにおけるBCL-2ファミリー蛋白シグナルのアベラントな活性化について報告している⁷⁾。

BCL-2阻害薬ベネトクラクスによる、再発難治性AML(特に移植非適応高齢AML)に対する臨床試験が進行し、その安全性や有効性が示され、国内においても承認申請を見据えた後期試験も進行している⁸⁾⁹⁾。

白血病 precision medicine と BCL-2 阻害薬治療

近年、網羅的な遺伝子解析に基づくAMLの層別化と、選択的分子標的薬や非選択的薬剤に落とし込む新たな治療アルゴリズム(AMLに対するprecision medicine)の構築が検討されつつある(図2)¹⁰⁾。ミトコンドリアにおける代謝異常をもたらすIDH1/2変異陽性AMLだけでなく、「no targetable mutation identified」コホートに対しても、BCL-2阻害薬は有望な選択肢としてのポテンシャルが示されつつあり、期待されている。

リンパ系腫瘍における BCL-2 阻害薬の 開発状況

BCL2は元々、リンパ系腫瘍においてそのアベラントな発現が同定された背景がある。ここまで記したAMLに留まらず、リンパ系腫瘍：悪性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫に対しても、ベネトクラクスの臨床試験が進行し、有望視されている(表1)¹¹⁾。ここで注目すべきポイントは、BCL2は細胞死誘導制御に関わる分子であり、それぞれ妥当な併用薬治療と共に開発が進められていることであろう。

BCL-2 阻害薬治療の今後の課題

より明確なバイオマーカーの確立(どのような遺伝子異常背景を伴う疾患群がより妥当な対象となり得るかという