

OS38-1 GISTにおけるがん幹細胞マーカー CD133とBmi1の発現

山村 倫子^{1,3}、富田 裕彦^{1,3}、大東 弘明¹、矢野 雅彦¹、大野 烈士^{2,3}、高橋 克仁^{1,3}
大阪府立成人病セ¹、淵野辺総合病²、キュアサルコーマボード共同治療連携³

【目的と背景】GISTの起源と病因は、廣田、西田、北村らの先駆的な研究により、Cajalの介在細胞または共通の起源細胞から*c-kit*あるいはPDGFR α 遺伝子の活性型変異によって生じるとされている。GISTは化学療法と放射線治療に抵抗性であることから、がん幹細胞があるとすれば細胞数が多いか広範なニッチェが存在する可能性が考えられる。本研究ではGIST症例の大多数において、がん幹細胞のマーカーであるCD133とBmi1がともに極めて高いレベルで発現していることを初めて明らかにした。

【方法と結果】イマチニブ未治療の13例のGIST(原発腫瘍8例、転移腫瘍5例)と8例の平滑筋肉腫(転移・再発腫瘍)の凍結標本を用いて、CD133の発現をWestern blotで検討した。KITを高発現するGISTの全例でCD133が極めて高いレベルで発現していたが平滑筋肉腫では1例に低いレベルで発現が認められたのみであった。一方、私どもが発見した平滑筋の分化マーカーであるCalponin1は、平滑筋肉腫の全例に発現していたが、GISTでは3例で低いレベルの発現が認められた。免疫組織化学では、CD133抗原は主として細胞膜に発現し、血管周囲の増殖細胞に多く発現していた。CD133陽性と陰性のGISTの遺伝子発現を比較すると(スタンフォード大学、Van de Rizin)、CD133陽性腫瘍で幹細胞の自己複製に関わるBmi1が発現していた。*c-kit*遺伝子変異を解析した75症例について、CD133とBmi1の発現を免疫組織化学で検討したところ、66例(88%)でCD133が発現しており、63例(84%)でBmi1が発現していた。CD133陽性の66例のうち、58例(88%)でBmi1が発現しており、CD133陰性の9例のうち、3例でBmi1が陰性であった。また、CD133陰性の5例が野生型KITをもつ症例であった。さらに、40個と80個の2種類のGIST tissue microarrayでCD133の発現を検討したところ、それぞれ70%と77.5%で発現が認められた。一方、189個の平滑筋肉腫 tissue microarrayでは、2.5%に低いレベルの発現が認められた。GISTの手術摘出標本をSCIDマウス背部皮下に移植した実験モデルでは、血管周囲に集ぞくするCD133高発現の腫瘍細胞には、MIB1陽性の増殖細胞が多く、血管から離れた低酸素領域にある腫瘍細胞ではCD133の発現は低下しており増殖細胞も少なかった。

【総括】がん幹細胞のマーカーであるCD133とBmi1がGIST腫瘍細胞に広範に発現していることを明らかにした。CD133抗原の発現はKITとともにGISTの診断に役立つものと思われる。