

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：

チロシンキナーゼ阻害薬による慢性骨髓性白血病の治癒を目指した研究

2. 研究開発代表者： 松村 到（近畿大学医学部 血液・膠原病内科）

3. 研究開発の成果

慢性期の慢性骨髓性白血病(CML)の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)により画期的に改善し、CML患者は平均余命を全うすることが可能となった。一方、CML患者の多くは浮腫、下痢などのTKIの副作用に耐えつつ治療を継続している。また、高額のTKIの継続は、経済的にも大きな負担となっている。TKIは *in vitro* で CML幹細胞を死滅させないことから TKI 治療は一生涯にわたって継続する必要があるとされてきた。しかし、臨床的には、イマチニブで分子遺伝学的完全寛解(CMR; 高感度の RQ-PCR 法を用いても病因遺伝子である BCR-ABL の mRNA を検出できない状態)を 2 年以上維持すると、イマチニブ中止後も約 40% で CMR が長期間維持される (Lancet Oncol 11:1029, 2013)。

本研究では CML212 試験(CMR 試験と STOP 試験から構成される)と STIM213 試験を実施し、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブのどの TKI が CML を最も高率に治癒させるのか、どのような症例が治癒するかは明らかにすることを目的とする。また、CML 細胞の全エクソン解析、ディープシークエンスによる遺伝子変異解析、CML 幹細胞の解析、抗腫瘍免疫能の解析などを実施し、これらの結果と臨床試験の結果と統合することによって、CML 治癒に向けた治療戦略の確立や CML 治癒を目指した新規治療薬の開発を目指している。

日本成人白血病治療協同研究グループ(JALSG)において CML212 試験と STIM213 試験を実施中である。CML212 CMR 試験は、初発 CML 患者 450 例を対象として、治癒の前提となる CMR の達成率を第二世代 TKI のニロチニブとダサチニブで比較する前方視的無作為化試験である。平成 24 年 5 月より症例登録を開始し、平成 28 年 1 月に患者登録を完了した。また、CML212 CMR 試験に登録され、TKI 治療によって CMR を達成し、2 年間以上維持した症例で内服中のニロチニブまたはダサチニブを休薬し、無治療寛解(TFR)率を比較する CML212 STOP 試験(2 つの第 2 相試験: ニロチニブ STOP 試験、ダサチニブ STOP 試験)のプロトコールを作成し、JALSG のプロトコール委員会にて審査中である。

STIM213 試験はイマチニブで CMR を 2 年以上維持した症例でイマチニブを中止し、TFR 率、TFR に関わる因子を検討する試験である。平成 25 年 10 月より平成 26 年 6 月までに目標登録症例数 62 例の登録を完了し、現在、TKI の休薬期間に入っている。

これらの試験において患者サンプルを収集し、CML 細胞の全エクソン解析を実施した。その結果、184 遺伝子に 190 の体細胞変異を同定し、30 個についてディープシークエンス法で変異を確認した。

また、TKI の治療効果が不十分な症例の CML 細胞を用いて骨髓性腫瘍において高頻度に認められる 54 遺伝子のディープシークエンスを行い、いくつかの遺伝子変異を同定した。

CML 細胞の TKI 耐性獲得の原因として、BCR-ABL^{Ins35bp}などの BCR-ABL スプライシング変異体が注目されており、高感度長鎖 PCR と次世代シークエンサーを組合せることで BCR-ABL と、遺伝子変異全て網羅的に同時に定量測定する系を確立した。この系を用いて TKI 治療中の微小残存病変に占める BCR-ABL、BCR-ABL^{Ins35bp}、点突然変異の比率測定を開始した。

CML 幹細胞を用いた GSEA (gene set enrichment analysis) の結果、CML 幹細胞において多能性・細胞周期に関わる遺伝子群がアベラントに活性化していることを明らかにした。これらの中から CML 幹細胞活性のバイオマーカーとなり得る分子を見出した。さらに、残存 CML 幹細胞に対する新規薬剤候補を見出した。