

PD21-07 KITのホモ/ヘミ型変異;GIST 249症例におけるその頻度、転移、悪性化の指標について

高橋 克仁^{1,5}、山村 倫子^{1,5}、富田 裕彦^{1,5}、大東 弘明¹、矢野 雅彦¹、廣田 誠^{1,2,5}、高橋 剛³、西田 俊朗^{4,5}
大阪府立成人病セ¹、兵庫医科大²、大阪大³、大阪警察病⁴、キュアサルコーマボード共同治療連携⁵

【目的と背景】KIT蛋白の過剰発現を伴う機能獲得型変異がGISTの発症と病態に関与することが1998年に廣田、西田、北村らによって初めて報告された。この *c-kit* 遺伝子変異は優勢でヘテロ型変異と考えられてきたが、最近、野生型遺伝子をもたないホモ/ヘミ型変異例が存在し、悪性化との関連が報告された。我が国でも菊池らによりマイクロサテライトマーカーを用いて、肝転移12例のうち7例で *c-kit* 遺伝子座を含むLOHが報告されたが、多数例でのKITホモ/ヘミ型変異の解析は行われていない。

【方法】ホルマリン固定パラフィン包埋切片または凍結標本からPCR直接シーケンス法で *c-kit* 遺伝子変異を解析し得た249症例(大阪府立成人病セ80例、大阪警察病26例、大阪大143例)について、正逆両方向の野生型塩基配列のシグナル強度が変異配列の0-10%の場合をホモ/ヘミ型とした。

【結果】249例中ホモ/ヘミ型変異例は30例(12%)で、そのうち exon11 変異が26例(87%)、13が2例、17と9が各1例であった。exon11 変異例のうち14例(54%)が高悪性度の指標とされる W557/K558 コドンの変異を含んでいた。米国のホモ/ヘミ型 exon11 変異70症例と本研究の26症例を合わせた96例の解析でも53例(55%)にコドン557/558変異を認めた。これは、GIST全体で報告されている557/558変異の頻度33-37%より高い値である。男性は17例、女性は13例で平均年齢は59歳(38-81歳)、24例が腫瘍径>5cmまたは多発腫瘍であった。原発腫瘍は13例、再発は17例で、うち11例で再発に伴ってヘテロ型変異からホモ/ヘミ型変異へ変化したことが確認された。原発部位は小腸が14例、胃が12例、直腸が4例であった。27例(90%)で肝転移または腹膜播種が認められ、イマチニブ投薬17例中14例(7例に二次性の耐性変異が出現)で効果が認められず、30例中10例が疾患により死亡した。*c-kit* 遺伝子解析と連続した切片での免疫組織化学が可能なホモ/ヘミ型変異10例中9例(90%)、ヘテロ型変異65例中25例(38%) (Fisherの検定;P=0.0041で有意差あり)で、HPFあたり25%以上の腫瘍細胞にp53蛋白の過剰発現を認め、ゲノム不安定性の要因となる *p53* 遺伝子の変異が示唆された。

【総括】多施設多数例の解析により、我が国で初めてGISTにおけるKITホモ/ヘミ型変異の実態を明らかにした。この変異が、高頻度にコドン557/558変異、肝転移や腹膜播種、イマチニブ耐性、p53変異を伴うことから、臨床上留意すべき悪性化の指標となることを明らかにした。