

Title	Differential expression of connexin 43 in gastrointestinal stromal tumours of gastric and small intestinal origin
Author(s)	西谷, 暁子
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47368
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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	にし 谷 あき 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 0 0 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学 位 論 文 名	Differential expression of connexin 43 in gastrointestinal stromal tumours of gastric and small intestinal origin (胃および小腸原発消化管間質細胞腫における connexin 43 発現の相違)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 澤 芳樹 (副査) 教 授 青 笹 克之 教 授 福 澤 正洋

論 文 内 容 の 要 旨

[背景]

消化管間質細胞腫 (GIST) は消化管間葉系腫瘍のなかで最も多い腫瘍である。GIST は KIT を発現しており、消化管壁で KIT 陽性であるカハールの介在細胞 (interstitial cell of Cajal : ICC) あるいはその前駆細胞由来の腫瘍とされる。1998 年、Hirota らによって、GIST の腫瘍発生に KIT をコードする KIT 遺伝子の機能獲得性突然変異が関与することが報告された。GIST の原発部位は胃が 60%、小腸が 30% となるが、胃 GIST と小腸 GIST では臨床病理学的性質が異なるとされ、胃 GIST は臨床的悪性度が低く、KIT 遺伝子 exon 9 変異は少なく、小腸 GIST 一般的には悪性度が高く、予後不良で遺伝子的には、exon 9 変異症例が多い。

一方、GIST の起源とされる ICC は、消化管全長に分布し、消化管運動のペースメーカー細胞といわれている。ICC は局在によって数種類のサブタイプに分類され、胃と小腸で ICC の機能発現や形態は異なるとされている。ICC は gap junction (Gj) を介して、ICC 同士あるいは消化管平滑筋細胞と接合しており、Gj の構成成分である connexin (Cx) を発現する。しかし、ICC を起源として発生するとされる GIST に Cx を発現しているか否かは明らかでなく、発現しているとすれば、原発部位によって Cx の発現様式が異なるのかも不明である。

[目的]

胃と小腸原発 GIST の差異を、connexin の発現に注目して解析する。併せて、KIT 遺伝子変異との関連を解析する。

[対象・方法]

1. 胃原発 GIST 5 例および小腸原発 GIST 3 例に対し、total RNA 抽出・mRNA 合成を行い、マイクロアレイ法で解析した。
2. マイクロアレイ法で胃・小腸 GIST 間で発現差を認めた Cx43 に関して、胃原発 GIST 5 例、小腸原発 GIST 5 例を対象に、northern blot 法および western blot 法を行い、mRNA およびタンパクの発現を解析した。
3. 胃 GIST 15 例、小腸 GIST 10 例および筋原性腫瘍・神経原性腫瘍を対象に Cx43 の免疫組織化学染色法を行

い、タンパクレベルでの Cx43 の発現を解析した。

4. 3. の症例に対し total RNA を抽出、RT-PCR 法で cDNA を合成・増幅し、cDNA シーケンス法を用いて、KIT 遺伝子変異解析を行った。

[結果]

1. マイクロアレイ法では、Cx ファミリーのうち、Cx43 が小腸 GIST に特異的に発現している可能性が示された。他の 6 種の Cx では、胃・小腸 GIST 間で発現に差異を認めなかった。また、northern blot 法および western blot 法で、Cx43 は小腸 GIST に特異的に発現していた。
2. Cx43 の免疫組織化学染色法では、胃 GIST では 1 例のみ陽性で、小腸 GIST は全例で Cx43 染色が陽性であった。また筋原性腫瘍および神経原性腫瘍は全例 Cx43 染色陰性であった。
3. KIT 遺伝子変異解析では、KIT 遺伝子 exon 9 変異を胃 GIST 1 例、小腸 GIST 2 例に認めた。exon 11 変異は胃 GIST 9 例、小腸 GIST 2 例に認めた。
4. 免疫組織化学染色法で Cx43 陽性であった胃 GIST の 1 例は、KIT 遺伝子 exon 9 変異型であった。

[総括]

今回われわれは胃 GIST および小腸 GIST の性質の違いに関連する因子として、GIST の起源である ICC のサブタイプに着目し、ICC の発現する Cx に関して GIST における発現を解析した。その結果、

1. 小腸 GIST に特異的に Cx43 の発現を認めた。
2. Cx43 を発現する胃 GIST は、小腸 GIST に特異的とされる KIT 遺伝子 exon 9 変異症例であった。
3. 以上より、GIST には Cx43 の発現を認め、胃 GIST と小腸 GIST ではその発現様式が異なることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

胃および小腸原発の消化管間質細胞腫（GIST）は、臨床病理学的特徴が異なるとされているが、その詳細は不明である。今回 DNA マイクロアレイ法で 2 群間の遺伝子発現解析を行い、gap junction の構成タンパク connexin43（Cx43）の発現に差異を認めた。また、Northern blot 法および Western blot 法で、Cx43 の発現は小腸 GIST に認められたが、胃 GIST には認められなかった。胃 GIST 15 例、小腸 GIST 10 例を含む消化管間葉系腫瘍 30 例に対する Cx43 の免疫染色法では、小腸 GIST は全例陽性、胃 GIST は 1 例を除き全例陰性であった。GIST はカハールの介在細胞（ICC）およびその前駆細胞由来と考えられており、ICC は種々のサブタイプに分類されることを考えると、今回の結果は胃および小腸原発 GIST が異なる ICC サブタイプに由来することを示唆すると考えられた。

以上の研究は学位に値すると認める。