

3. GISTの発生機構

3-1. KIT

POINT

KITは*c-kit*遺伝子にコードされる受容体型チロシンキナーゼであり、そのリガンドはstem cell factor(SCF)である。*c-kit*遺伝子の機能喪失性の突然変異マウスであるW突然変異マウスの研究からKITの生理的な役割が解明され、ICCsも細胞の分化・増殖にKITが必要不可欠であることが明らかとなった。

前述のごとく、GISTの診断にKITは欠かせないものであるが、GISTの発生について説明するにも、やはりKITは欠かせない。また、腫瘍の起源を説明するためには、ICCsは欠かすことができない。ここでは、KITおよびICCsの一般的な説明を行った後に、GISTの細胞起源についてとGISTの発生における*c-kit*遺伝子異常の関与について記載する。

KITは*c-kit*遺伝子にコードされる受容体型チロシンキナーゼであり、そのリガンドはstem cell factor(SCF)である。図3-1に示すようにKITは細胞外領域、細胞膜貫通領域、細胞内領域よりなり、細胞内領域は傍細胞膜領域とキナーゼインサートと呼ばれる構造により分けられるチロシンキナーゼ領域とより構成される。KITは構造的にPDGF(platelet-derived growth factor)やM-CSFの受容体と類似し、その活性化は2分子のSCFが結合して二量体を形成することにより起こる。二量体化したKITは細胞質内のチロシンキナーゼ活性をもつ領域にATPが結合して、自身のチロシン残基をリン酸化するとともに、さまざまなシグナル伝達分子を活性化することにより細胞の分化や増殖を引き起こす。*c-kit*遺伝子は、もともと*v-kit*という癌遺伝子の正常ホモログ(癌原遺伝子)としてクローニングされ

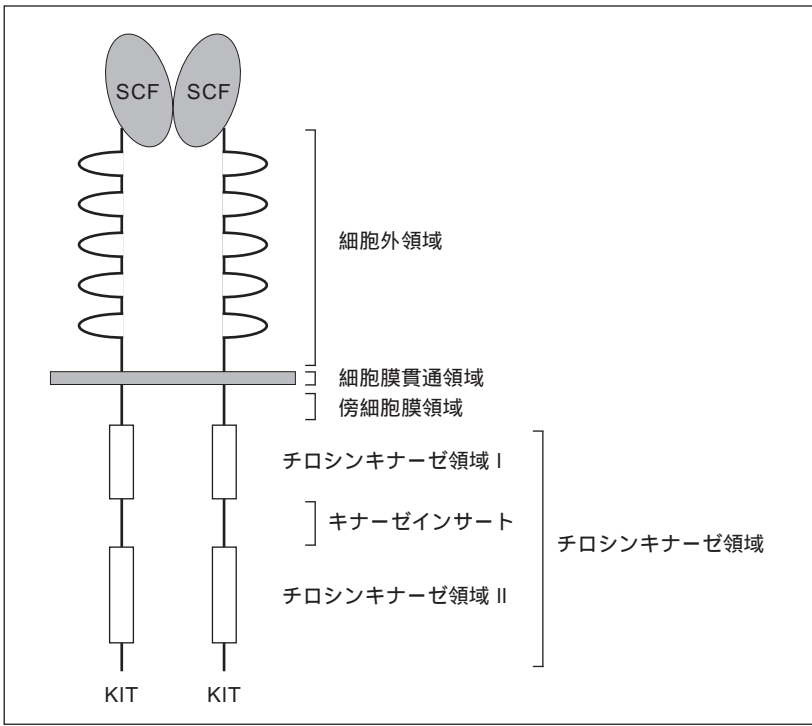


図3-1 KITの構造

たものであったが、*c-kit*遺伝子と腫瘍との関係がクローズアップされてきたのは最近のことである。それまでの*c-kit*遺伝子の研究は、生理的な受容体としての細胞の分化・増殖に關与する側面が中心に研究されてきた。マウスにはリガンドであるSCFで刺激をしてもKITの機能が活性化しないという、いわゆる*c-kit* 遺伝子の機能喪失性突然変異をもつW突然変異マウスが古くから知られていた。W遺伝子座には多くの種類の機能喪失性突然変異が存在し、チロシンキナーゼの活性がある程度残存したKITを産生する二重ヘテロ接合体の突然変異マウスでは死に至るほどの貧血をきたさずに成獣まで生き延びるので、これらのマウスを用いてKITの細胞の分化・増殖に対する生理的な役割の解明が進められた。そして、これらのマウスで

3. GISTの発生機構

は、メラノサイトの欠損、赤血球産生の低下による貧血、生殖細胞欠損による不妊、マスト細胞の欠損がみつきり、メラノサイト、赤芽球、生殖細胞、マスト細胞の分化・増殖には、SCF - KITシステムが必須であることが明らかとなった。そして1992年、これら4種類の細胞に加えてICCsもKITを発現し、ICCsの分化・増殖にもKITの機能が必須であり、ICCsの欠損により消化管運動異常をきたすことが明らかにされた。

用語解説

リガンド(ligand)

主に細胞膜表面上に存在する受容体に結合し細胞内にシグナルを伝える細胞外の物質で、各種ホルモン、増殖因子を含む。KITに対するリガンドはSCFである。

用語解説

SCF(stem cell factor)

骨髄間質細胞などで産生され、造血などに重要な役割を果たすサイトカイン。受容体型チロシンキナーゼであるKITのリガンド。SCFがKITに結合することにより、細胞増殖などのシグナルが細胞内に伝達される。たとえば、急性骨髄性白血病の芽球は高頻度にKITを発現しているため、SCF存在下でその増殖が促進される。

用語解説

チロシンキナーゼ(tyrosine kinase)

プロテインキナーゼ(蛋白質リン酸化酵素)の1つで、チロシン残基を特異的にリン酸化する酵素の総称。細胞膜を貫通するドメインを有する受容体型チロシンキナーゼと細胞膜を貫通しない非受容体型チロシンキナーゼに分けられ、リガンドと結合することにより細胞内に細胞増殖・分化などのシグナルを伝達する。

チロシンキナーゼが司る細胞内シグナル伝達系は細胞の増殖・悪性化に直接的に関与していると考えられており、染色体転座、突然変異、転写異常、遺伝子増幅などでチロシンキナーゼが活性化することで恒常的に増殖シグナルが活性化すると癌化に至る。

用語解説

ATP(アデノシン三リン酸)

チロシンキナーゼの活性部位に結合することにより、ATPのエネルギーを用いてキナーゼの基質(多くの場合これもキナーゼのことが多い)をリン酸化し、シグナルを下流に伝え細胞増殖などを促す。

用語解説

シグナル伝達 (intracellular signal transduction)

細胞増殖，分化，アポトーシスなどを制御する細胞外の情報が，細胞外表面から細胞内部の核へと伝達される過程。細胞外シグナルにはホルモン，各種増殖因子などがあり，それら(リガンド)がそれぞれに対応する受容体(レセプター)と結合することにより細胞内にシグナルが伝えられる。

たとえばEGFは，細胞膜に局在するEGFR(受容体)に特異的に結合する。EGFが結合した受容体は，結合していない場合と異なり，スイッチが“オン”の状態になり，まず自分自身のチロシンを活性化(自己リン酸化)する。この状態は，細胞にとっては，いわゆる“興奮”状態であり，細胞内の分子が連鎖的に活性化される。通常，受容体から増殖までのリレーは1段階ということはありません，複数の段階を経る。代表的なリレーとして，「EGF-EGFR-Grb2-SOS-Ras-Raf1-MAPKK- MAPK-細胞増殖」などがある。

用語解説

リン酸化

分子の一部がリン酸残基で置換される反応。この反応によって蛋白質の活性・不活性が制御されることが多く重要な反応である。シグナル伝達のスイッチのような役割を果たし，チロシンやセリン・スレオニンがリン酸化されることによりシグナルが下流に伝わる。

Requirement of *c-kit* for development of intestinal pacemaker system .
Maeda H , Yamagata A , Nishikawa S , et al
Development 116 : 369-375 , 1992

受容体チロシンキナーゼKITをコードする癌原遺伝子*c-kit*が、優性白斑(W)遺伝子座との対立遺伝子であるという発見により、KITがW突然変異マウスに欠損している3種類の細胞系譜すなわちメラノサイト、生殖細胞および造血細胞の発生に機能的役割を果たしていることが立証された。しかし、マウスの種々の組織における*c-kit*遺伝子発現の最近の解析により、*c-kit*遺伝子がW突然変異マウスにおいても正常な表現型を示すより多様な組織でも発現していることが明らかにされた。このため、既知の3細胞系譜以外で発現した*c-kit*遺伝子が機能的役割を果たすかどうかは、W突然変異マウスの発生における*c-kit*遺伝子の役割を完全に解明する上で重要な問題の1つである。ここでは、発生段階の腸の平滑筋層の細胞の一部が*c-kit*遺伝子を発現していることを報告する。拮抗的作用をもつ抗KITモノクローナル抗体(mAb)により生後数日間KITの機能を遮断すると、重度の消化管運動異常が生じ、BALB/cマウスでは致死的麻痺性イレウスを引き起こす。生理学的分析では、抗KIT mAb投与マウス、W/W^vマウスとさらにW/+マウスでも摘出腸管の自律的収縮のペースング機能が欠損していることが示された。これらの所見は、KITが自律的消化管運動能に必要なであるペースメーカー系の要素の発生にきわめて重要な役割を果たすことを示唆している。

Recommended Readings 4

3. GISTの発生機構

KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors .
Rubin BP , Singer S , Tsao C , et al
Cancer Res 61 : 8118-8121 , 2001

GISTは胃腸管にもっともよくみられる間葉系腫瘍で、一般に化学療法および放射線療法に対して抵抗性を示す。大部分のGISTはKITを発現し、GISTのサブセットは*c-kit*遺伝子の傍細胞膜領域内の活性化突然変異をもつ。われわれはKIT発現および活性化がこれら腫瘍の一般的性状であるかどうかを判定するために、GIST症例48例を評価した。その内訳は良性10例、境界病変10例および悪性28例であった。免疫組織化学的KIT発現は44腫瘍(92%)に認められ、うち34腫瘍(71%)には傍細胞膜領域突然変異があった。他のGISTには細胞外領域(n=6)に*c-kit*遺伝子の突然変異があり、チロシンキナーゼ領域の異なる2領域(n=4)に*c-kit*遺伝子突然変異が認められた。以前の報告とは対照的に、*c-kit*遺伝子の突然変異は悪性度の高い腫瘍でより高頻度には確認されなかった。それどころか、10例の良性GISTすべてにおいて認められた。すべての領域の突然変異が高度KIT活性化/リン酸化と関連しており、KIT活性化は検出可能な*c-kit*遺伝子の変異のあるGISTおよび遺伝子変異のない4例のGISTにおいても実証された。これらの研究結果はGISTの病因論におけるKIT活性化の役割をさらに強く意義づけるものであり、活性化KITがGISTにおける普遍的な治療標的となることを示唆している。

Recommended Readings 5