

### Ⅲ. 主要疾患の歴史

## 5. 慢性骨髄性白血病 (CML) の歴史

朝長万左男

**Key words** : CML, Ph染色体, BCR/ABL, インターフェロン $\alpha$ , 同種移植, Imatinib

#### 1. 白血病の概念成立と慢性骨髄性白血病

ドイツのVirchowによるweisses Blutの叙述に始まるLeukemieの病理学的概念が確立したのは、1860～80年の期間であり、それからすでに100年以上を経過している。その初期には、巨大脾腫と著明な白血球増加で特徴づけられる慢性骨髄性白血病 (CML) の病像の記述は確立していたが、Leukemieの明確な病理形態学的診断は未確立であったため、splenic leukemiaと認識されていた。Neumanによりbone marrowが病変部位と認識されるに及んで、骨髄性白血病myeloid leukemiaの概念が次第に確立する。芽球が主に増殖する急性白血病と、成熟血球が著増する慢性白血病の分類確立にはなお時間を要し、1900頃になり、ようやくmyeloblastの認識、erythroblast, lymphocyte, monocyteの識別がなされるようになってからであった。またこの時期には、白血病を腫瘍と見るか、炎症あるいは化膿性病変と見るか、疾患の本質に迫ることはまだ出来なかった。

#### 2. 放射線被爆による慢性骨髄性白血病

1895年ドイツにおいてRoentogenがX線を発見、たちまちX線写真撮影が普及し、またX線照射による癌、皮膚疾患 (白癬) などの治療が世界に普及していった。そのかなり早期からX線を取り扱う医師、技師に皮膚がんや白血病の誘発が問題となってきた。長崎大学医学部の前身である長崎医科大学で物理療法科 (現放射線科) の助教授であった永井隆博士は十数年来のX線診療と実験業務に従事した後、1944年38歳のときみずから蛍光板に映った巨大な脾腫に気づき、慢性骨髄性白血病の発病を知った。その後、病身のまま診療に従事していた1945年8月9日、原爆に被爆した。その後、当時唯一の治療法であった亜ヒ酸の溶解液Fourer水で治療を続け、約5年間、巨大な脾腫に悩まされつつも原爆に関する著述を続けた。このような放射線誘発白血病の事例は医療従事者の他にも、時計の蛍光板のペイント作業の女性たちの事例、原爆被爆者における慢性骨髄性白血病の著しい過剰な発生(2の2)原爆放射線と造血障害の項参照)、強直性脊椎炎に対する放射線照射療法を受けた患者の事例で証明されていった。〔図1〕に長崎の原爆

ともなが まさお：長崎大学医学部原爆後障害医療研究所施設分子治療部門分子治療分野 (原研内科)

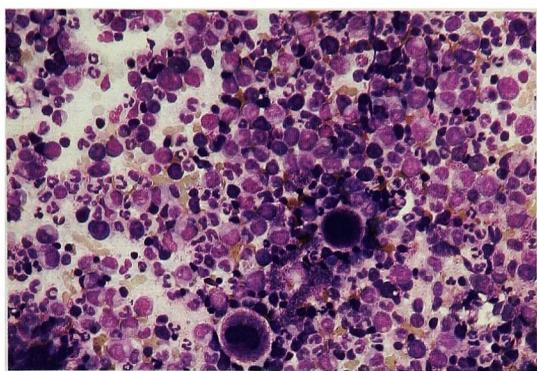


図1. 原爆被爆者に見られたCMLの慢性期骨髓像 (メイギムザ)

被爆者で見られたCML症例の骨髓メイギムザ所見を示した。顆粒球系と巨核球系の成熟傾向を伴う著しい過形成像が見られる。

今日CMLはBCR/ABL遺伝子の融合を本体とするPh染色体異常がその根源的遺伝子変異と理解されるようになったが、この遺伝子変異が放射線誘発性であることはきわめて興味深い事実である。しかし自然に発生するCMLを含め、いまだその染色体転座のメカニズムは解明されていない。

### 3. 好中球アルカリフォスファターゼ (NAP) 活性低下の発見

CMLの病理学的記述は完成したものの、血液学的診断法の確立は遅れていた。1930年代頃より末梢血、骨髓の観察がメイギムザ染色の確立とともに精緻となり、CMLにおける成熟傾向を持った顆粒球の著増に次第に興味が集まった。正常形態を示すこれらの成熟好中球の病的性格が生化学的手法で調べられ、アルカリフォスファターゼの著明な低下がすべての患者で見出された。この発見は、臨床病態研究に切り口を与え、その後の細胞化学的アルカリフォスファターゼ活性の迅速測定法が内外で確立し（日本では朝長法が、また欧米ではKaplow法）、CMLの診断はかなりの早期例であっても可能となり臨床研

究が進んだ。その後長らくNAP活性低下の原因は不明であったが、種々のサイトカインの発見に呼応した研究によって今日臨床応用されているG-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) が、低下したNAP活性の上昇をもたらすことが判明して、形態学的には成熟した好中球が酵素学的にはまだ未成熟であることが理解されるようになった。

### 4. 初期の治療

初期には種々の癌腫に対して抗がん薬の役割を果たしていた亜ヒ酸が応用されたが、白血球の減少効果は発揮されるものの、著効例はなく、副作用（不整脈、貧血などの毒性）がつよく出たため、次第に使用されなくなった。この他には、巨大脾腫に対する放射線照射が苦痛の軽減に役立っていた。本格的な白血球の減少効果を狙った治療の開発にはなお時間を要し、第1次世界大戦で研究開発された毒ガスのナイトジェンマスタードに造血抑制効果を発見するまで待たなければならなかった。

### 5. フィラデルフィア染色体の発見

1960年、そのころ急速に進展した染色体分析法の開発が白血病研究に応用され、フィラデルフィアにおいてNowell & Hangerfordによって奇妙な断片化した小染色体がCMLのほとんどの症例で見られることが発見され、ヒト腫瘍における初めての染色体異常の発見となった。その後、Rowleyによってこの小染色体がt(9;22)の相互転座によることが解明された〔図2〕。このPh染色体と呼ばれることになる染色体異常の発見こそ、20年後のヒトがん遺伝子の発見に呼応して、ヒト腫瘍の原因となる癌遺伝子の変異の明確な事例であることが明らかにされ、医学史上に燦然と輝く業績となる。

CMLの自然史において、慢性期の数年後、移

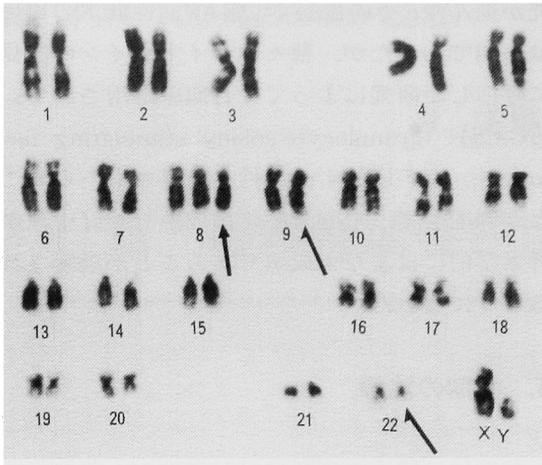


図2. t(9;22) Ph染色体(長い矢印)と付加的異常トリソミー8(短い矢印)

花期を経てあるいは突然に芽球増殖期に進展して死の転帰をとることは、すべての患者に訪れる普遍的な現象である。Ph染色体の発見後触発された細胞遺伝学的研究によって、急性転化時にはPh染色体がさらに付加され2個になる現象や、多種類の付加的染色体異常が発見され、CMLクローンが持つ本来的な染色体不安定性に注目が集まった。

## 6. ブスルファンによる治療

ナイトロジェンマスタードから出発した抗がん薬開発の研究は、ブスルファンが合成されることによって初めて確実な白血球減少効果が得られる薬剤となった。副作用はあるものの、患者にとって脾腫の消失、10~20万を超える白血球の正常化も可能なこの薬剤の登場は、大きな福音となった。しかし10年を出ずして、CMLの生存期間を決定する急性転化はまったく防止できないことが判明した。すなわち生存期間の延長は得られず、異常クローンとしてCMLのマーカー染色体であるPh染色体も例外的な場合を除いて消失することはなかった。

## 7. 単クローン性および多能性造血幹細胞起源の証明

CMLのすべての細胞にPh染色体が認められることは、腫瘍の起源が1個の細胞の癌化によるものであることを端的に証明するものである。Ph染色体は多発性骨髄腫の単クローン性ガンマグロブリンの軽鎖と共に、ヒト腫瘍の単クローン性増殖を証明する重要な契機を与えた。この単クローン性の証明は、X染色体上にあるG-6PD遺伝子の不活化を利用したクローン解析法からも確認された。

1970年代になると、急性リンパ性白血病(ALL)のリンパ芽球に酷似する急性転化のタイプが指摘され、治療に選択した副腎皮質ホルモンが小児ALL同様、著効する場合があることが報告された。まもなく、このリンパ芽球はterminal deoxynucleotidyl transferase(Tdt)の活性を持ち、真のリンパ芽球であることが証明された。このように、CMLの異常クローンの起源は多能性幹細胞にまでさかのぼることが確定した。その後のモノクローナル抗体の作成技術の確立で展開されることになった細胞表面マーカー分析においても、リンパ芽球性急性転化はCD10/CD19陽性のB前駆細胞がほとんどであり、T前駆細胞は極めてまれであることが明らかとなった。

さらに細胞系列別の血球を分取出来るセルソーターの開発あるいはコロニー培養技術を駆使することによって、顆粒球系はもちろん赤芽球、巨核球系もPh染色体を持つことが証明され、多能性幹細胞起源が確定した。

## 8. 同種骨髄移植の高い有効性

D. Thomasらにより1970年代からはじめられていた同種骨髄移植がCMLにも応用されるようになり、慢性期に実施した場合、50%を超える長期生存が達成されることが1980年代に確立し

た。移行期についてもやや成績は劣るものの有効である。急性転化にもある程度の有効率が示された。ここに、それまで薬物療法でまったく歯がたたなかったCMLに対して根治療法が確立した。しかし、ドナーの確保、年齢の制限などから、CML患者の一部にしか適応がないことが問題であり続けている。

## 9. BCR/ABL融合遺伝子の発見

1980年代はがん遺伝子研究の華々しい開花の時代であった。多くのがん遺伝子が次々と発見される中で、1983年de Kleinらによって9番染色体長腕末端のがん原遺伝子ABLと、22番染色体長腕のBCR領域が染色体転座によって融合し、BCR/ABL融合遺伝子を形成していることが発見された。染色体転座により融合した新規の遺伝子によって翻訳転写されるp210チロシンキナーゼがCMLの引き起こしている原因であることが示唆された。すぐにBCR/ABLはウイルスベクターに組みこまれ、マウスの造血細胞に導入された。その細胞の移植実験で初めてヒト腫瘍関連遺伝子でマウスに白血病が生じることが確認された。この白血病の病像は急性白血病に近く、厳密な意味ではCMLのモデルとはいえなかったが、BCR/ABL遺伝子の産物であるp210チロシンキナーゼの構成的発現により造腫瘍性であることを証明したことになった。その後種々のプロモーターを用いる工夫により、ヒトCMLに酷似したマウス白血病を作成できるようになっている。

## 10. インターフェロン $\alpha$ によるPh染色体の消失

1983年、MD Anderson病院のTalpaらはインターフェロン $\alpha$ によってCMLの患者の一部にPh染色体の完全消失をもたらし得ると発表して衝撃を与えた。1983年は、BCR/ABL融合遺伝子発

見とインターフェロン $\alpha$ の有効性の発見というCMLのエポックメイキングな年として記憶されなければならない。インターフェロン療法は直ちにブームとなり追試が世界的に行われ、その再現性が確認された。その後2001年末の現在までインターフェロン療法は、移植ドナーがない場合あるいは55歳以上の患者においては第一選択薬の地位を保持してきた。インターフェロンの作用機序の解明は完結していないが、直接的なPhクローンの増殖抑制のほか、免疫細胞を介する抗腫瘍効果もあるとされている。

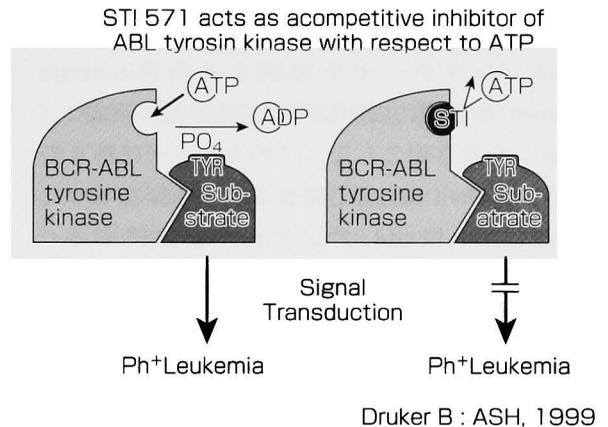


図3. BCR/ABL融合遺伝子の産物(チロシンキナーゼ)のSTI571(imatinib)によるブロック(Druker原図)

Crystal structure of the catalytic domain of Abelson tyrosine kinase complexed with a variant of STI571  
Schindler T et al.  
*Science* 289:1938,2000

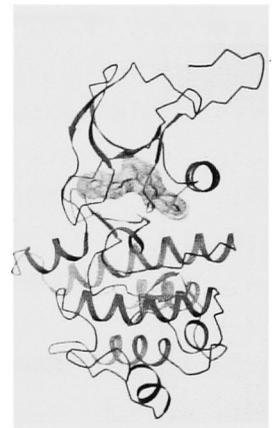


図4. Imatinibのp210チロシンキナーゼに対する結合様式の分子モデル(Shindler原図)

インターフェロン療法の問題は、Ph完全消失の頻度が全症例の30%以下にとどまること、副作用のため多くの症例が治療を断念する点にある。しかしいったん有効性が得られると、完全消失例のみならず、部分消失例を含め確実に生存期間の延長が得られる優れた効果が認められている。すなわち急性転化を予防しているとも言える。

## 11. 特効薬imatinib mesylateの合成成功

1998年の米国血液学会総会(ASH)においてNovartis社と共同研究してきたオレゴン大学のDruker博士は、BCR/ABLの産物であるp210チロシンキナーゼを抑制する新薬imatinib(glibec)の開発に成功したことを発表しセンセーションを巻き起こした。このキナーゼは種々のシグナル蛋白の基質と結合し、ATP存在下でこれらをリン酸化してシグナルを伝達する。Imatinibはコンピューターを駆使してつくられたdrug designによる薬剤であり、経口投与で吸収性に優れ、副作用も少ない。ATPの結合部位をブロックし酵素活性をほぼ完全に抑制するため、BCR/ABL遺伝子は不活性となる(図3および4)。コンピューター創薬とBCR/ABLチロシンキナーゼの細胞増殖シグナル伝達機構の基礎的解明が融合した結果によってもたらされた画期的な薬剤である。わが国でも平成13年12月に保

険承認され、すでに数カ月で1,000人以上の患者が服用を開始している。

もっとも直近のデータでは、CMLの初発例でPh染色体は約40%の完全消失、30%の部分消失が得られつつあり、さらにこの成績は上昇することが予測されている。まだ生存期間延長の効果は確認されていないが、インターフェロン療法のような服薬中止になるような副作用は極めて少なく、今後幅広い年齢層の患者における第1選択薬の座を獲得する勢いである。同種骨髄移植もまた、これまでの適応条件に改定を迫られる可能性も出てきている。

## 終わりに

CMLの100年の歴史を振り返ると、常に医学生物学の研究方法の進歩受けつつ、ヒト腫瘍の代表疾患としてこの病気が研究されてきたことをあらためて強く感じる。その結果ついに変異遺伝子が発見され、その変異遺伝子産物〔チロジンキナーゼ〕の選択的抑制薬の開発により、正常細胞にはほとんど影響のない新しい理想的な特効的抗がん薬の登場につながった。これからは、このような特効薬によって果たして腫瘍がどのくらい治癒可能かという、最も重要な課題に向かってしのぎを削ることになると思われる。その意味で、CMLは今後もヒト腫瘍研究の先端を走り続けることは間違いない。