

多発性骨髄腫における分子腫瘍学的多様性の克服に向けて

京都府立医科大学大学院 医学研究科 血液内科学 教授

くろだ じゅんや
黒田 純也

多発性骨髄腫(multiple myeloma: MM)は造血器悪性腫瘍のうち2番目に多い疾患であり、60歳以上に好発することから高齢化社会において患者数は増加の一途にある。元来、MMは古典的抗がん剤による化学療法の効果が乏しく極めて予後不良な疾患であり、生存平均期間は3年に満たないものであった。この高度の治療抵抗性は主として疾患の病態形成を司る2つの根幹的要因に起因する。すなわち、一つは腫瘍細胞自身の有する内因的要因である細胞遺伝学的・分子生物学的異常の複雑性と多様性であり、これは骨髄腫細胞の有する染色体・遺伝子不安定性に基づく。従来、MMの発生母地は長期生存形質芽細胞とされてきたが、近年の研究により一部はpro-B細胞であることが判明し、まずこの点で症例毎に発生母地の差異に基づく遺伝子発現プロファイルの相違がある。この発生母地において生じる免疫グロブリン重鎖遺伝子の再構成を伴う染色体転座、あるいはダイナミックな数的異常が疾患形成のトリガーとなる初期イベントと考へてられているが、染色体異常の様式は多様であり、同時に各々の異常が腫瘍細胞の分子生物学的・細胞生物学的形質の獲得に与える影響も多様である。さらに極めて多くの遺伝子異常、多彩なエピジェネティック異常、さらに付加的な染色体異常が多段階に付与される経過の中で一人の患者の中にも異なる分子腫瘍学的性格を有するサブクローンが混在する状況に至る。実際、患者一人毎に平均7500以上の塩基変異、20以上の染色体異常が認められること、診断時には概して4~6サブクローンが存在することが報告されている。一方、もうひとつの病態形成促進要因は細胞外的要因、すなわち腫瘍細胞の生存と増殖を促進する腫瘍環境と、免疫学的腫瘍監視機構の破綻を招来する免疫抑制系細胞群の拡大である。よって、MMの制御には、一人の患者に内在するintraclonal heterogeneityと患者間に存在するinterpatient diversityを凌駕しうる疾患に普遍的な分子生物学的異常や細胞生物学的特徴の治療標的化、ならびに腫瘍免疫学的再教育を同時に実現しうる戦略が合目的である。

今世紀以後、プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬、種々のモノクローナル抗体薬など多くの薬剤が開発・臨床導入された。これらは何れもMMに普遍的な分子生物学的・細胞生物学的特徴や腫瘍免疫学的機能を標的としたものであり、高い治療効果を発揮し、生存期間を平均5年以上へと延長し、10年以上の生存期間を得る症例も少なからず認めるようになった。しかしながら、いずれの治療薬の効果も、最終的には様々な既知・未知の機序によって規定・制限され、抵抗性獲得に至り、いまだに完治困難であることには変わりがない。また、効果持続期間も症例毎に不均一である。そして現時点では、日常診療の実際は、既知の疾患

リスクと患者の身体的・社会的背景をもとに、いかにして適切な治療シーケンスを紡ぐか、という領域に留まるところである。しかしながら、こうした閉塞状況の打破を目指し、現在、様々な新規分子標的治療医薬や抗体薬剤複合体、ならびに二重特異的抗体薬やキメラ抗原受容体発現 T 細胞療法などの免疫学的治療戦略など、更なる治療戦略の開発が精力的に進められており、日常診療への実装化の日は近い。また、我々は多様な分子腫瘍学的異常を凌駕しうる疾患普遍的分子標的の探索を目指した研究の過程において、疾患にほぼ普遍的な miR-375 のプロモーター領域の高メチル化による発現低下、それを発端とするセリン・スレオニンキナーゼ PDPK1 の恒常的な発現亢進と活性化、さらにその基質であるセリン・スレオニンキナーゼ RSK2-N 末端キナーゼ活性の恒常的亢進を同定し、この分子経路が MM の病態形成に重要な役割を担う多くの分子の発現と活性を司ること、治療標的候補となることを見出した。本講演では MM の病態形成過程と治療の現在地と展望、そして我々自身の挑戦について言及したい。