OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	c-kit癌原遺伝子の病理
Author(s)	廣田, 誠一
Citation	癌と人. 1999, 26, p. 23-24
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23779
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

c-*kit*癌原遺伝子の病理

廣田誠一*

私の所属する教室では，以前よりマスト細胞の研究が行われてきた。マスト細胞は，アレルギー性鼻炎や喘息などのアレルギー疾患において重要な役割を果たしている細胞であるが，このマスト細胞がc-*kit*癌原遺伝子を発現していることが約10年前に見つけられた。c-*kit*癌原遺伝子とは，ネコの癌の原因として単離されたv-*kit*癌遺伝子によく似た，正常細胞内に存在する遺伝子のことである。c-*kit*癌原遺伝子が蛋白質に翻訳されると，細胞の増殖に関わるKITレセプター（受容体）となるが，このKITレセプターがマスト細胞では細胞表面に存在して，対応する増殖因子であるStem Cell Factor（幹細胞因子；SCF）が結合すると，細胞が増殖する。このような事実が約10年前にわかったわけであるが，私はその後もc-*kit*癌原遺伝子についての研究を行っていた。

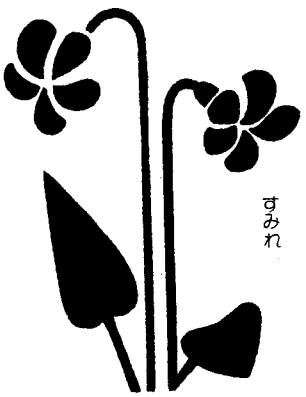
5年程前にカハールの介在細胞にもc-*kit*癌原遺伝子が発現し，この細胞の増殖に重要な役割をしていることがわかった。カハールの介在細胞とは，消化管に存在し，自発的に起こる腸管運動の制御を司る重要な細胞であるが，約100年前に見つけられて以来，十分な研究が行われてこなかったため，一般の人のみならず医者の中にもそのような細胞が存在することすら知らないものが多い。私は，この細胞に関する研究の過程で，マスト細胞にc-*kit*癌原遺伝子が関係して発生する腫瘍があるように，このカハールの介在細胞にもc-*kit*癌原遺伝子が関係して発生する腫瘍があるのではないかと想像した。もちろん，カハールの介在細胞はそれまでその存在すら十分に知られていなかった細胞であったため，それの腫瘍という概念はなかった。そこで，このKITレセプターをマーカーにして消化管の腫瘍の中にこれに相当する腫瘍がないか調べることにした。

消化管の腫瘍は消化管の内腔を覆っている上皮細胞由来の腺癌がかなりを占めるが，上皮下の成分の腫瘍も存在する。上皮下の成分は間葉細胞と呼ばれ，カハールの介在細胞はこの間葉細胞に属する細胞であるので，この間葉細胞由来の腫瘍のなかにカハールの介在細胞由来の腫瘍があるのではないかと考えた。都合のいいことに，間葉細胞由来の腫瘍のなかには平滑筋由来の平滑筋性腫瘍や神経成分由来の神経性腫瘍のほかに消化管ストローマ細胞腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor; GIST) と呼ばれる由来不明の腫瘍が存在した。実際このGISTが消化管の間葉細胞由来の腫瘍の大部分（約80%）を占めているが，このなかにカハールの介在細胞由来の腫瘍が存在するのではないかと考えた。免疫染色を行うと，ほとんどのGISTがKITレセプターを発現していることがわかり，GISTがカハールの介在細胞由来の腫瘍であると考えられた。

これに引き続き，GISTの多くにc-*kit*癌原遺伝子の機能獲得性の変異，すなわち増殖因子のSCFが結合しなくても恒常的にKITレセプターが活性化して増殖に対する刺激が伝わる状態がみられ，GISTの発生にc-*kit*癌原遺伝子が関係していることがわかった。さらに，GISTのなかには家族性かつ多発性に発生するものがあって，この発生にも遺伝性のc-*kit*癌原遺伝子の機能獲得性の変異が関わっており，家系の人のなかでどの人が腫瘍の発生の可能性があるため厳重にモニターする必要があるのかについて遺

* 大阪大学医学部病理学講座 平成9年度研究助成金交付者

伝子診断することが可能であることも明らかにした。このように研究が発展した端緒は，カハールの介在細胞というあまり知られていない細胞種にこれに対応する腫瘍が存在するのではないかと想像したことに依っている。重要な細胞であるが，あまり知られていなかった細胞種であったことと，GISTの起源が不明であったという２つの幸運に，わずかな想像力が加わってこの研究がなし得たと考えている。

現在の診療・研究体制が比較的臓器別に細分化され，他領域の情報・知識が稀薄となるなかで，病理学は横断的かつ包括的な診断・研究が求められ，かつ可能であるという特徴を有する領域と考えている。マスト細胞の研究に始まり，全く異なった分野のように見えるカハールの介在細胞・GISTの研究へと転換したが，これには*c-kit*癌原遺伝子という分子が強く２つを結びつけ，病理学の研究に従事してきたことがこれを可能にしたと思われる。細分化された診療・研究ももちろん大事であるが，病理学的な横断的かつ包括的な診断・研究法も今後さらに重要性を増すものと確信している。

最後に，（財）大阪癌研究会より平成９年度一般学術研究助成を頂きましたことを，心より御礼申し上げます。