

腫瘍最前線レポート - 第72回

～筆者から一言～

今回は **Palladia** 以外の分子標的治療薬の組織級肉腫に対する効果に関してです。アメリカでは最近、犬の癌組織の遺伝子検査を行うラボが増えてきています。ヒトの医療では遺伝子変異はかなり一般的に行われており、遺伝子情報にもとづく個別化医療を受けるために必要な、重要な検査の一つと認識されています。多数のがん関連遺伝子を調べることで、特定の遺伝子変異を特定し、その結果にもとづいた最適な分子標的治療薬を用います。筆者は遺伝子検査サービスをまだ利用したことがありませんが、今後犬における安全性がきちんと確立し、特定のがんに対する標的治療薬の成果が明らかになった際には、利用しはじめようと考えています。治療の選択肢が増えることは、喜ばしいことです。今回の論文も、イヌの組織球肉腫に対し MEK 阻害剤が有効である可能性を示唆するものであり、今後のさらなる研究が期待されます。

組織球肉腫のトランスレーショナルモデルに対する MEK 阻害の効果

Mol Cancer Ther. 2018 Nov;17(11):2439-2450. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1273.

Targeting MEK in a Translational Model of Histiocytic

Sarcoma

Marilia Takada, Jeremy M L Hix, Sarah Corner, Peter Z Schall, Matti Kiupel, Vilma Yuzbasiyan-Gurkan

組織球肉腫はヒトにおいて、悪性度が高いが発生頻度の低いがんであり、治療オプションが限られているため予後が悪い。犬は組織球肉腫を比較的高率に自然発生する唯一の種であり、トランスレーショナルモデルとして有益である可能性がある。この研究では、犬の自然発生腫瘍から採取した組織球肉腫細胞を用いた薬剤のハイスループットスクリーニングにより、これらのがん細胞に対し MEK 阻害剤であるトラメチニブが特に有効であることが示された。組織球肉腫細胞株の一つは PTPN11 (E76K) に変異を、もう一つの細胞株は KRAS (Q61H) に変異をもち、これらの変異は発癌に関与する MAPK シグナリングの活性化と関連している。これらの変異はいずれも、ヒトの組織球肉腫で報告されている。トラメチニブに感受性のある細胞株は、カスパーゼ 3/7 の有意な増加に示されるとおり、アポトーシスを誘導することにより細胞殺傷効果を示した。さらに、インビトロで認められた結果は、アグレッシブな播種性組織級肉腫である、脾臓組織球肉腫の異種移植同所性マウスモデルでも同様に認められた。トラメチニブを投与した組織球肉腫異種移植マウスは、トラメチニブを投与しなかった移植マウスと比べ生存期間が有意に長かった。トラメチニブの標的阻害効果は、MEK の下流である ERK 活性が、トラメチニブ投与を行ったマウスにおいて有意に下方制御されたことによって証明された。さらに、トラメチニブは血漿と腫瘍組織において治療域のレベルが検出された。これらの結果は、犬組織球肉腫において MAPK シグナリングの調節異常が起こっており、少なくとも一部の組織球肉腫症例において、MEK を阻害することにより抗腫瘍効果が得られる可能性があることを示している。犬組織球肉腫においてトラメチニブの有効性と安全性を示す臨床試験が必要であり、ヒトでの組織球肉腫に対する治療に有益な情報が得られるかもしれない。

Histiocytic sarcoma in humans is an aggressive orphan disease with a poor prognosis as treatment options are limited. Dogs are the only species that spontaneously develops histiocytic sarcoma with an appreciable frequency, and may have value as a translational model system. In the current study, high-throughput drug screening utilizing histiocytic sarcoma cells isolated from canine neoplasms identified these cells as particularly sensitive to a MEK inhibitor, trametinib. One of the canine cell lines carries a mutation in PTPN11 (E76K), and another one in KRAS (Q61H), which are associated with the activation of oncogenic MAPK signaling. Both mutations were previously reported in human histiocytic sarcoma. Trametinib inhibited sensitive cell lines by promoting cell apoptosis, indicated by a significant increase in caspase 3/7. Furthermore, *in vitro* findings were successfully recapitulated in an intrasplenic orthotopic xenograft mouse model, which represents a disseminated aggressive form of histiocytic sarcoma.

Mice with histiocytic sarcoma xenograft neoplasms that were treated with trametinib had significantly longer survival times. Target engagement was validated as activity of ERK, downstream of MEK, was significantly downregulated in neoplasms of treated mice. Additionally, trametinib was found in plasma and neoplastic tissues within projected therapeutic levels. These findings demonstrate that in dogs, histiocytic sarcoma may be associated with a dysfunctional MAPK pathway, at least in some cases, and may be effectively targeted through MEK inhibition. Clinical trials to test safety and efficacy of trametinib in dogs with histiocytic sarcoma are warranted, and may provide valuable translational information to similar diseases in humans.