

小動物腫瘍症例における分子標的薬-1

鳥取大学農学部附属動物医療センター 特命助教 山下 真路

癌に対する化学療法という戦略

悪性腫瘍に対する化学療法は近年までいわゆる「抗癌剤」治療を指していた。抗癌剤による治療は腫瘍の種類にもよるが、高い治療効果を持ち、人および小動物医療において症例の生存期間を延長させてきた。従来の抗癌剤は、ほとんどすべての細胞が持つ細胞増殖や代謝などの維持機構に対して攻撃を仕掛け、正常細胞よりも増殖や代謝が亢進した癌細胞を叩く手法をとっている。この治療法は腫瘍細胞の方が代謝が早いという「特異性」を標的として行われるが、当然、腫瘍細胞以外の細胞のクリアランス期間の短い細胞（消化管粘膜の細胞や血球系細胞、皮膚の細胞など）にも影響を及ぼす。つまり癌細胞が先に死ぬか、生体の正常細胞が先に死ぬかというチキンレースのような治療である。ちなみに抗癌剤治療がチキンレースであるという例えは人の医療には当てはまるが、小動物では投与量が少なくあまり当てはまらない。例えばドキソルビシンを単独で使用する場合、犬の場合は $30\text{mg}/\text{m}^2$ (20kg の犬の場合は $1.1\text{mg}/\text{kg}$) を 1 回投与後、三週間休薬するというのが一般的なプロトコルであるが、人の場合は $0.2\text{mg}/\text{kg}$ を 1 日 1 回 4~6 日間連続で投与し、7~10 日間休薬するという 1 クールを 2~3 クール繰り返すというかなりハードな治療計画（ドキソルビシン添付文章より）となる。

一方で近年一般的に使用され、癌の種類によっては第一選択になってきている“分子標的薬”は癌細胞の細胞増殖や細胞の維持機構に重要な役割がある上に正常細胞においてほとんど発現していない“癌特異的な分子”に対して攻撃する治療薬である。この分子標的薬は従来の抗癌剤に比べて副作用が出にくいというのは想像ができるが、面白いのは腎癌などの抗癌剤治療に反応しない癌で治療効果が認められたところである。

人と小動物における分子標的薬

分子標的薬は人の慢性骨髄性白血病に対してイマチニブ（商品名：グリベック）が 2001 年に日本で認証され、その後、複数の分子に対する分子標的薬が続々と認可されてきている（表 1） [1]。

表 1. 現在日本で認可されている分子標的阻害薬

一般名（商品名）	標的分子（チロシンキナーゼ）	適応腫瘍
イマチニブ（グリベック）	BCR-ABL, KIT, PDGFR	慢性骨髄性白血病、GIST（消化管間質腫瘍）
スニチニブ（スーテント）	KIT, PDGFR, VEGFR, FLT3	GIST、腎細胞がん、NET（神経内分泌腫瘍）
ソラフェニブ（ネクサバル）	Raf, VEGFR, PDGFR, KIT	腎細胞がん、肝細胞がん、甲状腺がん
ダサチニブ（スプリセル）	BCR-ABL, KIT, PDGFR	慢性骨髄性白血病
ニロチニブ（タシグナ）	BCR-ABL, KIT, PDGFR	慢性骨髄性白血病
ゲフィチニブ（イレッサ）	EGFR	非小細胞肺癌
エルロチニブ（タルセバ）	EGFR	非小細胞肺癌
ボスチニブ（ボシュリフ）	BCR-ABL	慢性骨髄性白血病
ラバチニブ（タイケルブ）	EGFR, Her2	乳がん
バゾパニブ（ヴォトリエント）	Multi-kinases	腎細胞がん、軟部腫瘍
アキシチニブ（インライタ）	Multi-kinases	腎細胞がん
テムシロリムス（トーリセル）	mTOR	腎細胞がん
エベロリムス（アフィニートル）	mTOR	腎細胞がん

表に掲載した分子標的薬の標的分子はすべてチロシンキナーゼに関わる分子であり、癌ではこれらの分子に関わる遺伝子に変異し、恒常的なリン酸化が生じることによって機能が亢進し、癌細胞の維持に有利な状態を作り出す[2]。例えば、BCR-ABL は下流の多様な細胞シグナルを活性化し、細胞増殖の亢進、アポトーシス抵抗性、分化抑制を引き起こす。その他にも KIT や PDGFR は癌細胞の増殖や生存に関わり、VEGFR および mTOR などは癌組織周囲及び内部への血管新生を促進する。分子標的薬はそれぞれこれらのチロシンキナーゼに影響を与えるが、その強さが薬によって違う。分子標的薬として一番有名なイマチニブは BCR-ABL や KIT への結合力が強いが、スニチニブはイマチニブよりも KIT への結合力が強い。このためイマチニブ耐性の癌に対してスニチニブが使われる。作用が強いのであれば最初からスニチニブを使えばいいと考えてしまうが、スニチニブはマルチターゲットチロシンキナーゼ阻害薬という様々な標的に影響を及ぼす薬であるため、多様な副作用が発現してしまうという欠点を持つ。このように分子標的薬では、どの薬がどの分子にどのくらい強く作用するかと、どの腫瘍にどのような分子が発現しているかが重要なポイントとなり、人医療では基礎および臨床における情報によってこれらの適応範囲が確立されつつある。

日本の獣医領域では人の分子標的薬であるイマチニブ（商品名：グリベック）が肥満細胞腫に対する効果が確認され、また、トセラニブ（商品名：パラディ

ア) が同じく肥満細胞腫に対する治療薬として動物用薬剤が販売されている。また、ヨーロッパではマシチニブ（商品名：マシベット）という動物用分子標的薬が販売されているが、日本では入手しづらい。イマチニブは 2000 年頃から犬の肥満細胞腫に対しての効果が報告され始め、獣医領域においては比較的一般的な治療薬である。イマチニブは人の慢性骨髄性白血病の治療薬として 2001 年に米国と日本で認可されたが、その圧倒的な臨床効果によってこの疾患の予後は劇的に改善され、わずか数年で慢性骨髄性白血病の第一選択薬となった。この薬剤の主な標的は BCR-ABL タンパク質であるが、KIT タンパク質および PDGFR タンパク質のチロシンキナーゼ活性を抑制する。KIT は正常な肥満細胞、血液前駆細胞、メラノサイト、生殖細胞や GIST（消化管間質腫瘍）の発生源とされるカハール細胞において発現が認められ、悪性腫瘍では肥満細胞腫や GIST において発現亢進が認められる[3]。肥満細胞腫に発現している KIT を標的としたイマチニブの治療は少数の報告ではあるが効果が認められており[4]、今後、従来の抗癌剤との最適な組み合わせプロトコルが確立されていくであろう。トセラニブは人での臨床応用や治験は行われておらず、おそらく開発当初から小動物向けの薬剤として研究された珍しい薬剤である[5]。基本的な標的分子は KIT、PDGFR、VEGFR などであるが、その他の標的に対しても影響のあるマルチターゲットチロシンキナーゼ阻害薬である[6]。トセラニブは犬の肥満細胞腫に対する治療薬として認可されているが、血管新生を促す VEGFR に対する阻害効果が認められることから、その他の癌に対しても治療効果が期待されている。適応が似ているイマチニブとトセラニブであるが、いくつか相違点がある。分子標的薬は高額であることが多いが、イマチニブとトセラニブをそれぞれ 1 回投与量 10mg/kg と 3.25mg/kg と考えるとトセラニブの方が約半分の価格となりトセラニブの方が飼い主に受け入れられやすい。肥満細胞腫に対する効果は直接的な効果は比較できないがイマチニブは 38 例中の 16 例（42%）で治療効果が認められ[4]、トセラニブではグレード 2 と 3 の肥満細胞腫に対して治験を行っているが、86 例中 37.2% で治療効果が認められている[7]。また、トセラニブはその他の固形癌に対しても治療が試みられ、肛門嚢腺癌、転移性骨肉腫、鼻腔癌などでも一部で効果が認められている[6]。これらの薬剤の作用は基本的に類似しているため、予想される副作用も類似しているが、使用され始めてからの歴史が短いために明確な情報は存在しない。イマチニブでは吐き気や蛋白尿、無気力や肝酵素の上昇などであるが、深刻な副作用はあまり報告されていない[4]。

トセラニブでは下痢や嘔吐などの消化管障害が多く、その他に食欲不振や無気力、皮膚障害や骨格筋への症状がみられたと報告されている[7]。症例数が少ないとはいえイマチニブよりもトセラニブの方が副作用が多様で頻度が高い印象を受ける。これはトセラニブがマルチターゲットチロシンキナーゼ阻害薬であることが影響していると考えられる。人の分子標的薬でイマチニブに反応しない症例に投与されるスニチニブはトセラニブと同じマルチターゲット阻害薬であるが、この薬剤も血小板減少から甲状腺機能障害まで様々な副作用が生じる。従来の抗癌剤のような強い骨髄抑制が生じる可能性が低いものの、マルチターゲット阻害薬であるトセラニブにも副作用が存在するというを理解する必要がある。今後、様々な特徴のある分子標的薬が研究されると考えられるが、より単独の分子“特異的”な薬剤の発見と、癌の種類による“特異的”な分子の高発現が発見されることによって副作用が少なく効率的な治療が可能となると考えられる。

最後に：

次号では、これまでに報告された小動物の分子標的薬の報告と本院にてトセラニブを使用し、良好な経過が得られた症例について紹介する。

引用文献

1. 文部科学省新学術領域研究：化学療法基盤支援活動ホームページ
2. 実験医学 秒進分歩する癌研究と分子標的治療 29; 2 2011.
3. Hirota et al. (1998) Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 23; 279 577-580.
4. Bonkobara et al. (2015) Dysregulation of tyrosine kinases and use of imatinib in small animal practice. *Vet. J.* 205; 2 180-188.
5. Liao et al. (2002) Inhibition of constitutively active forms of mutant kit by multitargeted indolinone tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 100; 2 585-593.
6. London et al. (2013) Kinase dysfunction and kinase inhibitors. *Vet. Dermatol.* 24; 1 181-187.
7. London et al. (2009) Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin. Cancer Res.* 15; 11 3856-3865.