氏名	鴨 宣 之
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4032 号
学位授与の日付	平成21年12月31日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Involvement of focal adhesion kinase in the progression and prognosis of gastrointestinal stromal tumors. (消化管間葉系腫瘍(gastrointestinal stromal tumor : GIST)の進展と予後におけるfocal adhesion kinase (FAK)の関与)
論文審査委員	教授 吉野 正　教授 清水 憲二　准教授 岡田 裕之

学位論文内容の要旨

[緒言]Gastrointestinal stromal tumors (GISTs)は、カハールの介在細胞の変異に由来し、しばしば、c-KIT や platelet-derived growth factor receptor-α (PDGFRA)の変異がある。c-KIT や PDGFRA のチロシンキナーゼ活性を抑制する Imatinib は、GIST の治療薬であるが、GIST の 10–20%は Imatinib に抵抗性を有することから、腫瘍発生、進展には他の遺伝子の変異の存在が示唆される。Focal adhesion kinase (FAK)は、非レセプター型チロシンキナーゼの一つで、細胞の増殖、生存、遊走に重要な役割を果たしている。この研究では FAK に着目し、GIST の臨床サンプルを用い、ウエスタンブロット法や免疫組織学的手法で FAK の発現を測定し、臨床病理学的特徴や予後との関係を評価した。[結果]10 例の GIST ならびに小腸のカハール介在細胞の家族性過形成の症例にて FAK と p-FAK の発現をウエスタンブロット法にて確認すると、GIST においてのみ発現していた。51 例の GIST の FAK と p-FAK の免疫染色の陽性率は、それぞれ 86.3% (51 例中 44 例) 、78.4% (51 例中 40 例)であった。小腸 GIST の FAK の発現や活性は胃 GIST より高かった。胃 GIST では、FAK の陽性率は、腫瘍径、核分裂度、臨床的重症度が増せば高くなった。全 GIST の 5 年生存率は 72.5%であり、FAK 陰性例は観察期間(140 か月)で 100%、一方、FAK 陽性例の生存率は 66.5% であり生存率に有意差があった(p=0.0047)。FAK の発現と GIST の予後に関する多変量解析では、腫瘍の位置、大きさ、核分裂度、臨床的重症度以外に、FAK も予後に影響する因子であった。 [結論]GIST において FAK は過剰発現しており、その発現は、GIST の悪性度や GIST の予後と密接に関連があることを明らかにした。FAK の活性化のメカニズムを明確にすることは、GIST の新しい治療戦略の確立をもたらすと思われる。

論文審査結果の要旨

本研究は Gastrointestinal stromal tumor(GIST)の分子機序について追究したものである。申請者は Foca adhesion kinase (FAK)に着目し GIST 例についてウエスタンブロット法や免疫組織学的に検討した。10 例の GIST とカハール介在細胞の過形成例で FAK と p-FAK をウエスタンブロットで検討すると GIST 例のみ発現していた。51 例の GIST の FAK と p-FAK の免疫染色では前者は 86.2%後者は 78.4%で陽性であった。GIST の 5 年生存率は 72.5%であり、FAK 陰性例は 100%、陽性例は 66.5%であり、有意差があった。GIST の予後の多変量解析では FAK も独立した予後因子と考えられた。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、GIST に関する分子機序について重要な知見を得たものと評価される。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。