

消化管間質腫瘍(GIST)における vasohibin 発現の意義に関する臨床病理学的検討

[1] 組織

代表者：森谷 卓也

(川崎医科大学)

対応者：佐藤 靖史

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

鹿股 直樹 (川崎医科大学)

山村 真弘 (川崎医科大学)

研究費：物件費 227,540 円，旅費 72,460 円

[2] 研究経過

vasohibin-1はVEGF（血管内皮細胞増殖因子）により制御されている。癌組織においては、正常組織に比して強く発現し、血管増殖を抑制する働きを持つこと、一般に異型度の高い癌においては低い癌に比してvasohibinおよびVEGFR-2陽性血管の割合が高いこと、などが知られており、我々も複数臓器の癌においてその発現の様子を確認してきた。

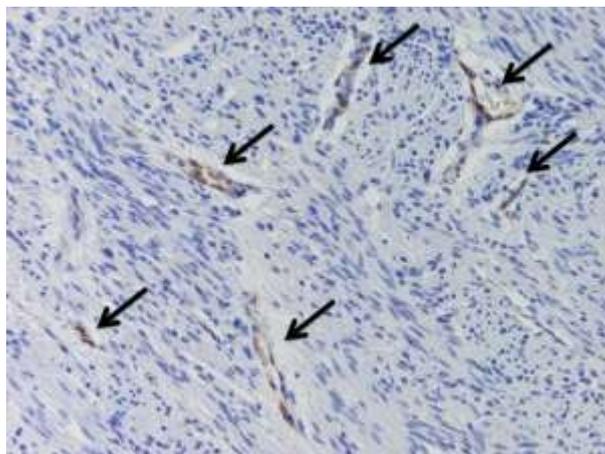
消化管間質腫瘍（Gastrointestinal tumor; GIST）は、消化管の壁に発生する希少腫瘍の一つである。本腫瘍には、血管を豊富に含むものと乏しいものがあることが造影画像診断などから明らかになっている。また、切除不能 GIST に対する第一選択はイマチニブであるが、耐性となった場合、新たな治療薬として血管新生に関わる VEGF 受容体や PDGF（血小板由来増殖因子）受容体に対する分子標的薬（スニチニブ）が承認され、注目を浴びている。

そこで、今回は GIST 症例における vasohibin、ならびに関連物質の発現を免疫組織学的に観察し、スニチニブの治療効果を含めた様々な臨床病理学的因子と比較検討して、GIST における vasohibin 発現の意義について考察することを目的とし研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。川崎医科大学の規定に則り、本研究内容を倫理委員会に申請し、平成 25 年 7 月 8 日に承認を得た（川崎医科大学研究番号#1517）。ついで、川崎医科大学附属病院で 1997 年から 2012 年の間に過去に手術が施行された GIST 症例の臨床データを抽出するとともに、当該症例の初回手術時病理標本を再検討し、臨床病理学的因子に関して再検討し、症例データベースを作成

した。また、本研究に用いる代表パラフィンブロックの選定を行った。

さらに、これらのブロックから新規に組織切片を作製し、免疫組織染色（抗 vasohibin-1 抗体、抗 VEGF 抗体、抗 VEGF-2 受容体抗体、血管内皮マーカー CD31）、増殖マーカー Ki-67 の染色を実施した。現在、染色が終了したものについて、結果の判定と解析を行っている。



図：グリッド入りの視野で顕微鏡観察を行い、単位面積あたりで陽性に染色される（→）血管数をカウントする。その数値を全血管数（CD31 で計測）との比率や、他の関連マーカー発現と比較する。

研究打合わせは、川崎医科大学所属の研究分担者とは学内において症例選定、染色条件の確認、染色結果の判定法についてミーティングを行った。また、加齢医学研究所対応者の佐藤靖史教授とは、分担研究者の鹿股が、平成 26 年 1 月 11-12 日、仙台において打ち合わせを行い、進捗状況の報告と今後の研究発展に関する協議を行った。また、研究の進捗状況について、電子メールを用いて報告した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。まず第 1 に、GIST 手術症例 78 例を収集した。男性 34 : 女性 44 例、平均年齢 58.4 歳、発生部位は胃 52 例、

小腸 17 例、大腸 4 例、腹膜 1 例、平均術後観察期間は 1925 日であった。これらについては、手術時の病理組織標本を再度観察し、現行の基準に照らし合わせて悪性度の再評価を行こととし、改めて全例に Ki-67 に対する免疫染色を実施中である。

第 2 に、免疫組織染色を実施した。これまで行ってきた同様の抗血清を用いた研究は、すべて上皮性腫瘍（癌腫）における間質成分の血管をターゲットとしていたが、今回は間葉系腫瘍（主に紡錘形細胞性の腫瘍）であるため、染色条件について再検討を行った。

第 3 に臨床的因子については、山村がカルテの再調査を行い、倫理委員会に提出した症例登録票に従って、治療法・予後についてのデータを集積した。

（3-2）波及効果と発展性など

これまでに、至適染色条件が決定され、染色の実施と結果判定を行う段階に来ている。しかし、一部の染色に若干の結果不安定性があるようにも思われ、再染色の必要性についても検討している。また、計測については専用ソフトを用いた自動化を検討しており、実現すれば他の研究にも応用が可能となり、病理組織を用いた免疫組織染色の研究全般への福音となり得る。

本研究の成果自体については、術後補助療法や予後と対比することにより、治療効果および予後をよりの確に推測するための新たな基準の一つが確立される可能性がある。すなわち、分子標的療法におけるマーカー検索とは異なる、コンパニオン診断としての期待が持たれる。

〔4〕 成果資料

（本研究自体の成果はまだ公表されていない）

参考資料：山村真弘、山口 佳之、平井 敏弘：GIST の治療における分子標的薬の位置づけ。GIST に対する新しい分子標的治療。癌の臨床 2013, 59 巻 5 号：555-562.