

消化管間質細胞腫 (gastrointestinal stromal tumor: GIST) の 85% のケースで Kit レセプターチロシキナーゼの活性化変異が認められる。そのため、手術不能・再発症例では Kit 阻害剤イマチニブが投与され、患者の寿命は飛躍的に延びた。しかしながら、投与後 2 年半程度でイマチニブ抵抗型変異を獲得した Kit を発現するようになり、これが制圧できておらず、喫緊の課題となっている。また、そもそも Kit 変異体が GIST 細胞内で「いつ・どこで」シグナル伝達するかが不明である。本研究では GIST の増殖メカニズムの正確な理解および治療法開発を目的に、Kit 変異体の細胞内局在とシグナル伝達について解析した。興味深いことに、GIST の原発巣およびイマチニブ耐性症例の腫瘍切片・細胞株において、Kit は、これまで考えられてきた細胞膜ではなく、核近傍のゴルジ領域に異常に集積しており、そのみで活性化していた。Kit 変異体のゴルジ局在を抑制すると、Kit 下流の Akt キナーゼ, STAT5 転写因子の活性化が顕著に抑制された。すなわち、GIST における Kit は、ゴルジのみから細胞増殖シグナルを発信することが示唆された。Kit 変異体がゴルジ以外ではシグナルを発信できないことから、今後は、細胞内輸送マシナリーをターゲットとした新たな治療戦術の構築に展開させたい。

GIST における変異型 Kit の細胞内局在と Kit 活性の蛍光イメージング  
(免疫染色と共焦点顕微鏡による局在解析)

イマチニブ耐性 GIST 細胞株

GIST 患者の腫瘍切片

