

3. GISTの発生機構

3-4. *c-kit*遺伝子異常とGISTの発生

POINT

GISTの多くに*c-kit*遺伝子の機能獲得性突然変異がみられ、この突然変異は細胞の自律性増殖に関与することから、GIST発生の原因であると考えられる。突然変異の多くは傍細胞膜領域に集中してみられるが、細胞外領域やチロシンキナーゼ領域にも少数ながら存在する。多発性GIST家系はgermlineの*c-kit*遺伝子の機能獲得性突然変異が原因である。

GISTにもマスト細胞性腫瘍と同様に*c-kit*遺伝子の突然変異が関与しているかどうか調べられた。マスト細胞性腫瘍にみられる*c-kit*遺伝子の突然変異はチロシンキナーゼ領域Ⅱ(エクソン17)の点突然変異である。一方GISTの多くでは、欠失や点突然変異・挿入などタイプはさまざまであるものの傍細胞膜領域(エクソン11)の広い範囲に突然変異がみられた(図3-6)。これらの突然変異をもつKITはリガンドであるSCFによる刺激がなくてもチロシン残基に自己リン酸化がみられることから、いずれも機能獲得性突然変異であることがわかった。変異型*c-kit*遺伝子をIL-3依存性に増殖するマウスproB細胞株Ba/F3細胞に導入すると、Ba/F3細胞はIL-3がなくても自律的に増殖するようになり、この細胞を移植したヌードマウスには腫瘍が形成された。このことは、GISTにみられる*c-kit*遺伝子の機能獲得性突然変異が実際に細胞の自律性増殖をもたらしていることを示しており、GISTの発生の原因であると考えられる。

散発性GISTにみられる*c-kit*遺伝子の突然変異は、傍細胞膜領域のコードン550番から560番の11アミノ酸に集中してみられるが、コードン550番から586番の広い範囲で欠失・点突然変異・挿入などさまざまなタイプが報告

3. GISTの発生機構

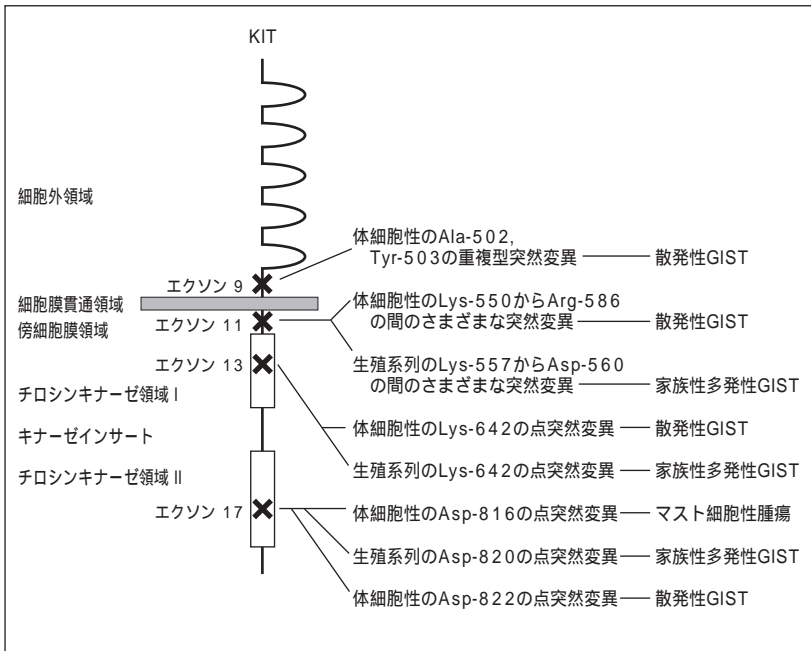


図3-6 *c-kit*遺伝子の突然変異部位と腫瘍発生

されている。傍細胞膜領域以外の突然変異としては細胞外領域(エクソン9)の重複型突然変異やチロシンキナーゼ領域 I(エクソン13)とチロシンキナーゼ領域 II(エクソン17)の点突然変異が報告されている(図3-6)。これらの突然変異は特定のタイプであることが特徴である。しかし、傍細胞膜領域の突然変異が全GISTの60~80%にみられるのに比べると頻度は低く、細胞外領域の突然変異は5~15%程度、チロシンキナーゼ領域 I と II の突然変異はどちらも5%以下である。総合的にみると、*c-kit*遺伝子の突然変異は散発性GISTの約90%の症例に認められることになる。

散発性GISTにみられる*c-kit*遺伝子の機能獲得性突然変異は体細胞レベルで起こったものであるが、前述の多発性GIST家系の患者はgermlineに*c-kit*遺伝子の機能獲得性突然変異をもつ。すなわち多発性GIST組織のみならず末梢白血球や正常組織から得られたDNAにも*c-kit*遺伝子の突然変

異がみられる。これまでに傍細胞膜領域の突然変異例が4家系，チロシンキナーゼ領域Ⅰの突然変異例が1家系，チロシンキナーゼ領域Ⅱの突然変異例が1家系報告されている(図3-6)。チロシンキナーゼ領域Ⅰの突然変異は散発例と同じ部位であったが，チロシンキナーゼ領域Ⅱの突然変異は散発例とは異なる部位であった。これまでのところ細胞外領域の突然変異をもつ多発性GIST家系はみつかっていない。このような多発性GIST家系の一部では陰部や手指・口唇周囲などに特徴的な色素沈着がみられるものや，マスト細胞腫の発生がみられるものがある。マスト細胞やメラノサイトも*c-kit*遺伝子の機能が分化・増殖に必須であることを考えると，germlineにおける*c-kit*遺伝子の機能獲得性突然変異によりマスト細胞やメラノサイトの増殖性病変がみられる可能性は十分に予想される。

上述のごとく散発性GISTの約10%には*c-kit*遺伝子に突然変異がみられず，このようなGISTではKITの発現も弱いものが多い。ごく最近に，このようなGISTの約半数(GIST全体の約5%)にはPDGF-Rの機能獲得性突然変異がみられることが明らかとなった。PDGF-RはKITと構造的に類似した受容体型チロシンキナーゼであり，そのシグナル伝達系も多くの部分は共通すると考えられ，*c-kit*遺伝子の機能獲得性突然変異と同じような機序で腫瘍化に関与していると考えられる。しかし，KITの場合と異なり，チロシンキナーゼ領域の突然変異が約半数を占め，このような変異にはメシル酸イマチニブ(グリベック®)による抑制効果が期待しにくい。

3. GISTの発生機構

Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the *KIT* gene .
Nishida T , Hirota S , Taniguchi M , et al
Nat Genet 19 : 323-324 , 1998

GISTは、もっともよくみられるヒト消化管の間葉系腫瘍である。大部分のGISTが単発性であり、これらの腫瘍では*c-kit*癌原遺伝子の機能獲得性突然変異が認められている。ここでは、多発性GIST罹患家族について報告する。罹患家族はすべて、単発性GISTに突然変異が認められている領域でもある膜貫通領域とチロシンキナーゼ領域の間(傍細胞膜領域)に生じた*c-kit*遺伝子の突然変異がある。この家族における*c-kit*遺伝子の突然変異は、腫瘍だけでなく白血球でも検出されたため、germlineでの*c-kit*遺伝子の突然変異が家族性腫瘍症候群(家族性多発性GIST)の原因であることを示している。

Recommended Readings 7 ■

Classes of c-KIT activating mutations ; Proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy .

Longley BJ , Reguera MJ , Ma Y
Leuk Res 25 : 571-576 , 2001

KITの構成的活性化を引き起こす突然変異は、ある種のマスト細胞腫の原因となることが明らかにされており、いくつかの種類の変異は骨髄増殖性疾患(MPD)、急性骨髄性白血病(AML)、副鼻腔リンパ腫およびGISTと関連している。われわれはこれら活性化突然変異を2つの型、本キナーゼ分子の調節に影響を及ぼす「調節型」突然変異および直接酵素活性部位を形成するアミノ酸配列を変える「酵素ポケット型」突然変異に分けた。KIT阻害剤がこれらの疾患に対する治療薬として示唆されているが、異なる型の活性化突然変異はKIT阻害剤に異なる反応を示すため、KIT阻害剤による治療を行うためには特異的突然変異による症例の分類が必要である。

Recommended Readings 8 ■