

「最新の臨床検査」～ここまでする外注検査～

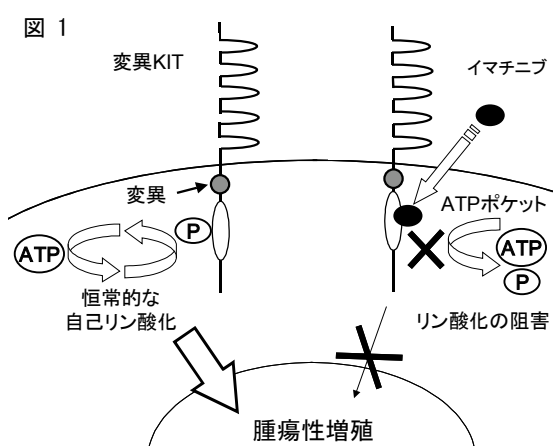
腫瘍の検査：分子標的療法を目的とした肥満細胞腫の c-kit 遺伝子変異検査

○ 盆子原誠

日本獣医生命科学大学・獣医臨床病理学教室

【はじめに】犬において、肥満細胞腫は分子標的薬イマチニブ（商品名グリベック・ノバルティス）の効果が報告されている唯一の腫瘍である^{1,2)}。しかしながら、イマチニブは全ての肥満細胞腫に対して効果を示すわけではない。イマチニブは特定の症例においてのみ効果を示し、特に c-kit 遺伝子に変異を有する肥満細胞腫で効果が期待される。本発表では、犬の肥満細胞腫においてイマチニブを用いる際の c-kit 遺伝子変異検査の有用性について解説する。

【イマチニブとは】イマチニブは人の慢性骨髄性白血病（CML）の治療薬として開発された薬である。CML では染色体の間で相互転座が起こり、フィラデルフィア染色体と呼ばれる特殊な染色体の形成が見られる。そこから作られるタンパク質は BCR/ABL と呼ばれ、恒常的なチロシンキナーゼ活性を有し、これが CML の発生メカニズムと考えられている。イマチニブは、この BCR/ABL のチロシンキナーゼを選択的に阻害する低分子有機化合物として開発され、CML 患者で劇的に治療成績を上げた。また、イマチニブは人の消化管間質腫瘍（GIST）においても高い抗腫瘍効果を示す。GIST では KIT がイマチニブの標的分子となる。KIT は c-kit 遺伝子にコードされる III 型のチロシンキナーゼ受容体で、幹細胞因子(SCF)の結合により、二量体を形成し、チロシンのリン酸化を介して細胞の分化・増殖などを誘導する。GIST では、しばしば c-kit エクソン 11 に変異が発生しており、これにより KIT の細胞膜近傍領域のアミノ酸配列が変化し、SCF の結合なしにチロシンのリン酸化が起こる。この恒常的な自己リン酸化、すなわち細胞増殖シグナルの恒常的な伝達が細胞の腫瘍性増殖を引き起こすと考えられている（図 1）。GIST において、イマチニブは KIT の ATP 結合部位（ATP ポケット）に入り込み、ATP の結合を阻害する事でリン酸化を抑制する（図 1）。これにより増殖シグナルが絶たれ、標的細胞は増殖が停止し細胞死が引き起こされる。



【犬の肥満細胞腫におけるイマチニブの効果】

犬の肥満細胞腫、特に高グレードの肥満細胞腫では、GIST と同様に c-kit エクソン 11 に

変異を持つ場合があることが知られている。そこで、犬の肥満細胞腫に対するイマチニブの効果を検討した。

まず肥満細胞腫の犬 21 症例より腫瘍細胞を採取し c-kit エクソン 11 の変異解析を行った。次いで、これら 21 症例にイマチニブを 10 mg/kg SID で 1-9 週間投与し、腫瘍の反応を評価した。図 2 に変異の有無とイマチニブ投与後 1-2 週間の腫瘍の反応を示した。

21 症例中、10 症例でイマチニブによる著しい腫瘍の退縮が認められ (CR あるいは PR)、11 症例では認め

られなかった (SD あるいは PD)。21 症例中、c-kit エクソン 11 の変異は 5 症例で検出され、これら変異が見られた 5 症例ではすべて効果が見られた。しかしながら、変異が認められなかった 16 症例中 5 症例においても、著しい腫瘍の退縮が認められた。

以上の結果から、c-kit エクソン 11 に変異が見られる場合はイマチニブの効果が期待できると考えられる。ただし c-kit エクソン 11 の変異が検出されない症例でもイマチニブの効果が見られる場合があり、これらの症例ではエクソン 11 以外にリン酸化の亢進を引き起こす変異があるのではないかと考えられる。

【c-kit 遺伝子変異の検査】

イマチニブは標的とする分子に異常がなければ効果を示さない。従って、肥満細胞腫の症例に対して闇雲にイマチニブを使用しても期待外れの結果になる場合がある。さらにイマチニブは薬価がきわめて高価であるため、安易に使用する事は難しい。今後、高精度にイマチニブの適応症例を判別する検査の確立が必要であるが、現在のところ c-kit エクソン 11 の PCR による変異解析が使用を決定する上で有用な判断材料と考えられる。犬の c-kit エクソン 11 における重複配列の挿入変異の検査は、現在いくつかの商業ラボで行われている。ただし、変異が見られない症例でもイマチニブに感受性を示す場合がある事は考慮に入れておく必要がある。

【参考文献】

- 1) Isotani M, Ishida N, Tominaga M, et al. 2008. Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs. J Vet Intern Med. 22(4):985-988.
- 2) Marconato L, Bettini G, Giacoboni C, et al. 2008. Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumors and bone marrow involvement. J Vet Intern Med. 22(4):1001-1007.

