

論文審査の結果の要旨

氏名 レ バ タオ
Le Ba Thao

消化管間質腫瘍 (GIST) は消化管の間葉系腫瘍の中では最も頻度が高いものであるが、通常の化学療法には抵抗性で、手術不能の患者の生存中央値は 12 ヶ月から 19 ヶ月である。大部分の GIST に発現する受容体型チロシンキナーゼ KIT には、90%位の頻度で gain-of-function の変異が認められる。また、KIT の変異が無い GIST では受容体型チロシンキナーゼ PDGF レセプター α (PDGFR α) に gain-of-function の変異がある。これらの変異を持ったチロシンキナーゼは校正的に活性化されており、GIST の増殖に必須である。分子標的治療薬 imatinib が GIST の抗腫瘍薬として用いられて著効を示す事が知られている。しかし、imatinib 耐性細胞の出現が問題となっている。本研究では、imatinib 耐性 GIST の薬剤耐性の分子機構を明らかにする事を目的として解析を行った。GIST 細胞株 GIST-T1 を用いて *in vitro* で耐性株を確立し、耐性獲得機構を検討した。この細胞株における KIT, PDGFRA, PKCq, JAK2 などには変異は認められなかった。しかし、発現アレイ解析を行った結果、Cas-L の過剰発現が認められた。Cas-L は接着部位のドッキング蛋白質として知られており、近年ではがん細胞の転移への関与が報告されている。imatinib 耐性と Cas-L 発現の関係を明らかにするために、siRNA を用いて Cas-L のノックダウンを行ったところ、imatinib 感受性が回復したことから、Cas-L 過剰発現が imatinib 耐性に関与している事を初めて明らかにした。

本研究は、GIST における分子標的薬 imatinib 耐性機構の検討から Cas-L の役割を初めて明らかにして、耐性克服への新たな方向性を示したものであり、薬剤耐性獲得の分子機構の理解に重要な貢献をするものであると考えられる。したがって、博士 (生命科学) の学位を授与できると認める。