

イマチニブ耐性の原因 その2 2016.10.11 by Sunny NC

(イマチニブ耐性の分子的メカニズム)

今回は、「二次変異発生の初期の密度」を書こうと思いましたが、その前に順序的に良いのではと「二次的変異がどう起こるか、それが故に耐性がでるか」をポストします。これらは 2005 年ほどから部分的な多くのレポートが出されています。それらの中で 2007 年の総括編的なレポートを見つけました。

このレポートは：

“Improved Insight into Resistance Mechanisms to Imatinib in Gastrointestinal Stromal Tumors: A Basis for Novel Approaches and Individualization of Treatment”

Stefan Sleijfer, Erik+Wiemer, et.al. March 5, 2007

<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/12/6/719.full>

この 2007 年のレポートは D842V 変異、PDGFR- α 、または wild-type にイマチニブが効かない GIST を早期耐性 (early progression) と呼び、これに対しイマチニブ治療を開始し腫瘍抑制が一時的に効果があったが、その 3 ヶ月、または 6 ヶ月以降に進行が起こるものを後期進行 (late progression) と定義されています。繰り返しますが、これは 2007 年当時の説です。

長い翻訳は避けて、イマチニブ耐性に関する部分を下に箇条書きしました。

1. イマチニブ耐性による GIST の後期進行は、イマチニブの影響下で起こり、二次的な変異による耐性獲得のメカニズムの結果で起こる。(1)
(私のコメント：これは 2007 年の説です。これにチャレンジする最近のサイトを後に紹介します。)
2. 耐性はほとんどの抗癌剤でもおこりレゴラフェニブでも起こる。(2)
Even with newer licensed multitarget kinase inhibitors such as regorafenib, resistance develops over time.
3. おそらく最も重要なイベントは、最初の変異の後に二次 c-kit 突然変異の発生で 50%~70%の GIST が進行している。二次変異は、主に ATP 結合

部位、または **c-kit** のキナーゼ活性化ループの近傍に起こり、**c-kit** 遺伝子のコード領域のエクソン 13、14、17 または 18 が変異している。これらの二次変異は **c-kit** タンパク質の立体構造変化（形の変化）を引き起こし、イマチニブの結合を妨害しイマチニブの感受性が低下する。

4. まだ理由は解っていないが、二次変異は 60%の一次変異エクソン 11 に頻繁におこっており、エクソン 9 の 20%に起こっている。

（注：私の記憶ですが、**Wild type, PDGFR** の変異には二次変異が起こらないようです。）

5. 二次変異は患者の同一腫瘍内の別場所、または他の臓器の別個の腫瘍内で見つかっている。これは **GIST**（増殖によるクローニング）の遺伝的不安定性を示している。

6. **GIST** の後期進行をもたらす別の潜在的なメカニズムは（**GIST** 細胞の **c-kit** の増幅だとの説もある。これは **c-kit** 受容体が増加し、イマチニブの阻害能力を上回り、全体的に薬の阻害効果が下がる。しかしこのメカニズムは本当に臨床的に関連があるかは疑問である。

（コメント：これが起こっていれば、イマチニブ 1 日 400mg より 600、800mg 服用の方が耐性が出る確率が低くなるはずだが、**Exon11** 変異ではそうでない。しかし **Exon9** 変異では最初から 600、800mg 服用が勧められている。）

7. 後期進行に寄与する可能性がある現象は **c-Kit** または **PDGFR- α** 以外のシグナル伝達経路の活性化である。これによりイマチニブの全体的な制御効果が減少し、無制御な腫瘍細胞の増殖に至る。

（コメント：これはもっと詳細の説明が必要でしょう。）

8. 独立因子として、より大きな腫瘍が二次変異を発症する可能性がより高いという事実がある。

（コメント：ここには書かれていないが、腫瘍径以上に腫瘍の活性化を示す **Mitotic rate**, 細胞分裂進行中の頻度が二次変異を発症する可能性がより高いと実証されている。これはこのレポートの大きな欠点だと思います。）

9. 耐性を示す別のメカニズムは、**GIST** 細胞内の P-糖タンパク質などの薬剤排出ポンプの過剰発現により細胞内のイマチニブの濃度の減退との説がある。

(コメント：初めて読む説です。)

10. 薬理的因子はイマチニブの有効性が時間的に損なうおそれがある。高レベルな血液 α 1 酸性糖タンパク質 (blood protein α 1-acid glycoprotein) はイマチニブと結合し、薬剤の有効性を減少させることがリポートされている。さらにイマチニブの薬物 (血中) 濃度は、時間経過とともに減少すると実証されている。この減少は、1 年間以上の治療を受けた患者におけるイマチニブの曲線下面積 (AUC) は、治療 1 ヶ月後に測定した AUC の約 50% であることが実証されている。しかし、これらの薬理的要因と腫瘍進行との正確な関係は現在のところ不明である。

ここに箇条書きしたのはこのリポート”Resistance Mechanisms to Imatinib”のセクションに書かれています。詳細は各々参照された原文のサイトを見てください。

私のコメント

1 と 3 ではイマチニブ服用続行が二次変異を誘発するようにも読みとれます。英語では “起こす” は “cause “と他動詞である” 引き起こす “なる因果関係を示す動詞が使われます。しかし、” 起こる ” は ”occur” と自動詞の “起こる, 発生する” が使われています。これで英文から日本語への翻訳のニュアンスが間違われる可能性も高くなるのでしょうか。

添付したのは私の再発した GIST の腫瘍径の変移をグラフ化したものです。



摘出手術から二乗的に増殖したと仮定し、2004年にグリベック服用後のCT画像の最長径を示しました。2013年にUCLAからStanford病院のCTに変わり、腫瘍が確認できなくなりました。私は、これは機器また放射線科医らの観察能力の結果だと思っています。それとも、引っ越しのストレスで腫瘍が見えなくなったのかも、ともかく文句を言へば地獄行だと良い方にとっています。でも、潜在的なGISTが怖く、医師の休薬のアドバイスに従わずイマチニブ200mg服用を続行しています。

でもグリベック服用後に随分CTを撮りました。ほとんどが胸部、腹部、下腹部の造影剤なしと注射後ですから、X-線被爆も相当量になっていると思います。でも今78歳ですが、パティオの屋根替えをできる自分に感謝しています。

(1) Improved Insight into Resistance Mechanisms to Imatinib in Gastrointestinal Stromal Tumors: A Basis for Novel Approaches and Individualization of Treatment

<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/12/6/719.full>

(2) Promising novel therapeutic approaches in the management of gastrointestinal stromal tumors

<http://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2016-0194>