

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Differential expression of CADM1 in gastrointestinal stromal tumors of different sites and with different gene abnormalities

(異なる部位・異なる遺伝子異常の GIST における CADM 1 の発現の検討)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻

生体応答制御 系

病理診断 学 (指導教授 廣田 誠一)

氏 名 袁嘉茵

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) は消化管間葉系腫瘍のなかで最も頻度の高い腫瘍で、消化管のペースメーカー細胞であるカハールの介在細胞 (ICC) に由来し、胃や小腸に発生することが多い。腫瘍径、核分裂像数に加えて原発部位を考慮した GIST の術後再発リスク分類が行われており、小腸 GIST は胃 GIST に比べて遠隔転移やがん関連死のリスクが高く、予後不良とされている。我々は、cDNA expression chip を用いた予備的な検討から、腫瘍の増殖や浸潤に関与すると言われている細胞接着分子-1 (CADM1) mRNA の発現が、胃 GIST に比べて小腸 GIST で高いというデータを得た。そこで、本研究では、異なる部位に発生した、また異なる遺伝子異常を持つ多数例の GIST を用いて、それぞれのタイプの GIST において CADM1 の発現に違いがみられるのかを調べた。まず、exon 11 に *c-kit* 遺伝子変異を有する各 8 症例の胃 GIST と小腸 GIST の Western blot により、小腸 GIST では著明な CADM1 タンパクの発現がみられるのに対し、胃 GIST ではほとんどみられないことを示した。real time PCR 法でも、exon 11 に *c-kit* 遺伝子変異を有する小腸 GIST では高い CADM1 mRNA の発現がみられるのに対して、exon 11 に *c-kit* 遺伝子変異を有する胃 GIST では CADM1 mRNA の発現が極めて低いことが示された。次に、real time PCR 法により、exon 9 に *c-kit* 遺伝子変異を有する小腸 GIST と神経線維腫症 type 1 (NF1) に見られる小腸 GIST においては、exon 11 に *c-kit* 遺伝子変異を有する小腸 GIST と同様に強い CADM1 mRNA の発現を示すことを示した。一方、exon 17 に *c-kit* 遺伝子変異を持つ胃 GIST では、exon 11 に *c-kit* 遺伝子変異を有する胃 GIST と同様にほとんど CADM1 mRNA の発現は見られなかったが、exon 18 に PDGFRA 遺伝子変異を持つ胃 GIST においては、小腸 GIST より低いものの CADM1 mRNA の発現が検出された。小腸 GIST と胃 GIST の CADM1 の免疫染色でも、多くの小腸 GIST が CADM1 陽性を示し、ほとんどの胃 GIST は CADM1 陰性であった。GIST の起源細胞である ICC における CADM1 の発現について、正常な胃壁と小腸壁において蛍光免疫染色を行ったところ、どちらの ICC も明瞭な陽性像は示さず、小腸 GIST における高い CADM1 の発現は腫瘍発生段階で獲得された可能性が示唆された。胃 GIST と小腸 GIST の間にみられる異なる CADM1 の発現は、胃 GIST と小腸 GIST の異なる予後に関連している可能性が考えられた。また、CADM1 は小腸 GIST に特異的な治療標的となる可能性が示唆された。