

***c-kit* exon11 に 9 塩基欠損変異が認められた犬の肥満細胞腫の 1 例**

○中野優子¹⁾, 鷹栖雅峰²⁾, 小林哲也¹⁾, 小嶋富貴子¹⁾, 深澤依里¹⁾, 金久保佳代¹⁾
平田雅彦³⁾, 賀川由美子⁴⁾, 佐藤倫子⁵⁾, 山上哲史³⁾, 高木茂³⁾, 白石陽造³⁾

1) 日本小動物がんセンター, 2) 那須野ヶ原アニマルクリニック
3) 日本小動物医療センター, 4) ノースラボ, 5) D-lab

【はじめに】チロシンキナーゼ型受容体をコードする *c-kit* の ITD (Internal Tandem Duplication) 変異をもつ犬の肥満細胞腫には、分子標的薬のメシル酸イマチニブ（以下、イマチニブ）が奏効することが報告されている。今回、我々は *c-kit* exon11 に ITD ではなく 9 塩基欠損変異をもつ犬の肥満細胞腫を発見した。これまでに *c-kit* の欠損変異に対する *in vivo* でのイマチニブの効果は不明であったが、本症例に対してイマチニブによる分子標的治療を実施したのでその概要について報告する。

【症例】雑種犬、11 歳 6 カ月齢、避妊雌、体重 14.1kg、鼻鏡粘膜の肥満細胞腫切除後に左下顎リンパ節転移を認め、日本小動物がんセンターを受診した。初診時に、鼻鏡部での再発は認められなかったが、針吸引生検にて左右下顎リンパ節への肥満細胞腫の転移が確認された。切除された原発巣の病理組織の再評価では、腫瘍細胞の形態はやや未分化であり、悪性度の比較的高い肥満細胞腫と診断された。

【遺伝子変異検査】*c-kit* exon8、9、11 における遺伝子変異の有無を PCR 法とシーケンス法を併用して調査した。exon11 の PCR 産物を 2%アガロースゲルにて電気泳動したところ、2 本のバンドが確認された。PCR 産物のシーケンス解析では 9 塩基欠損 (Δ Gln⁵⁵⁵-Lys⁵⁵⁷) が確認された。exon8、9 に変異は認められなかった。

【治療と経過】ビンブラスチン (2~2.4mg/m²を静脈内投与) による化学療法を開始したが、病変が進行したため、イマチニブ (7.0mg/kg、1 日 1 回食後に経口投与) による分子標的治療を開始した。プレドニゾロン、ファモチジンおよびジフェンヒドラミンはビンブラスチン投与時から継続された。イマチニブ投与 43 日目に完全奏効となったが、73 日目に再発が確認された。その後、イマチニブを増量 (12.7mg/kg) したが効果は認められなかった。イマチニブによる奏効期間 (奏効確認日から再発まで) は 30 日であった。再発後、マシチニブ投与に対しても奏効は認められなかった。初診時から第 254 病日に死亡した。

【考察】本症例では、*c-kit* exon11 における新たな 9 塩基欠損変異が確認され、この変異は既報の欠損変異とは異なるものであった。さらに、その変異を有する症例がイマチニブ感受性であることが明らかになった。今回、発見された 9 塩基欠損の PCR 産物は 2%アガロースゲル電気泳動では 2 本のバンドとして確認され、ITD と考えられたが、それらは野生型と変異型のヘテロ二本鎖であることがシーケンス解析で証明された。従来の PCR とアガロース電気泳動では、数塩基欠損や、点変異のような微細な変異を検出できない可能性がある。肥満細胞腫における *c-kit* 変異の調査には、PCR 法に加えてシーケンス解析やポリアクリルアミドゲル電気泳動などを併用することが望ましいと考えられた。