

5 . GISTの分子メカニズムと分子標的治療

5-1 . GISTの分子メカニズム ; *c-kit*を中心に

POINT

GISTのほとんどの発生原因は*c-kit* 遺伝子の機能獲得性突然変異である。*c-kit* 遺伝子の機能獲得性突然変異は、その後もGISTの増殖能に深く関与している。GISTに*c-kit* 遺伝子変異を認めない場合、イマチニブの奏効率は低い。GISTに*c-kit* 遺伝子変異を認めず、KITの活性化を認めることがあり、このような場合PDGF-Rのキナーゼ領域に変異を認めることがある。

GISTの腫瘍発生とその後のGIST腫瘍細胞増殖にはKIT , あるいはKITの下流の細胞内シグナル伝達系を介した細胞内増殖シグナルの活性化が深く関与している。ICCsあるいはその前駆細胞の*c-kit*遺伝子が体細胞突然変異により恒常的活性化を受けると(gain-of-function mutation), KITの活性化とその下流の細胞内シグナル伝達系(MAP Kinase, PI3Kinaseなど)の活性化が起こり、核に増殖のシグナルが入る。GISTの90%は*c-kit*遺伝子のgain-of-function mutationにより腫瘍化すると考えられ、腫瘍化した細胞はKIT依存性に増殖すると考えられる。残り10%のGISTも*c-kit*遺伝子変異は認めないもののKITの活性化が何らかの原因で起こっているものもあり、KITから核に至るシグナル伝達系の異常が示唆される。この場合の1つの具体例としてPDGF-R のキナーゼ領域(activation loop : エクソン18)とjuxtamembrane(エクソン12)の変異がある。この場合、変異PDGF-RがKITと二量体を形成しKITの細胞内シグナル伝達系を活性化する可能性が考えられる。イマチニブのPDGF-R 変異に対する臨床効果はjuxtamembrane領域の変異をもつGISTには期待できるが、キナーゼ領域

の変異に対してはイマチニブのKIT阻害効果は低く、臨床効果は現時点では期待しにくい。

KITは正常ではstem cell factor(SCF)二分子が結合することにより二量体形成(dimerization ; KIT二分子が二分子のSCFを介して結合すること)を起し、ATPを用い基質になる下流のKITシグナル伝達系蛋白質(たとえば、PI3Kinase, src kinase, STATなど)のチロシン残基をリン酸化する。リン酸化したこれらの蛋白質はさらに下流の蛋白質(セリン - スレオニンキナーゼあるいはチロシンキナーゼ)をリン酸化し活性化する。正常では、KITならびにそのシグナル伝達系の活性化はSCFの存在なしには生じない(図5-1)。

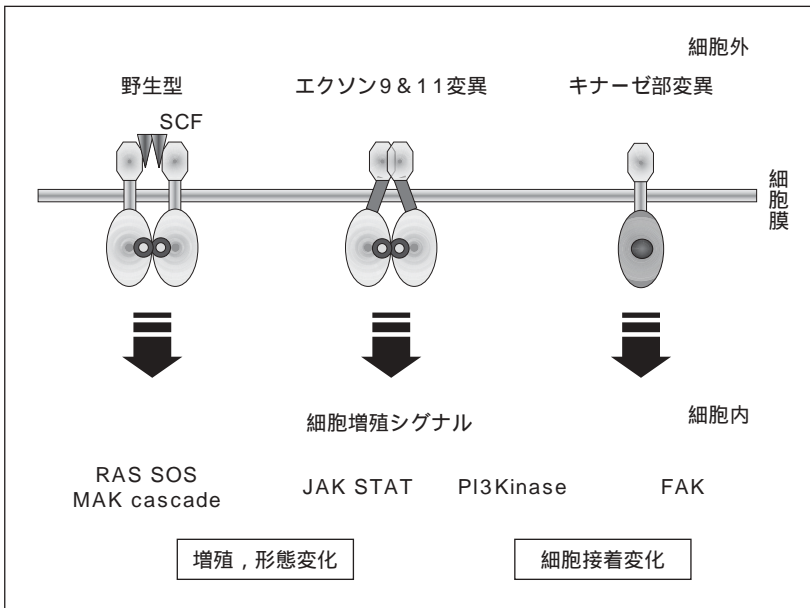


図5-1 KITと細胞内シグナル伝達系

エクソン9やエクソン11は調節領域(regulatory domain)と考えられ、この部位の *c-kit* 遺伝子変異は二量体を形成しKITシグナル伝達系を活性化する。この部位の変異にはイマチニブの奏効率は高い。一方、キナーゼ領域(kinase domain)であるエクソン13やエクソン17の変異ではKITは一量体で活性化し、イマチニブの阻害率は低く奏効率も低いと考えられる。

5. GISTの分子メカニズムと分子標的治療

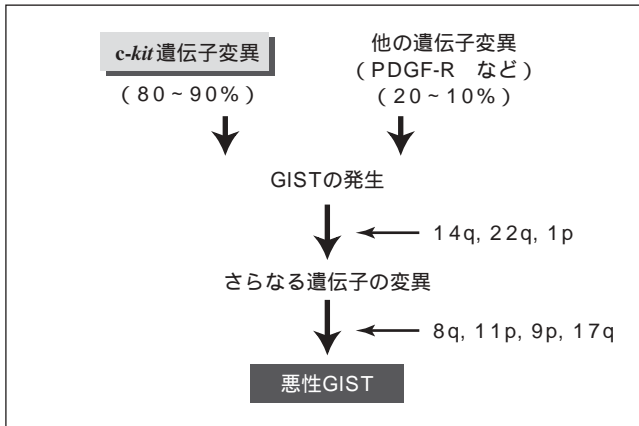


図5-2 GISTの遺伝子変異と悪性化

一方、*c-kit*遺伝子に機能獲得性突然変異(gain-of-function mutation)が起これるとSCFなしに二量体形成が生じるなどKITの活性化が起こり(ligand-independent KIT activation), KITシグナル伝達系蛋白質のリン酸化が生じる。すなわち、SCFの刺激なしにKITの恒常的活性化が起こり下流の蛋白質のリン酸化が起こるため、*c-kit*遺伝子変異を生じた細胞では増殖制御がなくなり腫瘍化する、と考えられる。転移、浸潤、腹膜播種といったGISTの悪性化には、他の複数の遺伝子が関与していると考えられる(図5-2)。ただ、このようにいくつかの遺伝子に変異を生じ悪性化したGISTでも、その増殖にはKITを介したシグナル伝達系が深く関与しており、腫瘍細胞のKITシグナルを抑制することで増殖は停止し、場合によっては腫瘍細胞にアポトーシスを引き起こすと考えられる。

用語解説

アポトーシス(apoptosis)

細胞死の形態の1つ。生体にとって不要、または害のある細胞を除去する機構。細胞膜の変性、クロマチンの凝集を経て核DNAが断片化(ネクローシスではDNAの断片化は起こらない)、細胞質の凝縮(ネクローシスでは細胞質の膨化を起こす)を経て最終的にはアポトーシス小体と呼ばれる細胞の断片化を起こし、貪食細胞により処理される。アポトーシスはサイトカインやホルモンなどによるシグナル伝達により誘導されるが、抗癌剤は癌細胞のDNAに損傷を与えることにより癌細胞をアポトーシスに誘導する。

用語解説

ネクローシス(necrosis)

細胞死の形態の1つ。細胞膜の変性により水が細胞内に流入しミトコンドリアが膨張、細胞が膨潤して崩壊していく形態変化を伴い、壊死と呼ばれる。