HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

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

メタデータ	言語: Japanese 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

博士（医学）　　原 竜平

論文題目

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

（マイクロアレイ解析により明らかとなった胃および小腸における消化管間質腫瘍の遺伝子群発現プロファイルの相違）

論文の内容の要旨

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、遺伝子発現プロファイルの観点から胃および小腸 GIST の相違を検討し、小腸 GIST の高悪性度に関与する分子生物学的機序の解明を行った。

［材料ならびに方法］

本学第 2 外科で切除された胃 GIST 6 例、小腸 GIST 3 例、肝転移 GIST 6 例（胃原発 5 例、小腸原発 1 例）から total RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイ解析を行った。次に、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) を行い、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。続いて、ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて免疫組織化学染色を行い、胃 GIST 25 例および小腸 GIST 10 例における Slit homolog 2 (SLIT2)タンパク発現強度を検討した。本研究は、浜松医科大学医の倫理委員会の承認(No.21-10) を受けている。

［結果］

クラスタリング解析にて、小腸 GIST は生物学的高悪性の肝転移 GIST および転移再発をきたした臨床的高悪性の胃 GIST に類似した遺伝子発現プロファイルを示し、他の胃 GIST と区別された。主成分分析では、小腸 GIST を含む高悪性度の GIST と、術後無再発の胃 GIST の 2 群間で異なる遺伝子発現プロファイルを示した。GSEA では、胃 GIST と比較し小腸 GIST で 23 の遺伝子群の発現上昇と 16 遺伝子群の発現低下を認めた。小腸 GIST では特に細胞周期関連遺伝子の発現が高く、高い細胞増殖活性を有することが示唆された。一方、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 遺伝子に着目した。SLIT2 の免疫組織化学染色

による検討では、胃 GIST に比べ小腸 GIST で SLIT2 タンパク発現強度が低かった。また、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。

［考察］

マイクロアレイ解析結果から、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ことが示唆された。一方で、同等の mitotic index を有する胃 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が示唆される。これまでに SLIT2 は受容体 ROBO を介し、細胞の接着や遊走能の制御に関与することが報告されている。GIST における SLIT2 の機能は今後解明すべき課題の一つであるが、本研究において SLIT2 発現低下が小腸 GIST の生物学的高悪性度に関与している可能性が示唆された。また、腫瘍径の増大に伴う SLIT2 タンパク発現の低下傾向を認めたことから、GIST 細胞の増殖過程において元来有する神経細胞の形質が失われ脱分化様の変化が生じている可能性も示唆される。

［結論］

小腸 GIST は転移 GIST に類似した遺伝子発現プロファイルを示し、細胞増殖関連遺伝子群の発現が高い。一方、神経細胞の発生や分化などに関わる遺伝子群の発現が低く、胃 GIST に比べ SLIT2 タンパクの発現強度が低い。細胞増殖能の亢進に加え、細胞接着や遊走能の制御等を介した細胞増殖非依存的な機序が、小腸 GIST の生物学的高悪性度に関与している可能性が示唆される。