

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1980 号

Clinicopathological effects of protein phosphatase 2, regulatory subunit A, alpha mutations in gastrointestinal stromal tumors

(消化管間質腫瘍における protein phosphatase 2, regulatory subunit A, alpha 変異の検討)

石井 翠 (いしい みどり)

博士 (医学)

論文内容の要旨

消化管間質腫瘍は、その 90%に *KIT* や *PDGFRA* 遺伝子変異を認め、それに伴う恒常的な自己リン酸化が腫瘍化の原因であり、近年、イマチニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤の開発により飛躍的な治療成績をあげている。しかし、二次性のチロシンキナーゼ耐性獲得や初診時治療抵抗性の消化管間質腫瘍は未だ予後不良であり、また、*KIT* や *PDGFRA* 遺伝子変異は消化管間質腫瘍の初期発生には関与しているが、進展や転移には関与しないとされており、新規アプローチによる治療法開発が望まれている。近年、子宮体癌や卵巣癌などの他癌種において脱リン酸化酵素の A サブユニットをコードする protein phosphatase 2, regulatory subunit A, alpha (*PPP2R1A*) 変異が腫瘍発生・悪性化の原因であるとして脱リン酸化酵素の変異による機能障害が注目されている。今回我々は、消化管間質腫瘍における *PPP2R1A* 変異の有無と予後に着目し、調査・解析を行い、さらに *PPP2R1A* の機能解析を行った。消化管間質腫瘍 94 例を対象として、ホルマリン固定パラフィン包埋検体より抽出したゲノム DNA を用いて PCR を行い、*PPP2R1A* 変異の有無を検索し、変異の有無と予後との相関を検討した。また、消化管間質腫瘍細胞株に *PPP2R1A* 変異を導入した株を樹立し、主要なパスウェイのリン酸化と細胞増殖について検討した。*PPP2R1A* 変異は 17 例 (18%) に認められ、変異の種類は多様であった。*PPP2R1A* 変異陽性症例では変異陰性症例と比較して、全生存期間 ($p < 0.05$)、無病生存期間 ($p < 0.05$)、共に有意な差がみられた。*PPP2R1A* 変異導入株はコントロール株に比べ、リン酸化アレイやウェスタンブロットティングにおいて、c-kit やその他のタンパク質のリン酸化が亢進していた。他癌種において血管新生に関わるタンパク質でもリン酸化の亢進を認めた。また、細胞増殖能も有意に速かった。これらの結果より *PPP2R1A* 変異が消化管間質腫瘍の悪性度に重要な関わりを持っていることが明らかになった。