

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	中川（木原） 多佳子
論文担当者	主 査 池田 正孝
	副 査 大村谷 昌樹
	副 査 辻村 亨
学位論文名	Pimitespib is effective on cecal GIST in a mouse model of familial GISTs with KIT-Asp820Tyr mutation through KIT signaling inhibition (Pimitespib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)
論文審査の結果の要旨	
Gastrointestinal stromal tumor (GIST) には、発生原因と考えられている <i>c-kit</i> 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、<i>c-kit</i> 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 <i>c-kit</i> 遺伝子の機能獲得性変異は、家族性に GIST を多発する。この多発性 GIST 家系には、<i>c-kit</i> 遺伝子の変異を持つ 3 種類の遺伝子改変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盲腸に単発に GIST が発生する。このうちエクソン 17 に変異を持つモデルマウスは申請者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が報告されている。Heat shock protein (HSP) に対する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 Pimitespib 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 Pimitespib 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。Pimitespib 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、組織学的に腫瘍細胞の Ki-67 陽性率は有意に低下、アポトーシス像は有意に増加した。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、Pimitespib 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 Pimitespib の効果を示した初めての報告であり、Pimitespib が <i>c-kit</i> 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。本研究は今後の Imatinib 耐性 GIST の治療戦略を示す重要な研究で学位論文に値すると判断した。	