



Title	Effect of c-kit Mutation on Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumors
Author(s)	谷口, 正彦
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43150
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	谷 口 正 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 4 8 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 8 月 8 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Effect of <i>c-kit</i> Mutation on Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumors (Gastrointestinal Stromal Tumor における <i>c-kit</i> 遺伝子変異の意義に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松 田 暉 (副査) 教 授 北 村 幸 彦 教 授 門 田 守 人

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

消化管の間葉系腫瘍は筋原性腫瘍、神経原性腫瘍および Gastrointestinal stromal tumor (GIST) に大別されるが、その大部分は起源不明の GIST である。最近、GIST は消化管自律運動のペースメーカーである Cajal 介在細胞 (ICC; Interstitial Cells of Cajal) に形態学的に類似し、ICC の分化マーカーであり、stem cell factor のレセプターである KIT 蛋白をその表面に発現していることが報告された。さらに、KIT 蛋白を code する *c-kit* 遺伝子の exon 11 に gain-of-function mutation が存在することが報告された。また胃、小腸に GIST の多発する家系の患者さんでは germ line mutation で *c-kit* 遺伝子の exon 11 に gain-of-function mutation が確認され、GIST の発生に *c-kit* 遺伝子変異が関与していることが明らかとなった。しかし散発性 GIST における *c-kit* 遺伝子変異の臨床病理学的重要性については不明である。

本研究は、消化管の間葉系腫瘍での KIT 蛋白質の発現および *c-kit* 遺伝子変異を検索し、*c-kit* 遺伝子変異を有する GIST 症例の臨床病理学的特徴を明らかにする事を目的とした。

【方法】

1987年から1997年の間に消化管粘膜下腫瘍の診断下に手術が施行された間葉系腫瘍154例を対象とした。

- 1) パラフィン包埋切片より H-E 染色に加え、 α -smooth muscle actin (α -SMA)、desmin、vimentin、S-100、CD34、KIT 蛋白質の免疫組織染色を施行、各蛋白質の発現の有無を検索した。
- 2) パラフィン包埋切片より DNA を抽出し、*c-kit* 遺伝子の exon 11 および exon 17 を polymerase chain reaction 法にて増幅後、single strand conformation polymorphism および direct sequence にて変異の検索を行った。
- 3) 病理組織学的に腫瘍細胞の核分裂像、細胞密度、多形性、壊死、出血の有無を検索、*c-kit* 遺伝子変異の関連を検討した。
- 4) 臨床的に腫瘍径、他臓器浸潤、遠隔転移、腹膜播種および再発・予後と *c-kit* 遺伝子変異の関連を検討した。

【成績】

- 1) 消化管間葉系腫瘍154例中、129例が KIT 蛋白あるいは CD34 のいずれかが陽性で GIST と診断され、13例では S-100蛋白が陽性で神経原性腫瘍と診断、12例は α -SMA および desmin が陽性で筋原性腫瘍と診断された。
- 2) 129例の GIST 中124例の *c-kit* 遺伝子変異が検索可能で、71例に *c-kit* 遺伝子変異を認めた。変異は全例 exon 11

に認められ、exon 17に変異は認められなかった。変異は2例を除き、codon 550から562の間に存在し、アミノ酸単位の frame shift mutation が主で、一部に point mutation を認めた。

- 3) *c-kit* 遺伝子変異陽性の GIST では、遺伝子変異陰性の GIST に比較し、核分裂数が多く、細胞密度が高く、壊死、出血像を高頻度に認め、組織学的に高い悪性度を示した。
- 4) 臨床的には *c-kit* 遺伝子変異陽性の GIST は、変異陰性の GIST に比較し、腫瘍径が大きく、他臓器浸潤や転移頻度が高く、切除後の再発率も高かった。さらに変異陽性の GIST の5年および10年生存率はそれぞれ53.1%、42.0%であり、変異陰性群の90%、90%に比較し、予後が不良であった。多変量解析でも *c-kit* 遺伝子変異は独立した再発予後因子であった。

【総括】

- 1) 消化管間葉系腫瘍の組織学的検討と *c-kit* 遺伝子変異の検索を行い、GIST における *c-kit* 遺伝子変異と臨床病理学的因子、再発・予後との関連を検討した。組織学的に消化管間葉系腫瘍154例は、129例が GIST、13例が神経原性腫瘍、12例が筋原性腫瘍と診断された。
- 2) GIST と診断された129例中124例の *c-kit* 遺伝子変異が検索可能で、内71例に *c-kit* 遺伝子変異を認めた。遺伝子変異は全例 exon 11に認められ、変異の部位は主に codon 550から562の間に存在した。
- 3) *c-kit* 遺伝子変異陽性の GIST は、変異陰性の GIST に比較し、組織学的悪性度が高かった。
- 4) 臨床的には、*c-kit* 遺伝子変異陽性の GIST は進行症例が多く、切除後の再発率は高く、予後も不良であった。
- 5) 以上より、*c-kit* 遺伝子変異は、GIST における新しい悪性度の指標であり、臨床的に重要な予後規定因子であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

Gastrointestinal stromal tumor (以下 GIST) に対する有効な治療法は現在手術のみであり、手術不能あるいは再発した GIST に対する治療法は未だ確立されていない。新たな治療法を開発するためには、GIST の生物学的特性、臨床病理学的特徴を明確にし、解析することが必要である。GIST の発生に関与する遺伝子として *c-kit* 遺伝子が同定されたが、*c-kit* 遺伝子を有する GIST 症例の臨床病理学的特徴は未だ明らかにされていない。

本研究は、*c-kit* 遺伝子変異を有する GIST 症例の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

その結果、消化管に発生する間葉系腫瘍のうち、*c-kit* 遺伝子に変異を有する腫瘍は GIST のみであり、筋原性、神経原性腫瘍には変異は認めなかった。*c-kit* 遺伝子に変異を有する GIST は、変異を有しない GIST に比べ、臨床的及び組織学的に悪性度が高く、再発率も高く、予後も不良であった。また多変量解析を行った結果、*c-kit* 遺伝子変異は独立した再発予後因子であった。

以上の結果は、*c-kit* 遺伝子の変異が GIST における新しい悪性度の指標であり、臨床的に重要な予後規定因子である可能性を示すものであり、GIST の生物学的特性の解明に寄与したものであり、学位に値するものと考えられる。