

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	袁 嘉茵
論文担当者	主査 篠原 尚
	副査 大村谷 昌樹
	副査 辻村 亨
学位論文名	Differential Expression of <i>CADM1</i> 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 <i>CADM1</i> の発現の検討)
論文審査の結果の要旨	
<p>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に由来し、胃や小腸に発生することが多い。原発部位によって術後再発リスクが異なり、小腸 GIST は胃 GIST に比べて予後不良である。申請者らは、腫瘍の増殖や浸潤に関与する細胞接着分子の一つである <i>CADM1</i> の発現が、小腸 GIST と 胃 GIST で違いがあるのかを調べた。まず、exon 11 に <i>c-kit</i> 遺伝子変異を有する GIST の場合、小腸 GIST では Western blot により著明な <i>CADM1</i> 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かった。Real time PCR 法でも同様に、小腸 GIST では高い <i>CADM1</i> mRNA の発現がみられるのに対して、胃 GIST ではその発現が極めて低いことが示された。小腸 GIST では、<i>c-kit</i> 遺伝子変異が exon 9 にある場合でも mRNA の発現は高かった。一方、胃 GIST では、exon 17 に <i>c-kit</i> 遺伝子変異を持つものでも <i>CADM1</i> mRNA の発現は見られなかったが、exon 18 に <i>PDGFRA</i> 遺伝子変異を持つものでは、小腸 GIST より低いものの <i>CADM1</i> mRNA の発現が検出された。免疫染色でも、多くの小腸 GIST が <i>CADM1</i> 陽性を示すが、ほとんどの胃 GIST は <i>CADM1</i> 陰性であった。正常な胃壁と小腸壁において、GIST の起源細胞であるカハールの介在細胞の <i>CADM1</i> 発現を蛍光免疫染色で観察したところ、どちらも明瞭な陽性像は示さなかったことから、小腸 GIST における高い <i>CADM1</i> 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。本研究から得られた結果は、胃 GIST と小腸 GIST で異なる予後を、<i>CADM1</i> の発現との関連を強く示唆するものであり、さらに、<i>CADM1</i> が小腸 GIST に特異的な分子標的とする治療の開発につながるものであることから、学位論文に十分値するものと評価した。</p>	