

第6回 白血病研究の歴史

- その3 -
白血病治療の研究史

柴田 昭

立川メディカルセンター：長岡市神田町 3-2-11 (〒 940-8621)

はじめに

「白血病研究の歴史」の第3回は「治療」に話を移したい。この場合もやはり「近代史」ではなく20世紀後半の「現代史」の話が主になることをあらかじめ御了承頂きたい。

20 世紀前半の治療

20世紀前半、つまり第二次世界大戦終了以前の白血病の治療には全く見るべきものがなかった。昭和10年(1935年)日本内科学会宿題報告で「血液疾患の診断と治療 - 白血球方面 -」を担当したのは名古屋医科大学(現名古屋大学医学部)の勝沼精蔵教授であった。勝沼教授(写真1)は本シリーズでも度々登場してきたが、日本血液学会の創始者であり、日本内科学会の重鎮でもあった。若い頃の『オキシダーゼの組織学的研究』で大正15年学士院賞を受賞している。勝沼教授はこの宿題報告の最後で「白血病ノ如キハ全然治療ノ根本方針スラ指示スルコトヲ得ズ、真性悪性腫瘍ヨリモ更ニ急激ニシテ惨酷ナル臨床的転帰ヲ診断確定ト共ニ予言シナケレバナラナイ現今ノ立場ヲ遺憾コノ上モナイコトト思フ」と述べている。当時の治療の現状を率直に述べた言葉である。

私事にわたって恐縮であるが、私の亡父経一郎は勝沼教授より9年後輩(大正8年東京帝大卒)である。昭和9年から新潟医科大学の内科教授をつとめたが同23年、53歳で現職のまま病没した。父は当時の雑然たる内科治療の体系化を志し、昭和9年「内科新治療」と

いう上・下2巻の単行本を著した。これは後に上、中、下、3巻となった。各種疾患の最新治療を網羅したこの本は当時類書がなかった故もあって、非常によく売れ、その印税で家が新築できた程であった。当時日中戦争で多数の教室員が応召し、中国戦線に広く軍医として従軍したが、何人かの人々が北京や南京の書店でこの本を店頭で見つけ、嬉しかったという手紙を寄せた程であった。この本の最終版は戦後の昭和24年に出たが、今回の執筆にあたって改めて調べたところ、驚いたことにこの昭和24年版の本には「白血病の治療」の項目そのものが無いのである。このシリーズ第1回で述べた悪性貧血に対する肝臓療法や肝抽出物の治療法などは立派に記載されているにも拘わらず、である。如何に当時の白血病の治療が貧弱であったかを物語るものであろう。



写真1. 勝沼精蔵

戦前の治療を略述してみよう。対象は主に慢性白血病である。第 1 は一般療法である。安静、高山療法、栄養食(高蛋白食は避ける)、野菜の大量摂取、日光浴療法などがこれに含まれる。第 2 は薬剤療法で砒素剤が主流であった。Lissauer(1865)が最初に用いたといわれるフォーレル水は確かに一定の効果が認められている。Forkner(1931, 1932)はフォーレル水のCMLに対する効果を集大成し、本剤は病的白血球の増殖を抑制してその数を減少させ、一方貧血を改善させ、血小板も時に増加させることがあると述べている。また、身体所見上、脾腫、リンパ節腫脹、肝腫の縮小も見られたと報告している。フォーレル水は最初の2日間、1回5滴宛1日3回レモン水に混じて与え、次第に増量させる方法が一般的であった。しかし悪心、嘔吐などの副作用が多いことが欠点であった。Curschmann(1923)は砒素突撃療法 Arsen Stosstherapieとして注射砒素剤の大量短期療法を繰り返すことを推奨している。

興味深いことは、この砒素剤が最近再び脚光を浴びてきたことである。すなわち1991年、中国ハルビン医科大学より急性前骨髄球性白血病 APL(M3)に亜砒素酸製剤(As_2O_3)が ATRA に匹敵する高い完全寛解率をもたらすことが報告された(中国語の論文)。上海第二医科大学からその成果が1997年まとめて英文で発表され(Blood, 89: 3354, 1997)、その高い寛解率は世界の注目を集めた。APL細胞株に対して亜砒酸は高濃度でアポトーシスを誘導し、低濃度では分化誘導作用を示すといわれる。薬物療法としては他にベンゾール、キニーネ、鉄剤、テトラリンなどが用いられたが、いずれも殆ど気休めにすぎないものであった。

第 3 は放射線療法で、これは当時としても大きな効果が見られ、レントゲン照射療法は当時の白血病療法の中心をなすものであった。脾臓、肝臓、骨髄に対する照射がその主なものであるが、中心をなすものは脾臓照射であった。これにより白血球数の著減、貧血の改善が見られ、身体所見および苦痛は著しく改善、作業能力は向上し、患者は自覚的にすこぶる快適になったという。しかし本療法をもってしても生命の延長は全く見られなかった。本シリーズの第1回に登場する悪性貧血の肝臓療法の発見者である Minot(顔写真はシリーズ1を参照)の有名な論文(JAMA, 82: 1489, 1924)で生存期間の延長の認められなかったことが明確に示さ

れている。第 4 はそのほか輸血療法、発熱療法、甲状腺摘出療法、摘脾療法などさまざまな試みがなされているが、いずれも明確な理論的根拠があるものでなく、満足すべき成果を示すものはなかった。

化学療法の発達

20世紀後半に話を移そう。まず挙げられるのは白血病に対する化学療法、すなわち薬剤による治療の開発とその後のめざましい成果である。化学療法は感染症に対する化学物質療法に端を発しているが、その後悪性腫瘍にも広がった。厳密な意味では化学物質による治療を意味するが、ここでは抗生物質、酵素剤などを含め、広く白血病細胞に抑制的に働く薬剤を意味することとする。

第2次世界大戦中期の1943年暮、ナチス・ドイツで軍事目的につくられた毒ガス的一种イペリット(Yperit; sulfur mustard)が押収され、これを秘密の積荷として満載していたアメリカの商船 John E. Harvey 号がイタリアのパーリ港沖でナチス空軍の爆撃を受けて沈没し(写真2)、乗組員の多数がイペリットにさらされるという事故がおきた。その結果、水疱やびらんなどの激しい皮膚症状と共に白血球の著明な減少が観察された。皮肉にもこれがきっかけとなって白血病に対するアルキル化剤による化学療法が始まったといわれる。ただし、これには異論もあり、第二次世界大戦当時アメリカは既に nitrogen mustard を保有しており、その医学生物学的影響についての研究が進められていたとの説もある。戦争直後の1946年、nitrogen mustard による悪性腫瘍の



写真2. パーリ港でのアメリカ商船の被爆

効果について 3 つの論文がほぼ同時に報告された (Gillman, Rhoad, Jacobson, Goodmanら)。悪性腫瘍に対する化学療法時代の幕明けである。nitrogen mustard の効果や副作用は放射線のそれに類似しているところから radiomimetic substance と呼ばれた。副作用が強いことが難点であった。

1948年, Sidney Farber(写真3)は葉酸拮抗物質である aminopterin が小児白血病に対し卓効を有することを報告し,ここに本格的な白血病に対する化学療法の時代が始まった。aminopterin はやがて毒性のより少ない代謝拮抗物質 amethopterin(methotrexate:MTX)に改良された。MTX は現在でも first line の薬剤である。1950年代に入って 6-mercaptopurine や nitrogen mustard の誘導体である cyclophosphamide が臨床の場に華々しく登場した。筆者は丁度その頃(1955年)大学を卒業し,血液内科を志したのである。

抗白血病剤は表1の様にまとめることが出来る。これらは作用機序別に大きく量依存性(dose dependent)薬剤と時間依存性(time dependent)薬剤に分けることが出来る。量依存性とは用量に比例して効果が増強するものであり,時間依存性とは細胞分裂周期に応じて作用する(cell cycle specific)薬剤である。作用機序別分類としては表1に示す様な分け方もある。

これらの抗白血病剤の発達の背景として Skipper により提唱された理論的な根拠があったことを忘れてはならない。1964年に発表された有名な「total kill of leukemic cells」説である。薬剤により腫瘍量が50%縮小したとしても,細胞数は 10^{12} 個から対数目的には1オーダー減少した 10^{11} 個になるに過ぎない。いずれは再増殖してもとに戻ることから,腫瘍細胞を限りなくゼロに近づけなければならない,という理論である。

新しい抗白血病の開発と平行して発展したのは投与方法の工夫改良である。まず種々の抗白血病剤を組み合わせ投与する多剤併用療法が考案された。その効果として抗白血病力の増強,抗白血病のスペクトルの拡大,副作用の分散,耐性獲得の阻止,

collateral sensitivity の5つを挙げることが出来る。次にこの様な工夫と共にスケジュール療法が開発された。これは寛解導入療法 induction therapy, 地固め療法 consolidation therapy, 寛解維持療法 maintenance therapy, 強化療法 intensification therapy の4つのステ

ップから成り立っている。このほか交替維持療法 cyclic maintenance therapy や髄腔内注射療法など投与ルート工夫,或いは種々のサイトカインを併用して抗腫瘍効果を上げようとする試みが行われた。詳しくは成書に譲るが,この様な工夫によって治療成績は大いに向上した。



写真3. Sidney Farber

表1. 造血器悪性腫瘍に現在使用されている主な抗癌剤

1.ヌクレオシド系代謝拮抗剤	シタラビン cytarabine (cytosine arabinoside: Ara-C)
	エノシタビン enocitabine (behenoyl Ara-C: BHAC)
	フルダラビン fludarabine (2-fluoro-1-β-D-arabinofuranosyladenine)
	6-メルカプトプリン 6-mercaptopurine (6MP)
2.葉酸拮抗剤	メトトレキサート methotrexate (MTX)
3.トポイソメラーゼ阻害剤	トポイソメラーゼ 阻害剤
	a) アントラサイクリン
	ダウノルビシン daunorubicin (DNR)(Daunomycin)
	ドキシルビシン doxorubicin (DXR)(Adriamycin)
	イダルビシン idarubicin (IDA)
	b) ボドフィロトキシン
	エトポシド etoposide (VP-16)
	c) 触媒作用抑制剤 (Catalytic inhibitor)
	ソブゾキサソ sobzoxane (MST-16)
	トポイソメラーゼ 阻害剤
	イリノテカン irinotecan (CPT-11)
4.アルキル化剤	シクロホスファミド cyclophosphamide (CY)
	ブスルファン busulfan
	メルファラン melphalan
	ニムスチン nimustine (ACNU)
	ラニムスチン ranimustine (MCNU)
5.ピンカアルカロイド	ピンクリスチン vincristine (VCR)
	ビンデシン vindesine (VDS)
6.白金製剤	シスプラチン cisplatin (CDDP)
7.副腎皮質ステロイド	プレドニゾン prednisolone (PSL)
	デキサメタゾン dexamethasone
8.その他	L-アスパラギナーゼ L-asparaginase (L-Asp)
	ヒドロキシ尿素 hydroxyurea

補助療法の進歩

しかし、抗白血病剤はその基本的性格から健康な血液細胞にも障害を与えることを避けることが出来ない。最大の問題は骨髄抑制作用による血球減少に基づく感染症と出血傾向である。感染症に対してはDomagk(写真4)のプロントジルの開発に端を発した抗菌性化学療法が登場した。Domagkはこの業績により1939年ノーベル賞を受賞した。Flemming(1945年ノーベル賞受賞)によるペニシリンの発見は大戦中にその効果が再認識され、イギリスの宰相チャーチルの肺炎を治癒せしめたことで一躍有名となった。幸運なことはこれらの抗菌性薬剤の発見が、前述の抗白血病剤の開発と相前後して行われたことであった。

1970年代に入ると感染症対策として無菌環境の重要性が認識されだした。ヘパフィルターなどの技術開発によって、厳重な無菌環境をつくり出すことが可能となりその基準も設定された。更に1990年初頭になって顆粒球や単球系の造血因子であるG-CSF、GM-CSFなどが臨床の場に導入され、これも強力な感染症対策の武器となった。これらによって抗白血病剤使用時の骨髄抑制に基づく感染症の脅威は著しく軽減されることになった。

これに対して血小板減少による出血の危険に対しては、もっぱら成分輸血による血小板輸注が行われたのみであった。もちろん輸血の理論と実際は大戦の経験

を経てその重要性が認識され、その進歩は著しいものがあったのは事実である。しかし戦後、血栓止血領域の学問の進歩はめざましいものがあったにも拘わらず、実地臨床では血小板輸注以外の方法がなかった。極く最近になって幻の造血因子といわれたthrombopoietinの存在が明らかとなり、その白血病治療への導入の期待が高まってきた。

止血作用に止まらず、それ自身抗白血病剤としても大きな役割を持っている副腎皮質ステロイドホルモンの発見とその臨床応用は、白血病の治療に飛躍的な進歩をもたらした。このステロイドホルモンはもちろん血液疾患の領域に止まらず、臨床医学全般に計り知れない恩恵をもたらしたことは周知の事実である。この発見はKendall(写真5)により発見、応用されたもので彼は1950年、丁度20世紀の真ん中にHench、Reichsteinと共にノーベル賞を受賞し、この世紀の後半の臨床医学の大転換をもたらしたのであった。

以上の補助療法の進歩があって、初めて白血病の効果的な化学療法が可能になったといっても過言ではない。

化学療法と補助療法の進歩によって白血病の治療成績は飛躍的に向上し、無病生存率の向上に止まらず、治癒も十分期待できる時代となった。20世紀の真ん中に医師となって血液学の研究を志した筆者にとっては正に今昔の感に堪えないところである。



写真 4. Gerhard Domagk



写真 5. Edward C. Kendall

分化誘導療法

抗白血病剤による化学療法が白血病細胞の total kill を目標とした治療法であるのに対して、白血病の分化を誘導してアポトーシスに至らせる分化誘導法は、全く発想の異なる薬物療法といってよいであろう。前者はいわば悪者(白血病細胞)を死刑にしようというものであるのに対し、後者は更正施設に入れてまともな細胞にさせるもの、といったらよいであろうか。

この研究は京都大学の市川康夫が、胎児細胞から得られた蛋白質の中に白血病細胞の分化を誘導させる作用があることを見出し、D因子と名付けたことに始まる。この分化誘導療法の基礎的研究はわが国の市川と穂積本男に負うところが大きい。その後多数の分化誘導作用を持つ物質が見い出された。すなわちビタミンAの誘導体である 13-cis-retinoic acid, prednisolone, butyrate, 1- α -25-dihydroxyvitamin D₃ などである。また AraC のようにもともと抗白血病化学療法剤として用いられていたものが、用量を少量に変更することにより分化誘導作用が見られるようになるものもある。

臨床的に画期的な報告は1988年中国の上海医科大学の王教授(写真6)、M. Huang等によって為された(Blood. 72: 567, 1988)。彼等は急性前骨髄球性白血病(AML, FAB分類のM3)に対し all-trans retinoic acid (ATRA) を投与し24例中全例で完全寛解が見られたと報告したのである。それまでは世界各地で cis 型 retinoic acid が使用されており、ある程度の分化誘導作用が認められていたが、光学異性体である trans 型を用



写真6. 王教授(写真中央)
日中血液学会シンポジウム
1993年 中国成都にて

いたのが成功の原因であった。これは直ちに世界各地で追試され、有効率80~90%という驚くべき成績が確認された。その後の研究により APL では15, 17染色体の相互転座により PML-RAR というキメラ遺伝子が形成され、これがレチノイン酸受容体遺伝子 RAR の機能を抑制することにより白血病が発症するという機序が明らかになった。そして ATRA はこの機序を解除することが奏効の機序であることが判明した。このことから明らかに分化誘導療法は白血病の遺伝子の異常発現を修正させるというのがその本態である。従って分化誘導療法は今後の急速な進歩が期待される遺伝子治療と相俟って、更なる成果が期待される。

インターフェロン(IFN)

薬物による白血病治療という観点から見れば、これから述べる IFN も化学療法剤、分化誘導療法剤と同じである。しかし決定的に違う点は前二者が白血病細胞をターゲットとしているのに対し、IFN の主な作用は宿主生体の細胞側に働いて生体の防御力を強化するという点にある。このため IFN は Biological response modifier と呼ばれるのである。IFN はもともとウイルス感染を受けた動物細胞が産生し、動物の細胞内でのウイルスの増殖を阻止あるいは他の細胞へのウイルス感染を阻害(interfere)する、はっきりした種特異性を持つ物質(蛋白質)である。

この物質は1954年わが国の長野泰一(写真7)と小島保彦が発見したもので、彼らはこれをウイルス抑



写真7. 長野泰一

制因子と命名した。IFN という命名は 3 年後 Isaacs (写真 8), Lindenmann によってなされた(1957年)。

IFN には主な生理活性として抗ウイルス活性, 抗増殖活性, 免疫変換活性の三つの作用がある。

IFN がウイルス感染症だけでなく抗腫瘍作用も持っているらしいことは既に知られていたが, これが慢性骨髄性白血病 CML に驚くべき効果を有していることが明らかになったのは 1980 年代に入ってからであった。

米国 M.D. アンダーソン病院の Talpaz らは 1986 年から 87 年にかけて IFN が CML に著しい血液学寛解をもたらすこと, ついで Ph 染色体が消失したり陽性率が減少するという細胞遺伝学的効果を持つこと, 更に BCR / ABL キメラ遺伝子の消失あるいは減少という分子遺伝学的効果を持つことを報告し, その後の世界各地での追試によりこれが確認された。CML の原因と考えられる BCR / ABL が消失することがあるという事実は, 薬物による CML の根治の可能性を示すものとして注目すべきものがある。

しかし現在に至るも CML に対する IFN の作用機序の詳細, 特に Ph 陽性細胞ないし BCR / ABL 発現細胞を選択的に攻撃する機序はまだ明らかにされていない。

骨髄移植 (BMT)

骨髄移植 (Bone marrow transplantation: BMT) は化学療法などの単なる薬物療法と異なり, いわば集学的治療ともいふべき性質のものである。しかしその根本理念は化学療法で見られた白血病細胞を限りなくゼロに

近づけるという total kill of leukemic cells 説と異なるところはない。ただし化学療法には健康な残存血液細胞をも傷害するという隘路があったのに対し, BMT は薬物, 放射線などで白血病細胞を健康細胞もろとも徹底的に排除し, 空になった骨髄に健康な他人の造血幹細胞を移入するという発想であって, この点から見れば化学療法とは大きく異なったものといわねばならない。また BTM には心臓移植などのように他人の死を前提とする臓器移植に伴う倫理的側面を考慮しなくてすむという利点がある。

BTM はリンパ球を含む多数の免疫担当細胞が移入されるという他の臓器移植には見られない困難があったが, これを克服してヒトの疾患の治療に新しい局面を開いたものとして画期的意義を持つものであった。その後 BMT は当初考えられていた様な単なる骨髄の入れ換えという単純なものではなく, graft versus leukemic cell (GVL) という免疫学的治療としての性格を持つものであることが次第に明らかとなった。BMT は既に 1940 年代から主にフランスで検討が始まっていた。有名なものとしては 1959 年におこった原子炉事故における放射線被爆者に対する G. Mathé 等の報告がある。この報告は 1963 年になされ長期生存者が得られたとしているが, この報告には疑義を持つ人も少なくない。Mathé 以外にも E. E. Osgood, E. Lorenz, C. C Congdon, Leon Jacobson らによって BMT の地道な研究が行われていたが, これを本格的な治療技術にまで高めたのは E. D. Thomas (写真 9) である。

Thomas は 1950 年代から最初マウスで, その後犬を



写真 8. A. Isaacs



写真 9. E. Donnall Thomas

1984 年 Fired Hutchinson 癌研究所訪問時, 所長室にて中央は夫人 (教授の秘書を兼ねていた)

使って精力的な研究を行った。主な研究協力者としてはR. Epstein, R. Storb(写真10), D. Buckner, R. Fefer, P. Neiman等がいる。

ThomasがBMTをヒトにも応用して成功したのは3つの要因があったと考えられる。第1は造血幹細胞研究の進展である。既に前回述べた様に1960年代後半から造血幹細胞の研究は爆発的な進展を遂げた。BMTとは言葉を変えれば造血幹細胞移植に他ならないのである。第2は主要組織適合抗原研究の進歩が挙げられよう。それまでの研究の多くは主に拒絶反応やGVH反応のために失敗していたのである。第3は補助療法の進歩であって、BMT直後の無顆粒球の時期に対する無菌環境、種々のサイトカイン、輸血の応用、免疫反応に対する免疫抑制剤の進歩などによってBMTに伴う危険因子を除去することが可能となったこと、の3点である。これらはBMTの研究とほぼ同時に進化したことも幸運であった。

BMTは当初の同系(ヒトの場合は一卵性双生児)から始まり、ついで同種血縁関係、非血縁関係(いわゆる骨髄バンクによる)、一部HLA非適合の同種、自己、と移植の形式は次第に多様化し、また造血幹細胞のソースも骨髄から末梢血幹細胞、臍帯血幹細胞と拡大した。更に*ex vivo*での幹細胞のexpandなどの収量の増加を目的とした技術も進歩しつつある。

またBMTの成績の向上を目指して、患者の層別化を行うことも一般的となった。BMTの一つの大きな欠点は早期死亡が避けられないことである。たとえその率

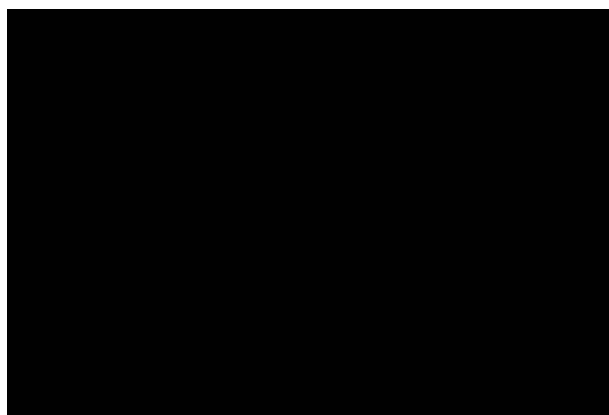


写真 10. Rainer Storb

1994年 新潟での日本血液学会総会で
招請講演者として来日した時

は低くとも、これは当該患者にとってはall or nothingの重大事項である。また高齢や一般状態のよくない人も適応制限となる。この点を解決しようとしたのが、BMTの免疫学的効果に着目したNon myeloablative stem cell transplantation - いわゆるmini transplantである。すなわち化学療法などによる白血病細胞除去を徹底的に行うことを避け、効果の主力をGVLに期待する方法である。この最終的な評価は今後の研究に待たねばならない。

新たな治療法の登場

白血病における分子異常が明らかにされるに従って、最近この点にターゲットをしばった新たな治療法が続々と登場しつつある。これらはいずれも未だ実験的段階にあるが、今後の成果が大いに期待される。これらについて、白血病の中でBCR / ABLキメラ遺伝子という特異的分子異常が最初に明らかにされた慢性骨髄性白血病CMLを例にとって簡単に触れてみたい。いずれもBCR / ABL融合遺伝子をターゲットとした治療法である。

1. ABL tyrosine kinase inhibitor

CMLではBCR / ABLキメラ蛋白が形成されることにより、チロシンキナーゼ活性が異常に亢進し、これが白血病細胞の異常増殖・分化と深く関わっていることが明らかにされている。ABL tyrosin kinase inhibitor; STI 571はBCR / ABLチロキナーゼに特異的な阻害効果を持つ物質であり、これによって白血病細胞(Ph陽性細胞)の分化増殖を抑制し、アポトーシスに誘導しようという治療法である。

多くの基礎的検討を経た後、臨床実験の段階に入った。1999年12月に開かれた第41回国血液学会(ASH)では驚異的な臨床成績が発表されて注目を集めた。すなわち約96%の症例で血液学的寛解が得られ、細胞遺伝学的寛解例も得られた、というものであった。CMLではIFN抵抗性の慢性期の例や急性転化例にも、またPh陽性ALLにも有効といわれる。副作用、再発率など今後解決しなければならない点も指摘されている。

2 . アンチセンス DNA 療法

BCR / ABL キメラ遺伝子から転写された mRNA に対して、相補的 DNA 分子を化学的に合成し、これを投与することにより標的細胞に二重鎖を形成させ機能発現をブロックしようという原理に立脚した治療法である。理論上正常細胞には影響が及ばないメリットがある。しかし既に 10 年来検討が行われているがまだ必ずしも期待通りの成果は得られていない。

3 . 免疫療法

既に述べた mini transplant もこのカテゴリーに入る。また骨髄移植後の再発例に対し、ドナーのリンパ球にあらかじめ自殺遺伝子を組み込んでおく DLI (doner lymphocyte infusion) 療法も、やはり免疫学的効果を狙ったものである。

最近、樹状細胞 dendritic cell は抗原取り込み能や遊走能、抗原提示能などが強く、ナイーブな T 細胞を活性化する作用が強いことが明らかとなった。このすぐれた抗原提示能を有する樹状細胞に、癌蛋白あるいは蛋白由来のペプチドを感作させて CD8 陽性 T 細胞を誘導し、腫瘍細胞を特異的に傷害しようとする治療法が開発されつつある。CML の場合、患者自身の樹状細胞が既に BCR / ABL 融合蛋白に感作されている訳であるから、感作の手順を省略することが出来る。患者自身の樹状細胞を種々の方法で誘導、expand させて、これを患者の体内に戻すだけで良いことになる。

4 . Ribozyme, Maxizyme

Ribozyme は RNA に特異的な塩基配列をとらせ、基質とする RNA 鎖を特定の部位で切断出来るように設計した、いわば分子ハサミとも言うべきものである。特異性が高く、副作用がないことから癌やエイズなどを標的とする遺伝子治療の応用が検討されている。しかし CML の場合通常ハンマーヘッド型の Ribozyme は正常な ABL も切断してしまうといわれる。この点ダイマー構造をとって作用する Maxizyme (minimized active X-shaped intelligent ribozyme) は BCR / ABL という特異的な部位だけを認識する ribozyme として機能するもので、正常遺伝子には障害を与えない優れた特性を持つことが知られている (多比良和誠)。stability, delivery の方法などで検討すべき点が残されているが、

これらの問題点を解決していけば将来有望な治療法となる可能性がある。

5 . telomerase 阻害分子

周知の如く染色体のテロメア長は細胞分裂と共に短縮していく。このテロメアの DNA 修復酵素がテロメラーゼであるが、この酵素の catalytic subunit である hTERT の dominant-negative の 3 番目の exon の 2 つの領域を換えたテロメラーゼ阻害分子 DN-hTERT による遺伝子治療が検討されている。この DN-hTERT を導入することによりテロメラーゼ活性が遮断されて細胞のアポトーシスが誘導されるが、これを白血病の治療に応用しようというものである。将来的な可能性を持った方法である。

おわりに

3 回にわたって白血病の病態と治療の研究史を概観した。白血病という極めて大きなテーマを語るにはいささか不備の点を免れないが、この歴史の中で活躍した先人達の業績を偲び、今後の研究の指針として、いささかでもお役に立つことがあれば幸いである。

The Founders of Modern Hematology
Series 6. - The History of Leukemia Research

History of Leukemia Therapy

Akira SHIBATA

Tachikawa Medical Center

3-2-11 Kandamachi, Nagaoka, Niigata 940-8621