



急性骨髄性白血病とFLT3阻害剤の登場

平野大希[†]

IRYO Vol. 78 No. 1 (65–68) 2024

【キーワード】急性骨髄性白血病, FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) 阻害剤, ギルテリチニブ, キザルチニブ

●●AML治療の現状

初発AML (Acute Myeloid Leukemia) 患者に対する標準的治療は、アントラサイクリン系抗癌剤とシタラビンの併用が寛解導入療法である。その中で化学療法のみでは予後不良と考えられる（または治療抵抗性の）患者に造血幹細胞移植を必要とする。近年AMLの網羅的遺伝子変異解析がすすみ、それぞれが有する遺伝子変異および染色体異常に基づく予後因子の層別化がされ、AMLで認められる遺伝子変異を標的とした分子標的治療薬が開発され、寛解導入療法に加える臨床試験も行われてきている。FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) 遺伝子変異は成人AMLの約30%に認められ、予後不良因子（一部のパターンを除く）とされており治療成績の向上が期待されている。

●●FLT3とその変異

FLT3は、主に幼弱骨髄細胞に発現し、細胞外の5つの免疫グロブリン (Ig) 様領域、細胞内の膜貫通 (juxtamembrane : JM) 領域、および2つのチロシンキナーゼ (TK) 領域からなるⅢ型チロシンキナーゼである。FLT3リガンド (FLT3L) が結合

することにより、TKが活性化され、血液細胞の分化・増殖と造血幹細胞の自己複製に重要なシグナル伝達に参与する¹⁾。FLT3分子は定常時には単量体として存在するが、FLT3LがFLT3分子の細胞外領域に結合すると、二量体を形成するとともに立体構造の変化が生じ、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate : ATP) が結合することによりTKが活性化される (図1)²⁾。

FLT3遺伝子変異は成人AMLの約30%に認められ、2種類に大別される。1つは傍JM領域の一部が繰り返されるFLT3-ITD (internal tandem duplication)、もう1つはTK領域に位置するD835周辺の残基における変異FLT3-TKD (tyrosine kinase domain) である。いずれの変異においてもFLT3キナーゼは恒常的に活性化され、主にRAS/MAPK, PI3K/AKTなどの下流分子を活性化させ、FLT3-ITDではさらにシグナル伝達兼転写活性化因子5 (signal transducer and activator of transcription 5 : STAT5) の活性化も誘導することで白血病細胞を増殖促進させる。

●●FLT3阻害剤

FLT3阻害剤はこのようなFLT3を介したシグナ

国立病院機構名古屋医療センター 血液内科 十医師
 著者連絡先：平野大希 国立病院機構名古屋医療センター 血液内科
 〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1
 e-mail : hirano.daiki.jq@mail.hosp.go.jp
 (2023年9月16日受付 2023年12月15日受理)
 FLT3 Inhibitors in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia
 Daiki Hirano
 NHO Nagoya Medical Center
 (Received Sep. 16, 2023, Accepted Dec. 15, 2023)
 Key Words : acute myeloid leukemia, FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) inhibitor, Gilteritinib, Quizartinib