

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Pimipresib is effective on cecal GIST in a mouse model of familial GISTs with KIT-Asp820Tyr mutation through KIT signaling inhibition
(Pimipresib はKIT シグナル抑制を通して KIT-Asp820Tyr 変異を有する家族性 GIST のマウスモデルにおける盲腸 GIST に効果を示す)

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 中川 (木原) 多佳子

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) には、GISTの発生原因と考えられている*c-kit*遺伝子の機能獲得性変異がエクソン9・11・13・17等に高率に検出され、*c-kit*遺伝子産物 (KIT) のチロシンキナーゼ活性を阻害する分子標的薬 Imatinib は多くの変異型に効果を示すことが知られている。一方で、germlineにおける*c-kit*遺伝子の機能獲得性変異は、家族性にGISTを多発させ、これまでに同様のエクソンに様々な変異型を示す約40家系が報告されている。この多発性GIST家系には、*c-kit*遺伝子のエクソン11・13・17に特定の変異を持つ3種類の遺伝子改変マウス (ノックインマウス) がモデル動物として作製されており、いずれのモデルマウスでも単発ではあるが盲腸にGISTが発生する。このうちエクソン17に Asp818Tyr変異を持つモデルマウスは我々の教室で作製されたもので、このモデルマウスの盲腸GISTに対してはImatinib は十分な腫瘍縮小効果を示さないことを以前に報告した。Heat shock protein (HSP) はクライアントタンパク質の構造を安定化させて機能を発揮させる分子シャペロンであり、HSP90阻害薬はクライアントタンパク質であるKITの不安定化・分解を引き起こすことで、GISTに対して有効性を示すことが期待されている。本研究では、HSP90阻害薬の一つであるPimipresib (別名TAS-116) の本モデルマウスの盲腸GISTに対する効果を検討した。24-32週齢の雌のヘテロ接合体のノックインマウスに5日間連続投与後2日間休薬を1クールとしてPimipresibを4クール経口投与し、盲腸GISTの体積や組織像の変化、シグナル伝達分子の活性状態等を調べた。Pimipresib投与群では非投与群に比し、盲腸GISTの体積は有意に縮小し ($P=0.0344$)、組織学的に腫瘍細胞のKi-67陽性率は有意に低下 ($P=0.0019$)、アポトーシス像は有意に増加した ($P=0.0269$)。PETイメージングでは、Pimipresib非投与群でもFDGの取り込みが低く、投与群と非投与群との間で有意差はみられなかった ($P=0.5167$)。KITの下流のシグナル伝達分子のウェスタンブロットでは、Pimipresib投与群の盲腸GISTにおいてMAPK, Akt, Stat-1, Stat-3, Stat-5のリン酸化が有意に抑制されていた。得られた結果は、家族性GISTのモデルマウスを用いてin vivoでのPimipresibの効果を示した初めての報告であり、Pimipresibが*c-kit*遺伝子のエクソン17に機能獲得性変異を持つ家族性GIST患者の多発GISTの縮小に有効であることを示唆した。家族性GISTのモデルマウスは、各種新薬のin vivoでの効果を検証するのに有用である。