

私達の行ってきた消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor, GIST) の病態解析が著効を示す分子標的治療薬の開発に帰結



兵庫医科大学 病理学・病理診断部門
廣田誠一

病理学の使命は病態の解明にあります。病理診断という、医療に直結した個々の患者さんの病態を把握する役割もありますが、基礎的な研究を通して病気の本態を明らかにし、その病気を持つ多くの患者さんの診断や治療に希望を与える役割もあります。私達は、稀少な腫瘍ではありますが消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor, GIST) という特殊な腫瘍の基礎的な研究を行い、GISTの大部分が*c-kit*やPDGFRAという遺伝子の異常によって発生することを病理学的な研究を通して明らかにしてきました。その病態解明は、その後のGISTに対する分子標的薬の開発に結びつき、現在では多くのGIST患者さんの生命予後が改善しています。

●*c-kit*遺伝子変異動物とカハールの介在細胞 (interstitial cell of Cajal; ICC)

私は1980年代後半から2000年代初頭にかけて大阪大学の病理学教室に在籍していました。当時の教室では、マスト細胞というアレルギー症状の出現に関与する細胞を欠損している、Wマウスという*c-kit*遺伝子の機能が喪失した突然変異マウスを用いた研究が行われていました。*c-kit*遺伝子から作られるタンパク質はKITと呼ばれ、いくつかの種類の細胞の増殖に重要な役割を果たしています。1992年にこのWマウスが消化管運動のペースメーカーであるICCを欠損していることを他のグループが報告しました。私達は、同様に*c-kit*遺伝子の機能を喪失した突然変異ラット (Wsラット) を用いて、やはりICCが欠損していることを明らかにしました。ICCが正常に存在するためには、KITの正常な機能が必須であることがわかったわけです。このように、私達がアレルギーに関わる細胞の研究から消化管の運動に関わる細胞の研究に容易に移行できたのは、多くの他の臨床科とは異なり、病理学が臓器横断的な分野である特徴を備えているからに他なりません。

●GISTの病態解析 (*c-kit*遺伝子の突然変異)

1993年にマスト細胞には*c-kit*遺伝子にKITの機能を亢進させて腫瘍を引き起こす突然変異がみられることが報告されました。私達はマスト細胞とICCの増殖におけるKITへの強い依存という共通性に鑑み、それまでには概念がなかった” ICCの腫瘍” というものが、同様の*c-kit*遺伝子の突然変異によって引き起こされるのではないかという仮説を立て、それを立証することを試みました。消化管の腫瘍のなかで細胞の由来が不明であったGISTが” ICCの腫瘍” ではないかと考え、ICCで発現の見られるKITが発現しているかどうかを検討しました。

その結果、GISTのほとんどにKITの発現がみられ（図1）、また*c-kit*遺伝子には高率に突然変異を認めることを明らかにし（一例を図2に示す）、GISTがICCに由来する腫瘍であることと*c-kit*遺伝子の機能獲得性変異がGISTの主たる原因であることを、世界に先駆けて報告しました。

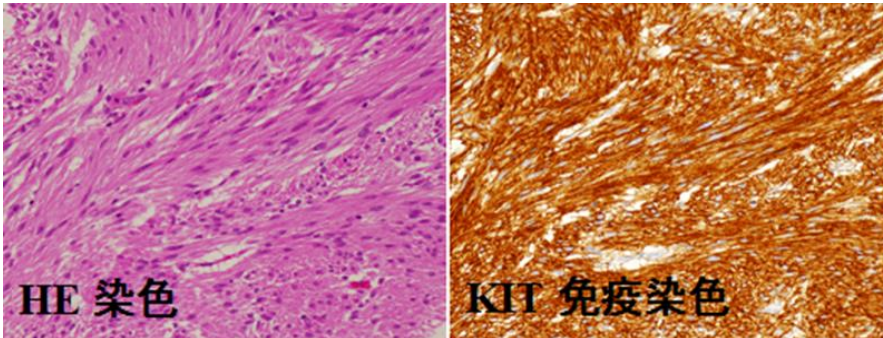


図1. ほとんどのGISTには*c-kit*遺伝子から作られるKITタンパク質が発現しています。左は病理診断をするために一般的に行われるHE染色を示し、右はKITタンパク質の存在を茶色く染めだしたものです。

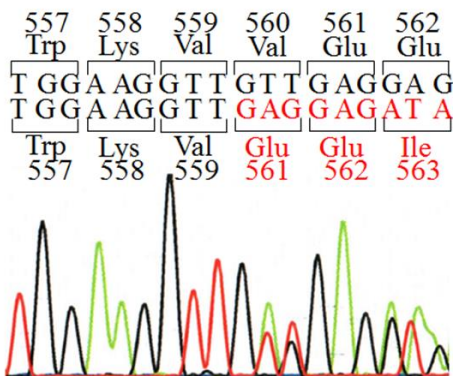


図2. 多くのGISTには*c-kit*遺伝子に異常（突然変異）がみられます（代表例）。下段が遺伝子の塩基配列を図示したもので、右半分で波形が重なっているのがわかります。上段がそれをアミノ酸の配列に変換したものです。遺伝子塩基配列の変化により、アミノ酸配列（タンパク質の構造）が変化していることがわかります。このタンパク質の構造の変化がGISTの発生に直結しているのです。

●GISTの病態解析（PDGFRA遺伝子の突然変異）

GISTにおける*c-kit*遺伝子の変異を検索するうちに、*c-kit*遺伝子に変異を持たないGISTが10-20%存在することがわかりました。そのようなGISTの腫瘍化の原因について研究を進めた結果、*c-kit*遺伝子と極めて類似した構造を持つ血小板由来増殖因子受容体 α （PDGFRA）の遺伝子に*c-kit*遺伝子にみられたのと同様の、PDGFRAの機能を亢進させるような遺伝子の突然変異がみられることを明らかにしました。これにより、*c-kit*遺伝子に変異を持たないGISTの約半数では、PDGFRA遺伝子の機能獲得性変異が腫瘍化の原因となっていることがわかりました。

●GISTが多発する家系の病態解析

身体の中のある一つの細胞に重要な遺伝子の異常が起きると単発の腫瘍が発生しますが、生殖細胞のレベルで同じ遺伝子に異常が起ると遺伝性（家族性）に腫瘍が多発することがあります。私たちは、*c-kit*遺伝子の生殖細胞レベルでの変異が多発性GIST家系を引き起こすのではないかと考え、実際にそのような家系を見出して、世界で最初に報告しました。その後もいくつかの多発性GIST家系を検索し、*c-kit*遺伝子の突然変異とGISTの発生が密接に関係していることを示してきました。

●多発性GIST家系のモデルマウスの作製

患者さんでみられる現象を実証するために動物モデルを作製することは医学の中ではしばしば行われます。また、患者さんを用いて生体内での変化や各種薬剤の効果を評価することには様々な問題がありますので、モデル動物で研究を行うことは患者さんへの治療を考える上で極めて有用です。私達はヒトに見られた遺伝子の異常を遺伝子操作によりマウスに導入し、多発性GIST家系のモデルを作製し、患者さんと同様なGISTの発生がみられることを示しました。私達はこのモデルマウスを用いて、実際に薬剤の生体レベルでの効果の評価などを行い、これを報告しています。

●病態解明に基づく分子標的薬の開発

以上のような私達のGISTの病態解明を通して、KITやPDGFRAの機能を阻害する薬剤がGISTの治療に有効ではないかと考えられるに至り、海外の製薬メーカーによりKIT/PDGFR Aの機能を阻害する分子標的薬であるイマチニブが開発されました。現在ではそのような分子標的薬は3剤が承認されており、著効を示すことが明らかになり、GIST患者さんの生命予後を大きく改善しています。

●GISTの病態研究と病理診断

私達が明らかにしたGISTの病態は、そのままGISTの病理診断に応用されています。すなわち、GISTのほとんどにKITが発現し、*c-kit*遺伝子やPDGFRA遺伝子には突然変異があるはずで、そのような確認を行うことによりGISTの的確な病理診断が可能となり、GISTに対する分子標的治療の可否が適切に判断できます。GISTに対し分子標的薬は極めて高い効果を示しますが、高価でもありますので、KITの発現や*c-kit*・PDGFRA遺伝子の突然変異の確認による適切な病理診断は、分子標的薬の適切な使用を実現して医療費の無駄を省くことに繋がっています。

●今後の展望

上記のように、私達がこれまで行ってきた研究成果は幸運にも患者さんの治療に直結しました。GISTに関する主要な病態の解明は既に成されたともいえますが、まだ問題は残存しています。特に、効果を示していた分子標的薬が効かなくなる、という二次耐性の問題に対しては、その耐性獲得機序の解明や新たな治療法開発が必要です。今後もGISTの領域で残されたこのような課題に対して更なる研究を行っていく所存です。

第105回 日本病理学会 宿題報告(平成28年度日本病理学賞)「Gastrointestinal stromal tumor (GIST)の病態解析と診断」