

Microarray analysis reveals distinct gene set profiles for gastric and intestinal gastrointestinal stromal tumors

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2015-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 原, 竜平 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2900

論文審査の結果の要旨

消化管間質腫瘍 gastrointestinal stromal tumor (GIST)はカハールの間質細胞 (interstitial cells of Cajal) やその前駆細胞を起源とし、消化管筋層に発生する非上皮性腫瘍である。c-kit や PDGFRA 遺伝子の機能獲得性変異により、リガンド非依存性の増殖をきたすことが広く知られている。これまでの知見では、GIST はその発生臓器によって悪性度が異なり、特に小腸原発 GIST は胃原発 GIST に比べより悪性度が高い。

しかし、その原因や両者の生物学的性質の違いはいまだ明らかではない。

今回申請者は、とくに小腸の GIST の生物学的特性を検討するために、胃 GIST さらに転移性の GIST(転移部)との比較を網羅的発現解析で行った。結果について、生物学的意義が類似した遺伝子群の発現変化を解析する目的で Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) を適用して、胃 GIST 5 例と小腸 GIST 3 例の間で異なる発現を示す遺伝子群を抽出した。その中で、とくに小腸 GIST で発現が低下しているものとして、神経細胞の発生、分化などに関わる遺伝子群が同定された。このうち、近年複数の悪性腫瘍において腫瘍抑制的な機能が報告されている、神経細胞軸索の伸長制御に関わる分泌タンパクをコードする slit2 遺伝子を取りあげた。症例数をふやして、免疫組織化学で検索すると、胃 GIST に比べ小腸 GIST で SLIT2 タンパク発現強度が低かった。胃 GIST のうち高リスク群における SLIT2 発現強度は低リスク群に比べ低く、小腸 GIST と同等であった。SLIT2 タンパクの発現強度と病理組織学的因子との関連を検討したところ、核分裂像数 (mitotic count) や MIB-1 index との間には相関を認めなかったが、腫瘍径との間に有意な逆相関を認めた。以上の結果から、申請者は小腸 GIST は生物学的高悪性の肝転移 GIST に類似した遺伝子発現プロファイルを示し、高い細胞増殖活性を有すると結論した。さらに胃 GIST と小腸 GIST を比較すると、Miettinen 分類などのリスク分類において小腸 GIST の方が、再発リスクが高く評価される。

このことから、小腸 GIST の高い生物学的悪性度に細胞増殖活性以外の因子が関与している可能性を考察した。小腸 GIST の生物学的側面に SLIT2 という神経系で重要な役割をする遺伝子の役割や有用性を見いだした点に医学的価値は大きい。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 梶村 春彦

副査 大園 誠一郎 副査 杉本 健