

臨床トピックス

B細胞リンパ腫の分子病態と標的治療の進歩

富田 章 裕*

はじめに

悪性リンパ腫は、血液悪性腫瘍の中でもっとも頻度の高い疾患である。そのうち、びまん性大細胞型細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)、濾胞性リンパ腫(follicular lymphoma: FL)、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫(mantle cell lymphoma: MCL)などのB細胞リンパ腫(B-cell lymphoma: BCL)は、リンパ腫全体のおよそ2/3を占める。BCLの9割以上に発現する、CD20表面抗原に対するモノクローナル抗体治療薬リツキシマブ(rituximab: RTX)が臨床現場に登場して20年が経過するが、その治療効果は、それまでの多剤併用化学療法の治療成績を有意に押し上げた。同じ頃に開発された慢性骨髄性白血病の標的治療薬イマチニブ(imatinib)の成功も相まって、悪性腫瘍の分子生物学的特徴を理解した上での標的薬開発の重要性が強く意識されるようになった。

1. BCLにおける遺伝子異常

次世代シーケンス技術の進歩により、BCLにおける遺伝子異常が多数同定されている(図1)^{1,2)}。遺伝子の異常は、腫瘍化に関わるタンパクの異常を引き起こす。特にBCLにおいては、①NFκB

細胞内シグナル伝達経路の恒常的な活性化、②エピゲノム関連酵素の機能異常、③アポトーシス関連因子の異常、④免疫システムからの回避などのメカニズムが重要とされる。

NFκB経路は、細胞膜に存在するB細胞受容体(BCR)やToll like受容体(TLR)など、細胞表面から刺激を受けて活性化される細胞内シグナル伝達経路で、恒常的な活性化はリンパ腫発症に関わる。特に活性型B細胞様(ABC-type) DLBCLにおいて、NFκB経路関連因子である*CD79B*, *MYD88*, *TNFAIP3 (A20)*, *CARD11*などにシグナル伝達を活性化する変異が集積する。

エピゲノムとは、ヒストンのアセチル化やメチル化、DNAのメチル化などのタンパクや核酸の「修飾」による遺伝子発現の調節機構である。FLや胚中心型(GCB-type) DLBCLにおいて、ヒストンメチル化酵素(*KMT2D*, *EZH2*など)、ヒストンアセチル化酵素(*EP300*, *CREBBP*など)の機能異常に関与する遺伝子異常が集積している。またFLのほとんどや、DLBCLの2~3割に認められるt(14;18)染色体相互転座では、抗アポトーシス作用をもつ*BCL2*の発現が促進し、細胞の不死化に関わると考えられている。

さらに、DLBCLに類似する病型(血管内大細胞型や縦隔大細胞型など)ほか、ホジキンリンパ腫、成人T細胞性リンパ腫の一部において、*PD-L1/L2*などの免疫回避に関わる遺伝子に異常が検出されている。これらの異常により、リンパ腫細胞は、免疫システムからの攻撃を逃れて生存することができるようになると推測されている³⁾。

— Key words —

悪性リンパ腫, 標的治療, 遺伝子異常, 抗体医薬, キナーゼ阻害薬

* Akihiro Tomita: 藤田医科大学医学部血液内科学

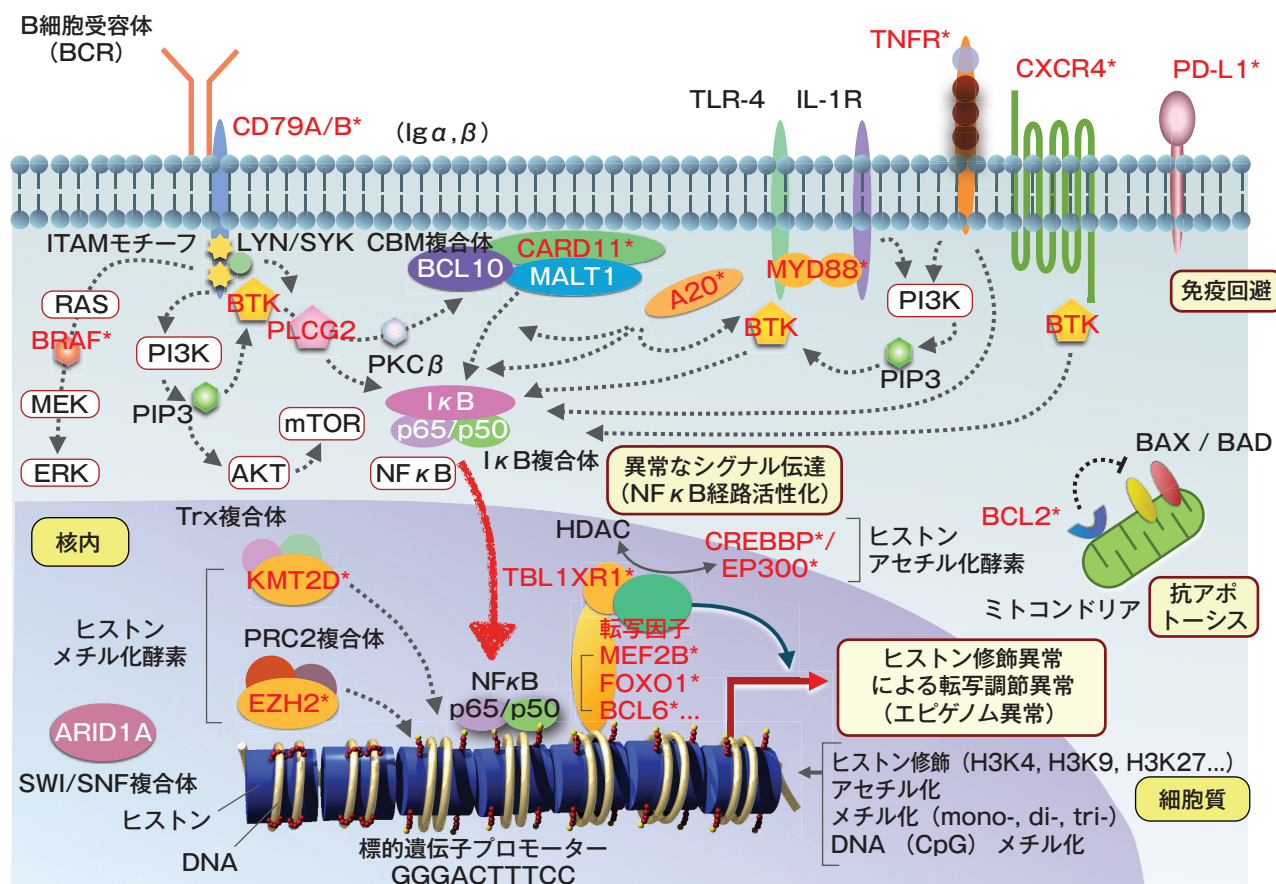


図1 B細胞リンパ腫に認められる遺伝子異常と主要なシグナル伝達経路

B細胞リンパ腫において、B細胞受容体(BCR)-NFκB経路(細胞内シグナル伝達経路)の恒常的な活性化、ヒストンメチル化酵素やヒストンアセチル化酵素の変異などによるヒストン修飾異常(エピゲノム異常)、BCL2高発現などによる抗アポトーシス作用、PD-L1発現異常などによる免疫回避などが病態に重要と考えられている。B細胞性腫瘍において、遺伝子異常が集積する因子を*で示す。

(筆者作成)

II. 遺伝子異常と予後との関連

DLBCLでは、網羅的遺伝子変異解析の結果をもとに遺伝子異常の有無と予後との関連が検討されている。

Schmitzら¹⁾, Wrightら²⁾による報告では、DLBCLの2/3は変異プロファイルによって、7つのサブグループに分類可能であることが示されている(LymphoGenによる分類²⁾)。たとえば、MYD88^{L265P}とCD79B変異を併せもつMCDタイプ、NOTCH1変異をもつN1、TP53異常(染色体異数性)を特徴とするA53タイプのうちのABC-DLBCL群などは、他の群に比べて予後不良の傾向であることが指摘

されている。この分類法で重要なことは、それぞれのサブグループに対して効果を示す可能性がある標的治療が提示されていることで、リンパ腫の分子背景に基づいた層別化治療の可能性が提案されている。

LymphGenによる分子分類は、Web上で遺伝子異常プロファイルを入力することで実施可能であるが(<https://lmpp.nih.gov/lymphgen/index.php>)、現在本邦の日常臨床においては、個々の症例における網羅的解析(いわゆる「クリニカルシーケンス(clinical sequence: CSeq)」)は未だ研究段階にあり、この分類を実臨床に生かすことは現状では困難である。

筆者らによる DLBCL における CSeq の実行可能性を検討する研究では、CSeq を実施した DLBCL 25 症例中 23 症例 (92%) において、診断や予後に関わる有用な情報が得られた⁴⁾。今後、CSeq による病型分類と標的薬の選択は、リンパ腫診療における直近の課題と考えられる。

Ⅲ. BCL に対する新規分子標的治療

リンパ腫の分子生物学的特徴に基づく新たな標的治療薬が、臨床現場に次々導入されている。特に BCL において注目される新たな標的治療薬を、以下に示す。

1. モノクローナル抗体治療薬

(1) オビヌツズマブ (Obi: ガザイバ[®])

Obi は、Fc 領域の糖鎖付加および低フコース化を促された、糖鎖改変型ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体治療薬である。ADCC 活性のほか、抗体が結合した腫瘍細胞をマクロファージなどが貪食する作用である ADCP 活性、また直接細胞死を誘導する効果をもち、RTX 以上の殺細胞効果が期待される薬剤である。

初発高腫瘍量 FL に対する RTX、もしくは Obi 併用化学療法+維持療法を比較するランダム化第Ⅲ相比較試験 (GALLIUM 試験) において、Obi 併用化学療法群は RTX 併用群に比べて有意に無増悪生存割合 (PFS) が良好であることが示され⁵⁾、現在までに、Obi は FL に対する標準治療薬のひとつとして考えられるようになった。

(2) ポラツズマブ・ベドチン (PV: ポライビー[®])

PV は、ヒト化抗 CD79b 抗体にリンカーを介して、抗がん剤である MMAE を付加した抗体-薬剤複合体 (ADC) である。PV は、腫瘍細胞に発現する CD79b に結合すると、細胞内に取り込まれ、リソソーム内で MMAE を放出し、微小管に結合することで殺細胞効果を発揮する。

再発・難治 (R/R) DLBCL に対するベンダムスチン+RTX の併用治療 (BR) と、PV 併用 BR 療法 (PV-BR) とを比較するランダム化比較試験では、完全寛解 (CR) 到達割合、PFS 共に、PV-BR のほ

うが有意に良好な成績であった⁶⁾。2021 年 3 月、PV は BR との併用治療において、R/R DLBCL を対象に、本邦で製造販売承認を受けた。

2. キメラ抗原受容体導入 T 細胞療法 (CAR-T)

CD19 は、B 細胞に高頻度に発現する分化関連抗原のひとつである。CD19 特異的キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) とは、CD19 を認識するモノクローナル抗体の抗原認識部位、膜貫通ドメイン、CD28 や 4-1BB などの共刺激ドメイン、CD3 ζ 細胞内ドメインを結合した、人工的に設計されたキメラ型膜受容体のことである。この受容体を発現する組換え遺伝子を、ウイルスベクターなどを用いて患者から採取された T 細胞に導入し、それを体外で増幅後に体内に導入することで、CD19 陽性腫瘍細胞を除去する治療法が CAR-T-CD19 療法である。

(1) チサゲンレクルユーセル (CTL019: キムリア[®])

R/R DLBCL および FL に対する CAR-T-CD19 (CTL019) の第Ⅱ相試験では⁷⁾、CR 割合は DLBCL で 43%、FL で 71% であった。観察期間中央値 28.6 カ月における反応性維持割合は、治療反応例の DLBCL で 86%、FL で 89% であり、従来の R/R DLBCL に対する治療法の成績を上回るものであった。CTL019 は 2019 年に本邦で、CD19 陽性 R/R DLBCL および急性リンパ性白血病に対する治療薬として承認されている。

3. 分子標的治療薬 (低分子化合物)

BCL に認められる異常分子や、それらにより活性化された NFκB 経路や抗アポトーシス作用などを阻害する薬剤が、臨床現場に登場してきている。

(1) BTK 阻害薬

BTK は、BCR や TLR、CXCR4 などの膜受容体の下流の細胞質に位置して、BCR シグナルや NFκB シグナルの活性化に関わる受容体型タンパク質リン酸化酵素である (図 1)。BTK 阻害薬は、BTK の C481 に共有結合し、遺伝子異常によって

恒常的に活性化された NF κ B 経路を阻害することで、抗腫瘍活性を発揮する。

第一世代の BTK 阻害薬であるイブルチニブ(イムブルビカ[®])は MCL および R/R 慢性リンパ性白血病(CLL)の治療薬として⁸⁾、第二世代のチラブルチニブ(ベレキシブル[®])は R/R 中枢神経原発リンパ腫や原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞性リンパ腫の治療薬として⁹⁾、同じく第二世代のアカラブルチニブ(カルケンス[®])¹⁰⁾は R/R CLL の治療薬として、すでに本邦でも承認を受けており、またザヌブルチニブは、R/R MCL などに対する治療薬として海外で承認を受けている¹¹⁾。

(2) BCL2 阻害薬

BCL2 は、細胞質のミトコンドリア外膜に局在して、アポトーシス促進タンパク質 BAX/BAK などの機能を阻害することで、抗アポトーシス効果を示す(図 1)。BCL2 の異常な高発現は、FL、MCL などでは確認されている。

ベネトクラクス(ベネクレクタ[®])は、BCL2 に直接結合して機能を阻害する BH3 ドメインを模倣する薬剤である¹²⁾。BCL2 に特異的に結合して、BCL2 高発現の腫瘍細胞をアポトーシスに導く。ベネトクラクスは、RTX との併用治療において、R/R CLL に対する治療薬として、2019 年 9 月に認可されている。

(3) EZH2 阻害薬

EZH2 は、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基をメチル化する酵素で、この部位のメチル化は遺伝子発現の抑制に関与する(図 1)。FL や GCB-DLBCL の約 2 割の症例で *EZH2* 変異を認めるが、Y641 変異によりメチル化酵素活性が上昇し、リンパ腫の発症に関与することが示唆されている。

タゼメトスタットは、EZH2 に選択性の高い first in class の経口 EZH2 阻害薬である。R/R FL に対するタゼメトスタット単剤の第 II 相試験における全反応割合は、*EZH2* 変異保有例において 69%であったが、非保有例においても 35%と有効性を示した¹³⁾。本邦において本薬剤は、*EZH2*

変異陽性 FL に対する治療薬として、2021 年 4 月現在、承認申請中である。

おわりに

BCL において、疾患の分子生物学的背景を踏まえた標的治療薬が次々開発されている。標的薬の選択において、個々の患者における分子背景の把握は重要であり、今後、臨床現場での遺伝子解析などが重要となるばかりでなく、医療者における病態の理解も求められる時代となって来ていると思われる。

利益相反

筆者は、(1)講演料(武田薬品工業、中外製薬)、(2)共同研究、受託研究、治験など(ベルセウスプロテオミクス、ノバルティス、ファイザー)、(3)奨学寄附金(中外製薬、協和キリン、小野薬品工業、大鵬薬品工業)において、利益相反を有している。

文 献

- 1) Schmitz R, et al : Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018 ; **378**(15) : 1396-1407.
- 2) Wright GW, et al : A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell* 2020 ; **37**(4) : 551-568. e514.
- 3) Shimada K, et al : Frequent genetic alterations in immune checkpoint-related genes in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood* 2021 ; **137**(11) : 1491-1502.
- 4) Yasuda T, et al : Clinical utility of target capture-based panel sequencing in hematological malignancies: A multicenter feasibility study. *Cancer Sci* 2020 ; **111**(9) : 3367-3378.
- 5) Marcus R, et al : Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017 ; **377**(14) : 1331-1344.
- 6) Bolen CR, et al : Prognostic impact of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma and relationship to cell-of-origin : data from the phase III GOYA study. *Haematologica* 2019 ; **105**(9) : 2298-2307.
- 7) Schuster SJ, et al : Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017 ; **377**(26) : 2545-2554.
- 8) Burger JA, et al : Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015 ; **373**(25) : 2425-2437.

- 9) Narita Y, et al : Phase I/II study of tirabrutinib, a second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 2021 ; **23**(1) : 122-133.
- 10) Byrd JC, et al : Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; **374**(4) : 323-332.
- 11) Song Y, et al : Treatment of patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma with zanubrutinib, a selective inhibitor of bruton's tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2020 ; **26**(16) : 4216-4224.
- 12) Roberts AW, et al : Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; **374**(4) : 311-322.
- 13) Morschhauser F, et al : Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020 ; **21**(11) : 1433-1442.