

□文献紹介□

STAT3はKIT変異を有する悪性黒色腫に対するニロチニブの反応を介在している： French skin cancer network による多施設第II相試験

KIT 遺伝子の変異は悪性黒色腫の約 3% で認められ、特に日光曝露を原因とするもの、末端黒子型、粘膜型に多いことが報告されている。KIT 変異をもつ悪性黒色腫に対して、KIT 阻害作用を有するイマチニブの有効性を示唆する報告もあり、KIT は悪性黒色腫の治療標的となりうる。ニロチニブはイマチニブ耐性の慢性骨髄性白血病の治療薬として開発された薬剤であり、イマチニブと同様に KIT 阻害作用を持つ。本研究では、KIT 変異を有する切除不能悪性黒色腫の患者を対象として、KIT 阻害薬であるニロチニブの有効性について多施設第II相試験を実施した。

本研究には 25 人の患者が参加し、1 日 2 回、1 回 400 mg のニロチニブの内服を行った。主要評価項目は 6 か月時点の奏効率、副次的評価項目は全観察期間中の奏効率、疾患制御率、生存期間、KIT シーケンスや qPCR アレイ、免疫染色を用いた各種バイオマーカーにおける変化とした。

結果は、主要評価項目である 6 か月時点の奏効率は 16% (95% 信頼区間 [CI] 5.6~33.0%) であった。観察全期間における奏効率は 20% (90% CI 8.2~37.5%)、疾患制御率は 56% (90% CI 37.9~73.0%) であり、生存期間の平均値は 13.2 か月 (95% CI 8.9~22.3 か月)、無増悪期間は 6.0 か月 (95% CI 3.0~11.2 か月) であった。また、臨床的にニロチニブへの反応性が良好であ

った群においては、治療前後で腫瘍内の STAT3 のリン酸化の減少と、STAT3 のエフェクターである BCL-2、MCL-1 の減少が認められた。

次に、JAK/STAT シグナル伝達経路と KIT 阻害の関係性を調べるため、KIT 変異を有する細胞株である M230 を用いた *in vitro* の実験を行った。この実験においては、ニロチニブは STAT3 シグナルを減少させ、STAT 阻害薬は KIT 阻害薬と同程度に細胞増殖を抑制した。すなわち、KIT 変異は STAT3 シグナルを介して細胞増殖を促し、ニロチニブはこの機構を抑制することが示された。

本研究では、統計学的にニロチニブの有効性を示すことはできなかったものの、一部の小集団において長期的な反応性が得られた。STAT3 阻害とニロチニブの反応性の有意な相関を証明し、KIT 変異を有する悪性黒色腫に対して STAT 阻害薬が有用である根拠を示した点において意義がある。

Delyon J, et al: STAT3 Mediates Nilotinib Response in KIT-Altered Melanoma: A Phase II Multicenter Trial of the French Skin Cancer Network. *J Invest Dermatol* 138: 58-67, 2018

(慶應義塾大学 朝比奈泰彦)