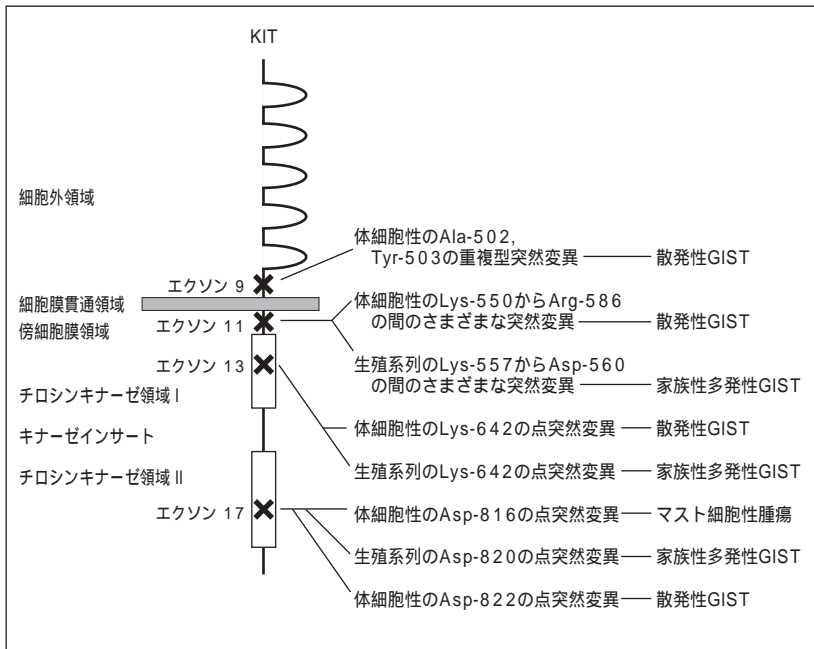


3. GISTの発生機構

- 3-1. KIT
- 3-2. ICCs
- 3-3. GISTの細胞起源
- 3-4. *c-kit*遺伝子異常とGISTの発生



*c-kit*遺伝子の突然変異部位と腫瘍発生

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

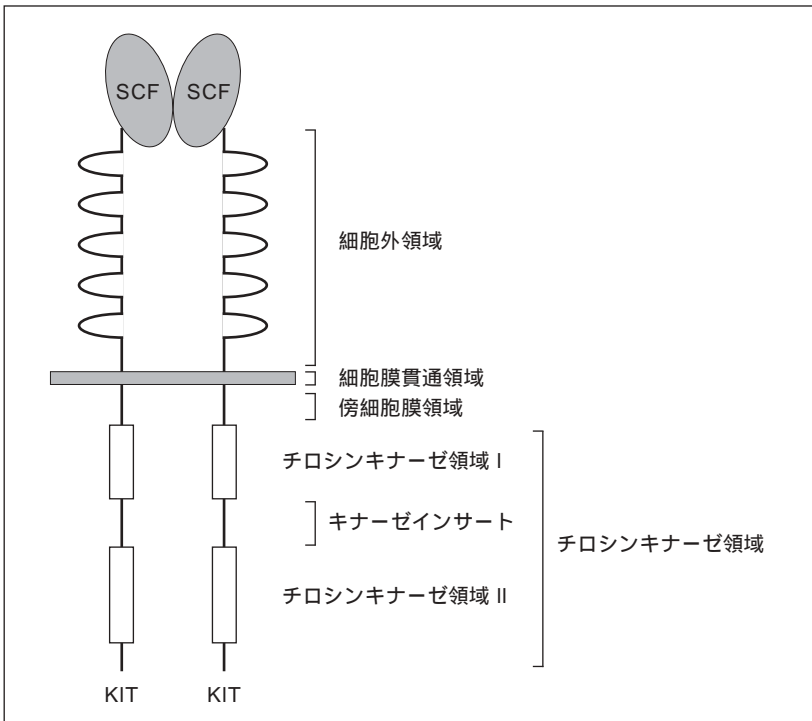


図3-1 KITの構造

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

3. GISTの発生機構

3-2. ICCs

POINT

ICCsは約100年前に神経組織学者カハールにより最初に記載されたが、最近まで必ずしも十分な研究がなされていなかった。最近になり ICCsにKITが陽性であることが示され、これまで細胞同定さえ困難であったICCsが、KITをマーカーにすることにより容易に特定できるようになり、ICCsの研究は一気に進展し、現在ではICCsは消化管自動運動のペースメーカー細胞と考えられるようになった。

スペインの高名な神経組織学者カハール(Santiago Ramon y Cajal, 1852-1934)は、1893年に消化器系組織を鍍銀法やメチレンブルー染色で染めることにより消化管筋層内、特に筋間神経叢のレベルに壁内神経と近接してネットワークを形成している細胞群をみつけた。カハールは、この細胞を一種の原始的な神経細胞と考え、自律神経系の終末部と平滑筋組織の間に介在するinterstitial cellsとして記載した。Interstitial cells of Cajal (ICCs ; カハールの介在細胞または間質細胞)は、後の研究者がこの細胞に対し名付けたものだが、当時カハールの指摘した細胞が、電子顕微鏡や免疫組織化学などで現在認識されているICCsと同一であるのかどうかについてはいまだに議論のあるところではある。すなわち、カハールが当時指摘した細胞はグリア細胞と神経突起の複合体であり、現在ICCsとして研究されている細胞を認識したものではなかったのではないかという考えである。これについての真偽のほどは別にし、カハールはこの細胞が腸管運動のペースメーカーとして機能しているのではないかと想像したが、1980年代の後半になってようやく、ガラス電極を差し込む電気生理学的実験

3. GISTの発生機構

により消化管筋層内のICCsの多い部分から自発的で規則的な活動電位(緩徐波; slow wave)が記録されることがわかり, ICCsが消化管自動運動のペースメーカー細胞であるという仮説が支持された。カハールは第6回のノーベル医学生理学賞の受賞者であるが, 受賞理由はこのICCsとは直接関係はなく, 神経系が神経細胞体とその突起から構成される神経元の非連続性接触性連鎖により形成されるという“ニューロン説”を提唱したことが評価されたものである。現在, 消化管自動運動のペースメーカー細胞として, またGISTの起源となる細胞として注目を集めているICCsではあるが, 最近までカハールの業績の中では目立たないものであった。

そして1992年になって, ICCsの分布と類似した細胞に, 消化管固有の細胞としては唯一, KITが陽性であることが免疫組織化学で示された。その3年後の1995年にはICCsの分布が観察しやすい小腸筋層の剝離標本を用いて*in situ*ハイブリダイゼーションが行われ, *c-kit* mRNA発現細胞がICCsであることが確定した。これにより, KITをマーカーとしてICCsの特定が容易となったと同時に, ICCsの発生・分化についてもかなり明らかにされてきた。生後3日までの新生仔マウスに抗KIT抗体を投与するとICCsが出現しないことから, 生後3日まではICCsの分化・増殖にKITが必須であることが示され, W突然変異マウスでもICCsが欠損していることが示された。また, BALB/c系の新生仔マウスに抗KIT抗体を注射するとICCsが減少して麻痺性の腸閉塞が起こることや, W突然変異マウスにおいては消化管自動運動の障害や自動運動と同調してみられる緩徐波の消失がみられることが示された。これらの結果はICCsもSCF-KITシステムを細胞の分化・増殖に必須としており, 消化管自動運動のペースメーカー細胞であるICCsが欠損すると消化管運動異常が引き起こされることを示している。KITの機能が喪失する突然変異をもつWsラットにおいてもICCsの欠損がみられ, それに基づくと考えられる腸管自動運動の低下(図3-2)と幽門機能不全に伴う胃内胆汁逆流がみられることが報告された。

1998年にはICCsが規則的な電流変化を示して自発的収縮を起こすことが直接明らかにされ, これによりようやくICCsが消化管のペースメーカー細胞であることが証明された。このように約100年にわたり遅々として進まなかったICCsの研究をこのように一気に進展させた要因は, ICCsの

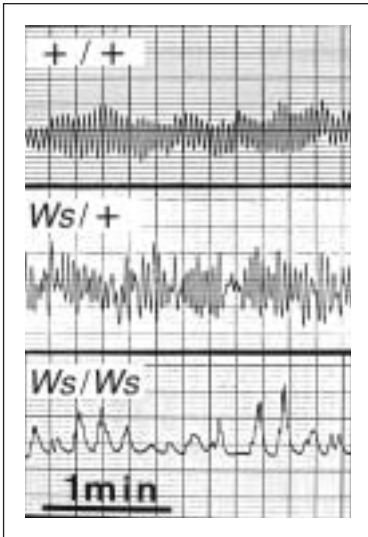


図3-2 小腸断片の収縮弛緩運動の記録

正常(+/+)ラットでは約25回/分の規則的な収縮弛緩がみられるが、*c-kit*遺伝子に機能喪失性突然変異をもつ Ws/Ws ラットではきわめて不規則で少ない収縮弛緩を示す。ヘテロ($Ws/+$)ラットではやや不規則な収縮弛緩を示す。

マーカーとして KITがみつけれられたことによるといっても過言ではない。

結局、現在ICCsと呼ばれている細胞は、電子顕微鏡的には消化管筋層内に存在している細胞のうち、線維芽細胞様の微細構造をもち、中間細繊維、ミトコンドリア、gap junctionが豊富にみられ、平滑筋細胞や神経終末との間もしくはICCs同志で密に接している特徴を有する細胞のことで、遺伝子発現からは消化管筋層内に存在するKIT陽性の細胞として特徴づけられる。また、電気生理的には、規則的な活動電位を発生して、自発的に収縮する消化管筋層に存在する細胞といえることができる。ICCsは、胃では胃固有筋層内に比較的均等に散在性に分布し、小腸では大部分が輪走・縦走筋間(アウエルバッハの神経叢)(図3-3)と深部神経叢と呼ばれる内輪筋の粘膜下層近傍に集中して存在する。大腸では、アウエルバッハの神経叢の部分と小腸における深部神経叢に対応する粘膜下層と筋層の境界部に集中して分布している。

カハールは、ICCsを特殊な神経細胞と考えたが、現在ではこの推測は間違いであると考えられている。その根拠となる実験の1つは、ニワトリ

3. GISTの発生機構

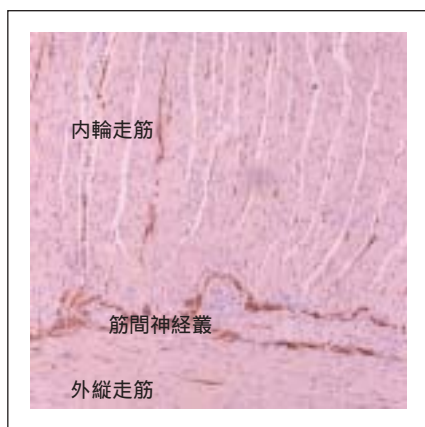


図3-3 ヒト小腸におけるICCsの局在(KITの免疫組織化学)

から腸管神経に分化する神経堤細胞を除去し、ウズラの神経堤細胞を移植するというキメラ腸管を作るもので、ニワトリの消化管に発生した腸管壁内神経節はウズラ由来であったが、KIT陽性のICCsはすべてニワトリ由来であったことから、ICCsは神経堤由来ではないことが示された。別の実験では、マウス胎児の小腸におけるKIT陽性細胞の発生が詳しく調べられ、胎生期の腸管外周部の未分化間葉系細胞にはKITが発現しており、KITの発現が持続するものがICCsに、KITの発現が消失するものが平滑筋になることが示され、ICCsの起源は平滑筋と共通の前駆細胞である腸管固有の間葉系細胞と考えられている。

ICCsの中には、ペースメーカー細胞としてではなく神経伝達物質の受容体を有して自律神経と平滑筋の間で神経伝達の調節をしていると考えられる細胞群もある。また分化・増殖がSCF - KITシステムに依存しない細胞群もあると考えられ、マウスとヒトでは細胞の分布やKIT依存性が異なる可能性も示唆されている。結局、現在ICCsと認識されている細胞群は必ずしも均一な性質のものでない可能性があるということになる。

ヒトの消化管運動異常を示す疾患において、ICCsの関与が報告されている。たとえばヒルシュスプルング病、肥厚性幽門狭窄症、慢性特発性小

腸偽閉塞症，極期の潰瘍性大腸炎などでICCsの減少や変性などの異常がみつけられているが，ICCsの異常が原疾患に付随した二次性変化であるのか，または疾患の原因となる変化であるのかは明らかでなく，今後さらに詳細な検討が必要であろう。

用語解説

カハール介在細胞(interstitial cells of Cajal ; ICCs)

消化管に広く分布する小細胞で，局在の異なる3つのサブタイプに分類される。単核で長い突起をもち，神経節細胞，平滑筋細胞，あるいはICCs間にシナプス様の結合をもつ。ICCsはKIT(*c-kit*遺伝子)を発現しており，その機能分化，増殖に必須とされている。ICCs欠損により消化管自動運動障害がみられることから，消化管のペースメーカー細胞と考えられ，また，近年，GISTの起源となる細胞として注目されている。

3. GISTの発生機構

Gain-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors .
Hirota S , Isozaki K , Moriyama Y , et al
Science 279 : 577-580 , 1998

GISTはヒト消化管にもっともよくみられる間葉系腫瘍であるが、その分子レベルでの病因および細胞起源は不明である。5つのGISTから得た癌原遺伝子受容体チロシンキナーゼ(KIT)をコードする*c-kit*遺伝子の塩基配列決定により、膜貫通領域とチロシンキナーゼ領域の間の領域(傍細胞膜領域)に突然変異が存在することが明らかにされた。突然変異KITはすべて、リガンドであるSCFなしに構成的に活性化していた。変異*c-kit*遺伝子をトランスフェクションしたBa/F3マウスリンパ系細胞は悪性形質転換し、本突然変異が腫瘍発生に寄与することを示唆した。ICCsの発生がSCF-KIT相互作用に依存し、GISTと同様にICCsがKITおよびCD34を発現することから、GISTはICCsに由来する可能性が考えられた。

Recommended Readings 6 ■

3. GISTの発生機構

3-3. GIST の細胞起源

POINT

c-kit 遺伝子には機能獲得性の突然変異が存在する。KITの機能が分化・増殖に必須であるICCsに、*c-kit* 遺伝子の機能獲得性突然変異が原因となる腫瘍があるかもしれないという考えから、KITの発現をマーカーとしてGISTとICCsの密接な関係を見つけた。多発性GIST患者において、ICCsのびまん性過形成からGISTが発生することはGISTがICCs由来であることをほぼ決定づけるものである。

c-kit 遺伝子には、リガンドによる刺激がなくてもKITがリン酸化して恒常的に活性化しているという、いわゆる機能獲得性突然変異が存在する。分化・増殖にKITの機能が必須であるマスト細胞には、*c-kit* 遺伝子の機能獲得性突然変異が原因となって腫瘍化していると考えられる例が報告されていた。われわれはICCsの研究を行うなかで、マスト細胞と同様にKITの機能を分化・増殖に必須としているICCsにも、*c-kit* 遺伝子の機能獲得性突然変異が原因となった腫瘍があるかもしれないと考えた。しかし、その時点では「ICCs由来の腫瘍」という概念はなかったので、ICCsの腫瘍化に*c-kit* 遺伝子が関与しているかどうかを調べる前にまず「ICCs由来の腫瘍」を探す必要があった。ICCsは紡錘状形態を示す間葉系細胞なので、もしその腫瘍が存在すればそれは消化管間葉系腫瘍のなかに含まれると考えられた。平滑筋腫瘍と神経腫瘍は、それぞれ平滑筋由来(平滑筋への分化を示す)、シュワン細胞由来(シュワン細胞への分化を示す)という概念が確立していたが、GISTは起源が不明であったので、このGISTが「ICCs由来の腫瘍」ではないかと考えた。そこで、ICCsのマーカーであるKITの発現を

3. GISTの発生機構

免疫組織化学的に調べたところ、GIST症例のほとんどがKIT陽性であることがわかった。逆に、GISTの多くで発現がみられるCD34がICCsでも発現していたことから(図3-4)、GISTは“ICCs由来の腫瘍”であることが強く示唆された。KIT、CD34以外にも、胎児型平滑筋ミオシンやネスチンなどがGISTとICCsに共通して発現しており、GISTのICCs由来説を支持している。

もう1つGISTがICCs由来であることを強く示唆する事実がある。GISTのほとんどは散発性であるが、一部には消化管全般にGISTが多発する家系が存在する。このような多発性GIST患者の小腸筋層には小腸全長にわたって紡錘状細胞のびまん性増殖像がみられる。この病変はICCsが集中して存在する筋間神経叢の部分にみられ、かつ免疫組織化学的にKITとCD34の両者が発現していることから(図3-5)、ICCsのびまん性過形成像と考えられた。多発性GISTはこのICCsのびまん性過形成を基盤として発

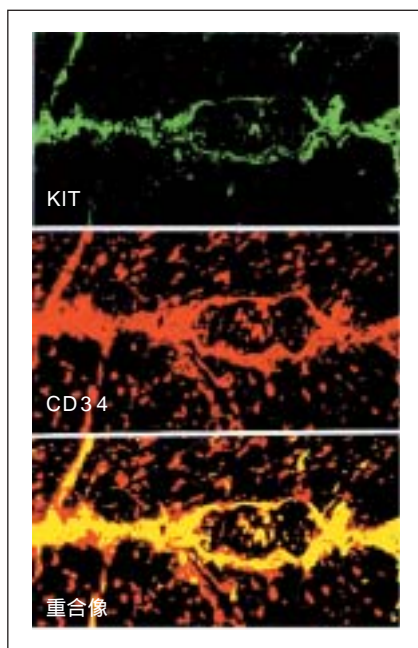


図3-4 ヒト小腸の筋間神経叢におけるKITとCD34の蛍光二重染色像

KIT陽性のICCsはCD34も陽性であり、画像を重ね合わせると黄色くみえる。

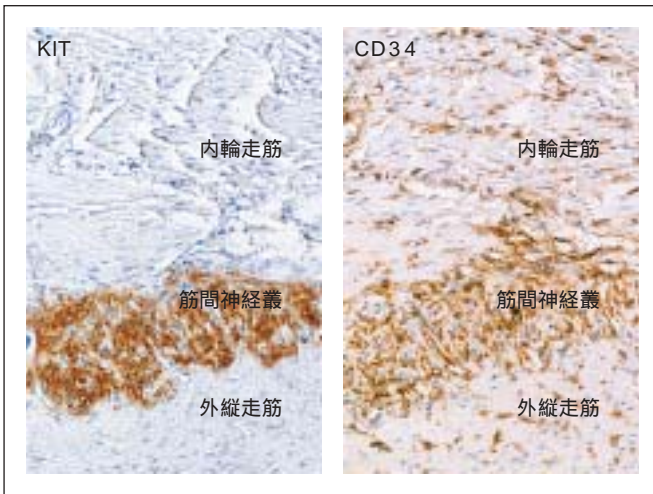


図3-5 多発性GIST患者の小腸筋間神経叢にみられるICCsの過形成像

小腸筋間神経叢にみられる紡錘状細胞のびまん性増殖病変はKITとCD34の両者が陽性を示し、ICCs由来と考えられる。

生すると考えられ、このことはGISTとICCsの関係をほぼ決定づける所見と考えられる。

用語解説

腫瘍化

癌は多段階の遺伝子変異によって引き起こされる遺伝子の病気であると考えられている。つまり、複数の遺伝子変異を生じ、生体内における自律的増殖能の獲得により増殖、浸潤、転移が引き起こされることが細胞の癌化といえる。正常細胞は分裂、増殖、分化を経て老化し、細胞死に至るが、癌細胞はこのサイクルが破綻している。腫瘍の「悪性度」は、正常細胞とどれくらい増殖能が乖離しているかが重要な指標となる。

用語解説

野生型遺伝子(wild type gene)

変異型遺伝子に対する用語。一般に自然界に最も高頻度に見出される遺伝子、あるいは正常とみなされている遺伝子を指す。

用語解説

変異型遺伝子(mutation type gene)

自然界に見出される頻度がかなり少ない遺伝子で、正常とみなされている遺伝子が突然変異を起こしたものと考えられる。一般に、その機能は正常のものに比し亢進ないし低下していることが多い。

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

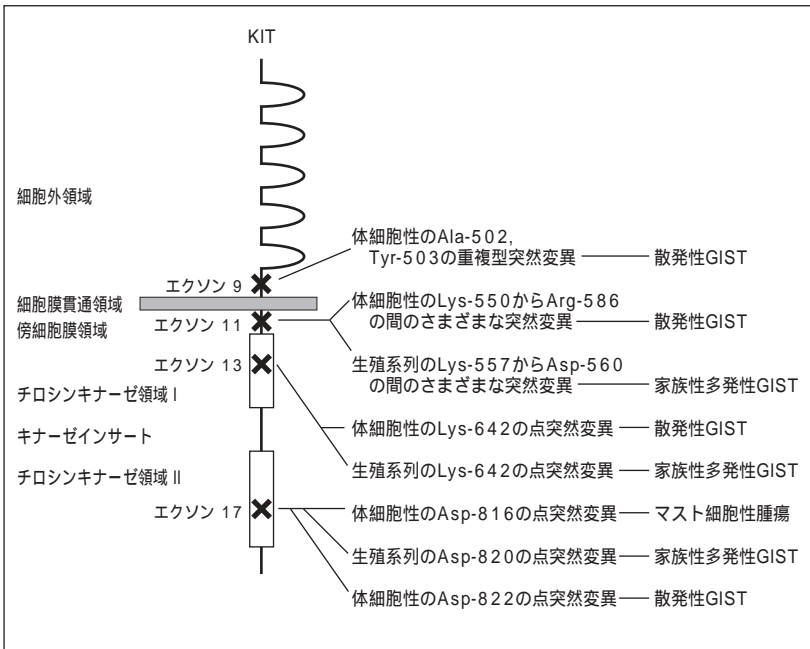


図3-6 *c-kit*遺伝子の突然変異部位と腫瘍発生

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 ■

参考文献

- Stout AP : Bizarre smooth muscle tumors of stomach . *Cancer* 15 : 400-409 , 1962
- Mazur MT , Clark HB : Gastric stromal tumors ; Reappraisal of histogenesis . *Am J Surg Pathol* 7 : 507-519 , 1983
- Appelman HD : Mesenchymal tumors of the gut ; Historical perspective , new approaches , new results and does it make any difference ? *Monogr Pathol* 31 : 220-246 , 1990
- Hirota S , Isozaki K , Moriyama Y , et al : Gain-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors . *Science* 279 : 577-580 , 1998
- Maeda H , Yamagata A , Nishikawa S , et al : Requirement of *c-kit* for development of Intestinal pacemaker system . *Development* 116 : 369-375 , 1992
- Thomsen L , Robinson TL , Lee JCF , et al : Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current . *Nat Med* 4 : 848-851 , 1998
- Furitsu T , Tsujimura T , Tono T , et al : Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene *c-kit* in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of *c-kit* . *J Clin Invest* 92 : 1736-1744 , 1993
- Hirota S , Okazaki T , Kitamura Y , et al : Cause of familial and multiple gastrointestinal autonomic nerve tumors with hyperplasia of interstitial cells of Cajal is germline mutation of the *c-kit* gene . *Am J Surg Pathol* 24 : 326-327 , 2000
- Isozaki K , Terris B , Belghiti J , et al : Germline-activating mutation in the kinase domain of *KIT* gene in familial gastrointestinal stromal tumors . *Am J Pathol* 157 : 1581-1585 , 2000
- Hirota S , Nishida T , Isozaki K , et al : Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of *KIT* gene . *Gastroenterology* 122 : 1493-1499 , 2002
- Beghini A , Tibiletti MG , Roversi G , et al : Germline mutation in the juxtamembrane domain of the *kit* gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa . *Cancer* 92 : 657-662 , 2001
- Lux ML , Rubin BP , Biase TL , et al : KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors . *Am J Pathol* 156 : 791-795 , 2000
- Lasota J , Wozniak A , Sarlomo-Rikala M , et al : Mutations in exons 9 and

- 13 of *KIT* gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors . Am J Pathol 157 : 1091-1095 , 2000
- Hirota S , Nishida T , Isozaki K , et al : Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours . J Pathol 193 : 505-510 , 2001
 - Nishida T , Hirota S , Taniguchi M , et al : Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the *KIT* gene . Nat Genet 19 : 323-324 , 1998
 - Maeyama H , Hidaka E , Ota H , et al : Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation ; Association with a germline mutation of the *c-kit* gene . Gastroenterology 120 : 210-215 , 2001
 - Druker BJ , Tamura S , Buchdunger E , et al : Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells . Nat Med 2 : 561-566 , 1996
 - Demetri GD , von Mehren M , Blanke CD , et al : Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors . N Engl J Med 347 : 472-480 , 2002
 - van Oosterom AT , Judson I , Verweij J , et al : Safety and efficacy of imatinib(STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours ; A phase I study . Lancet 358 : 1421-1423 , 2001
 - Cajal SR : C R Soc Bio(Paris)45 : 217-223 , 1893
 - Isozaki K , Hirota S , Nakama A , et al : Disturbed intestinal movement , bile reflux to the stomach , and deficiency of c-kit-expressing cells in Ws/Ws mutant rats . Gastroenterology 109 : 456-464 , 1995
 - Huizinga JD , Thuneberg L , Kluppel M , et al : W/*kit* gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity . Nature 373 : 347-349 , 1995
 - Lecoin L , Gabella G , Douarin NL : Origin of the c-kit-positive interstitial cells in the avian bowel . Development 122 : 725-733 , 1996
 - Torihashi S , Ward SM , Sanders KM : Development of c-Kit-positive cells and the onset of electrical rhythmicity in murine small intestine. Gastroenterology 112 : 144-155 , 1997