

犬の肥満細胞腫のイマチニブ耐性化に関する臨床的および細胞生物学的解析

○守口 昌悟¹⁾、佐野 文郁¹⁾、林 麻央¹⁾、池田 紘子¹⁾、今井 貴昌¹⁾、小林 正人¹⁾、山下 傑夫²⁾、
小野 憲一郎²⁾、田村 恭一¹⁾、盆子原 誠¹⁾、鷺巣 月美¹⁾

1)日獣大・獣医臨床病理、2)日本動物高度医療センター

【背景】

KIT に変異を有する犬の肥満細胞腫(MCT)ではイマチニブが奏功するが、ほとんどの症例で最終的に耐性を獲得する。一方、イマチニブ耐性化に関連した臨床的な解析はほとんど行われておらず、また耐性化に関わる分子機構についても明らかにされていない。今回、イマチニブ耐性を獲得した MCT における臨床的転帰および株化細胞における耐性化機構について解析した。

【材料・方法】

イマチニブが奏功した MCT 症例の中で、イマチニブ耐性が認められその後の追跡調査が可能であった 9 症例の臨床データを解析した。これら 9 症例中 7 症例では、イマチニブ耐性後の腫瘍サンプルを用いて *KIT* の 2 次変異の有無を検討した。さらに、イマチニブ感受性の変異 *KIT* を発現する MCT 株化細胞(VI-MC および CoMS)から、持続的なイマチニブの暴露によって耐性株を作製し(rVI-MC1 および rCoMS1)、これらの細胞におけるイマチニブ耐性化機構を解析した。

【結果】

9 症例における臨床ステージは、ステージ I (1 例)、II (1 例)、III (4 例)、および IV (3 例)で、組織学的グレード分類を行えた 5 症例はそれぞれ、グレード II (3 例)、および III (2 例)であった。イマチニブ投与開始から耐性獲得までの期間は 21–323 日(中央値 91 日)であり、耐性獲得後の生存期間は 13–269 日(中央値 81 日)であった。イマチニブ投与開始からの生存期間は 68–592 日(中央値 200 日)であった。*KIT* の 2 次変異は 7 症例中 1 症例で見られ、この症例では exon 17 に点変異(c.2463T>A)が同定された。イマチニブ耐性細胞株を用いた解析では、rVI-MC1 で *KIT* exon17 に 2 次変異(c.2443G>C)が認められた。この変異を持つ *KIT* は恒常的にリン酸化することが示され、また、このリン酸化はイマチニブによって抑制されないことが明らかとなった。一方、rCoMS1 では *KIT* の 2 次変異は認められなかったが、*KIT* の発現レベルが著しく増加していることが明らかとなった。この過剰な *KIT* の発現に伴い、rCoMS1 のイマチニブ感受性は低下した。

【考察】

今回解析した 9 症例では、早期にイマチニブ耐性を獲得した症例ほど耐性獲得後の生存期間が短い傾向が見られた。耐性獲得までの期間あるいは耐性獲得後の生存期間と組織学的グレードあるいは臨床ステージの明らかな関連性は認められなかった。臨床例および rVI-MC1 で同定された *KIT* の 2 次変異は、いずれも *KIT* 活性化ループをコードする exon 17 に存在していた。*KIT* の活性化ループの変異は *KIT* を auto-activation form に変化させイマチニブ抵抗性が生じることが報告されている。これらのことと rVI-MC1 における解析結果を考慮すると、exon 17 に 2 次変異が見られた症例では、この変異がイマチニブ耐性化の主要因と考えられた。一方、臨床例の解析から、イマチニブ耐性を獲得した症例において *KIT* に 2 次変異が生じる割合は低いと推測された。さらに、rCoMS1 では *KIT* の過剰な発現がイマチニブ耐性化に関与することが示唆されたことから、MCT のイマチニブ耐性化にはこのような 2 次変異非依存性の分子機構が中心的な役割を果たしていると考えられた。