

胃腸管間質腫瘍(GIST)の遺伝子異常に基づく亜型分類と臨床的意義

山元, 英崇

九州大学大学病院病理診断科・病理部 | 九州大学大学院医学研究院形態機能病理

小田, 義直

九州大学大学病院病理診断科・病理部 | 九州大学大学院医学研究院形態機能病理

<https://doi.org/10.15017/1470734>

出版情報：福岡醫學雑誌. 105 (8), pp.157-165, 2014-08-25. 福岡医学会

バージョン：

権利関係：

総 説

胃腸管間質腫瘍 (GIST) の遺伝子異常に基づく亜型分類と臨床的意義

¹⁾九州大学大学病院病理診断科・病理部

²⁾九州大学大学院医学研究院形態機能病理

山 元 英 崇¹⁾²⁾, 小 田 義 直¹⁾²⁾

はじめに

胃腸管間質細胞腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor; GIST) は主に消化管に発生する間葉系腫瘍の一つで, その大半は KIT (c-kit, CD117) 蛋白質を発現し, 高頻度に *KIT* 遺伝子異常を有し, 少数例では *platelet-derived growth factor receptor A* (*PDGFRA*) 変異を有する^{1)~4)}. さらに遺伝子異常によって活性化された KIT 蛋白質をターゲットとした治療薬も開発され, GIST の診断・研究・治療は飛躍的に進歩した⁵⁾⁶⁾. *KIT/PDGFRA* 変異亜型は発生部位, 細胞形態, 生物学的態度や分子標的治療の効果と密接に関係している⁷⁾⁸⁾. また, KIT 陰性 GIST, 消化管外発生 GIST, コハク酸脱水素酵素 (succinate dehydrogenase; SDH) の異常を有する GIST などユニークな臨床病理学的特徴を示す亜型の存在も明らかになってきた⁹⁾. 本稿では GIST の臨床病理学的特徴と遺伝子変異について, 最近のトピックスを交えながら解説する.

1. GIST の概念

GIST はかつて平滑筋系腫瘍に分類され, とくに悪性例は平滑筋肉腫と診断されてきたが, 1998 年, 廣田らにより *KIT* 遺伝子異常が発見され, 免疫染色による KIT や CD34 発現が明らかになり, 平滑筋系腫瘍とは独立した疾患概念として定着した¹⁾. 現在の概念では GIST は, 1) 主に消化管に発生し, 紡錘形ないしは類上皮様細胞からなる間葉系腫瘍である, 2) Cajal 介在細胞様の分化を示す, 3) 大半は KIT 蛋白質を発現し, *KIT* または *PDGFRA* 遺伝子変異を有する, と定義される²⁾³⁾. 1) に関しては, まれに消化管外軟部組織にも発生することがあり, 3) に関しては KIT 蛋白質陰性例や *KIT/PDGFRA* 以外の遺伝子変異が原因の例もある^{7)~9)}.

GIST の normal counterpart は, 消化管固有筋層間の Auerbach 神経叢に存在する Cajal 介在細胞 (Interstitial cell of Cajal) と考えられており, Cajal 介在細胞は KIT, CD34 を発現している²⁾.

なお現在の概念では真の平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma) は大変まれであり, GIST とは異なる病理学的特徴や臨床経過を示す. その詳細に関しては, 我々の最近の報告を参照していただきたい¹⁰⁾.

2. GIST の病理学的特徴

GIST の好発年齢は 40 歳以上の中高年者であり, 男女差はない. まれに 20 歳以下の若年者にも発生する. 発生部位では, 胃 (約 70%), 小腸 (約 20%) に多く, 大腸や食道はまれである. 肉眼的には粘膜下腫瘍の形態をとり, 内腔方向あるいは壁外方向へ進展するが, ほとんどの例で固有筋層と連続性が確認される.

Hidetaka YAMAMOTO, MD, PhD ^{1)2)*} and Yoshinao ODA, MD, PhD ¹⁾²⁾

¹⁾ Division of Pathology, Kyushu University Hospital

²⁾ Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

*3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

Tel : + 81-92-642-6061, Fax : + 81-92-642-5968

Molecular Pathological Classification and Its Clinicopathological Significance in Gastrointestinal Stromal Tumor

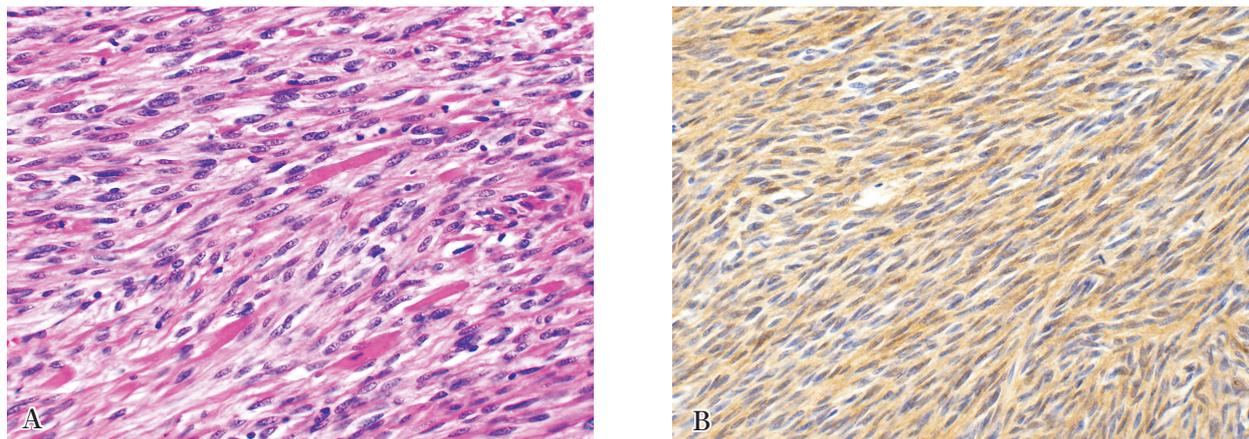


図1 GISTの病理学的所見
A. 典型的な紡錘形細胞型GIST (HE染色) B. KIT陽性 (免疫染色)

組織学的には、紡錘形細胞あるいは類上皮細胞からなる(図1)。紡錘形細胞型では腫瘍細胞が束状あるいは渦巻き状に配列し、ときに skenoid fiber と呼ばれる好酸性物質の沈着を伴う。類上皮細胞型では円形核を有する上皮様細胞が一様にシート状に増殖し、しばしば粘液腫状基質を伴う。いずれの細胞型においても、種々の程度に粘液腫状変化、出血、壊死を伴う。

免疫組織化学染色では95%の症例でKIT蛋白質が陽性で(図1)、80%程度にCD34が陽性である²⁾。平滑筋アクチン、S-100蛋白質の陽性率はそれぞれ20~40%、5%である。GISTの約5%が免疫染色でKIT陰性であり、発生部位(胃)や細胞形態(類上皮細胞型)に特徴がある(後述)。cDNAマイクロアレイにて同定されたPKC θ やDOG1は、KIT陽性・陰性に関わらず、ほぼ全てのGISTで陽性になるので、診断的価値が高い¹¹⁾。なお、PDGFRA変異型GISTの一部を除き、遺伝子変異の亜型に関わらず、免疫染色でKIT、DOG1は陽性である。

3. GISTにおける遺伝子変異とその意義

3-1. Driver mutationの種類

KITはstem cell factorをリガンドとするレセプター型チロシンキナーゼであり、Cajal cellやmast cellにも発現が認められる。KIT遺伝子変異(いわゆる機能獲得性変異)がおこると、蛋白質は高次構造が変化し、リガンドの刺激なしに自己リン酸化し、その下流のRAS-RAF-MAPK経路やPI3K-AKT-mTOR経路が活性化されると考えられている(図2)⁸⁾。PDGFRAはKITと類似した蛋白質構造をもち、遺伝子変異が生じると、KITと同様の機序でGISTの発生に関与する⁴⁾。

KIT変異は、細胞外ドメインをコードする exon 8, exon 9, 傍細胞膜ドメインをコードする exon 11, チロシンキナーゼドメインをコードする exon 13ならびに exon 17に存在する⁷⁾⁸⁾。GISTの60から70%程度の症例では、KIT exon 11に変異があり、ついでKIT exon 9の変異が5-10%程度である。KIT exon 8, 13, 17変異は極めてまれである。KIT exon 11変異はcodon550-580の欠失、点突然変異やそれらが組み合わされた変異、3'末端側の tandem duplication など多彩である。exon 9変異はAla502-Tyr503の重複というパターンのみである。exon 13変異はcodon 642が多いが、codon641, 643, 647のミスセンス変異も報告されている⁷⁾⁸⁾。exon 17変異はcodon822のミスセンス変異が報告されている⁷⁾⁸⁾。

PDGFRA変異の頻度はGIST全体の5%程度と考えられるが、胃発生に限るとその頻度はもう少し高い。PDGFRA遺伝子はチロシンキナーゼドメインII exon 18(とくにcodon 842AspからValへの変異; D842V)にもっとも多く、少数は、傍細胞膜ドメイン exon 12やチロシンキナーゼドメインI exon 14に認められる⁷⁾⁸⁾。

GISTの約15%はKIT/PDGFRA遺伝子に変異のない野生型であるが、それらの中にはSDH, BRAF,

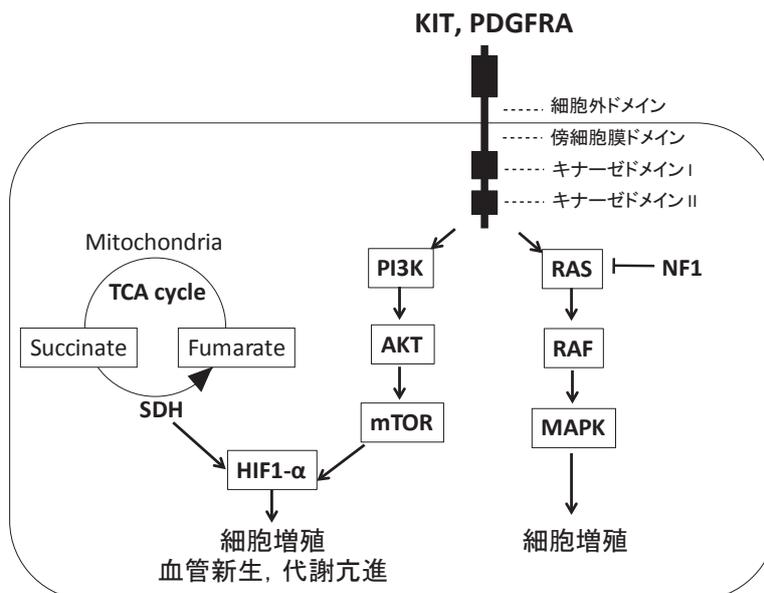


図2 GIST の発生に関わる細胞内シグナル

表1 GIST の亜型と臨床病理学的特徴

	年齢(歳)	性	部位	単発/多発	細胞形態	遺伝子変異	生物学的態度
消化管 GIST	> 40	男, 女	胃, 小腸 (まれに食道, 大腸)	単発	紡錘形, 類上皮	<i>KIT</i> , <i>PDGFRA</i> (まれに <i>BRAF</i> 等)	<i>KIT</i> exon11 欠失予後不良 <i>KIT</i> exon9: 小腸, 予後不良 <i>PDGFRA</i> : 胃, 予後良好
KIT 陰性 GIST	> 40	男, 女	胃	単発	類上皮	<i>PDGFRA</i>	予後良好
消化管外 GIST	> 40	男, 女	大網, 腸間膜, 後腹膜, 骨盤腔	単発	紡錘形, 類上皮	<i>KIT</i> , <i>PDGFRA</i>	予後不良
小児 GIST	10-20	男<女	胃	単発, ときに多発	類上皮	<i>SDH</i>	リンパ節転移が高頻度, 緩徐な経過
成人“小児型”GIST	20-40	男<女	胃	単発, ときに多発	類上皮	<i>SDH</i>	リンパ節転移が高頻度, 緩徐な経過
Carney-triad	20-40	男<女	胃	多発	類上皮	<i>SDH</i> 変異なし (<i>SDHB</i> 蛋白欠失)	リンパ節転移が高頻度, 緩徐な経過
Carney-Stratakis 症候群	20-40	男, 女	胃	多発	類上皮	<i>SDH</i> (胚細胞レベル)	リンパ節転移が高頻度, 緩徐な経過
家族性 GIST	> 30	男, 女	胃, 小腸	多発	紡錘形, 類上皮	<i>KIT</i> , <i>PDGFRA</i> (胚細胞レベル)	比較的緩徐
神経線維腫症 I 型 GIST	> 30	男, 女	小腸	多発	紡錘形	<i>NF1</i>	比較的緩徐

NRAS, *HRAS*, *PIK3CA* 遺伝子の変異がある場合がある (後述)⁸⁾⁹⁾. ここで重要なのは, GIST の発生に関わる遺伝子変異, いわゆる driver mutation は相互排他的であり, 基本的には同一腫瘍内に重複して認められることはない.

3-2. GIST における genotype-phenotype correlation

表1に, driver 遺伝子変異の亜型 (genotype) と臨床病理学的特徴 (phenotype) の関係についてまとめる. *KIT* exon 11 変異は部位, 細胞形態に関わらず高頻度に認められるが, *KIT* exon 11 の欠失型変異例は予後不良である¹²⁾¹³⁾. *KIT* exon 9 遺伝子異常を持つ例は, 小腸の紡錘形細胞型 GIST に多く, 予後不良である¹⁴⁾. *PDGFRA* 変異は胃の類上皮細胞型 GIST に多く認められ, 比較的予後がよい¹⁵⁾. *PDGFRA*

変異型の一部は、KIT 蛋白質陰性である。一方、*PDGFRA* 変異は小腸には極めてまれである。*KIT* exon 8, 13, 17 変異や *BRAF*, *NRAS*, *HRAS*, *PIK3CA* 変異は極めてまれであり、臨床病理学的特徴や予後との関連についてはまとまったデータがない⁸⁾¹⁶⁾。*SDH* 変異は、小児や若年成人の胃に発生する類上皮細胞型 GIST にほぼ限られており、リンパ節転移が高頻度である（後述）⁹⁾。

3-3. 分子標的治療と genotype の関係

KIT, *PDGFRA* を阻害するチロシンキナーゼ阻害薬である imatinib が GIST の治療に用いられるが、*KIT/PDGFRA* 変異亜型 (genotype) と imatinib 効果には関連がある¹⁷⁾。*KIT* exon 11 変異例は imatinib の効果が高く、予後不良である *KIT* exon 11 欠失変異例にとっては好都合である。*KIT* exon 9 変異例は imatinib の通常投与量では効果が中等度であるが、倍量投与することで治療効果が高くなる。一般的に *PDGFRA* 変異型は imatinib の効果が低く、とくに D842V 変異例は imatinib 耐性を示す¹⁸⁾。*SDH* 変異型は imatinib の効果が極めて低い⁹⁾。

治療中に imatinib が効かなくなり腫瘍が再増大する二次耐性が臨床的に問題となるが、分子レベルでは、*KIT* exon 13 や 17 に二次性に変異が付加されることが原因の一つである¹⁹⁾。*KIT* exon 13 や 17 がコードするチロシンキナーゼ領域の蛋白質構造が変化するため、imatinib の結合が低下するためである。

4. GIST の亜型

4-1. KIT 陰性 GIST

約 5% の GIST は免疫染色で KIT 陰性となり、診断に難渋することがあるが、前述した *PKCθ* や *DOG1* が診断の補助になる¹¹⁾。KIT 陰性 GIST は胃に好発し、類上皮細胞型で *PDGFRA* 変異の頻度が高い²⁰⁾。また、比較的予後は良好である。なお *PDGFRA* 変異 GIST の全てが免疫染色で KIT 陰性というわけではなく、むしろ KIT 陽性例のほうが多い。

4-2. 消化管外 GIST

大網、腸間膜、後腹膜、骨盤腔など腹部軟部組織にも消化管 GIST と同様の組織形態と KIT 蛋白質を発現し、*KIT/PDGFRA* 変異を有する腫瘍、いわゆる extragastrointestinal stromal tumor (EGIST) が存在することを、我々は見出し、その特徴を明らかにした²¹⁾。これは、消化管 GIST が平滑筋系腫瘍と診断されていた歴史に鑑み、軟部組織の平滑筋系腫瘍を再評価し得られた発見である。

EGIST のおける遺伝子変異は *KIT* exon11 (41.4%), exon 9 (6.9%), exon 13 (0%), exon 17 (0%), *PDGFRA* exon 12 (3.4%), exon18 (3.4%) であり、消化管 GIST と同様のパターンであった。腫瘍径は 10cm 以上の症例が多く、それを反映してか予後は消化管 GIST よりも悪い傾向があった。

さらに我々は免疫染色で KIT 陰性の EGIST が存在することを見出した²²⁾。その特徴は、大網に発生し、類上皮細胞型で *PDGFRA* 変異が高頻度であるということであり、胃の KIT 陰性 GIST と類似していた。経過は比較的緩徐な例が多いが、やはり腫瘍径の大きい症例は肝転移、腹膜転移をきたし、死亡する例もあった。

臨床的な観点からは、EGIST に対しても imatinib が期待されるのが当然だが、実際に治療効果を認めた症例を我々も経験している²³⁾²⁴⁾。このように、分子病理学的な知見に基づいた腫瘍の再分類が、効果的な治療の導入に結びつくことがある。逆に GIST としては非典型的な発生部位や免疫染色態度 (KIT 陰性) の場合、GIST と診断されずに適切な治療の機会を逃す場合もあるため、まれな亜型の存在を認識しておくことが病理医・臨床医双方にとって重要であると考えられる。

4-3. SDH 欠失型 GIST

コハク酸脱水素酵素 (succinate dehydrogenase; SDH) は SDHA, SDHB, SDHC, SDHD という 4 つのサブユニットから成る²⁵⁾。SDH complex はミトコンドリアに存在し、TCA cycle においてコハク酸 succin-

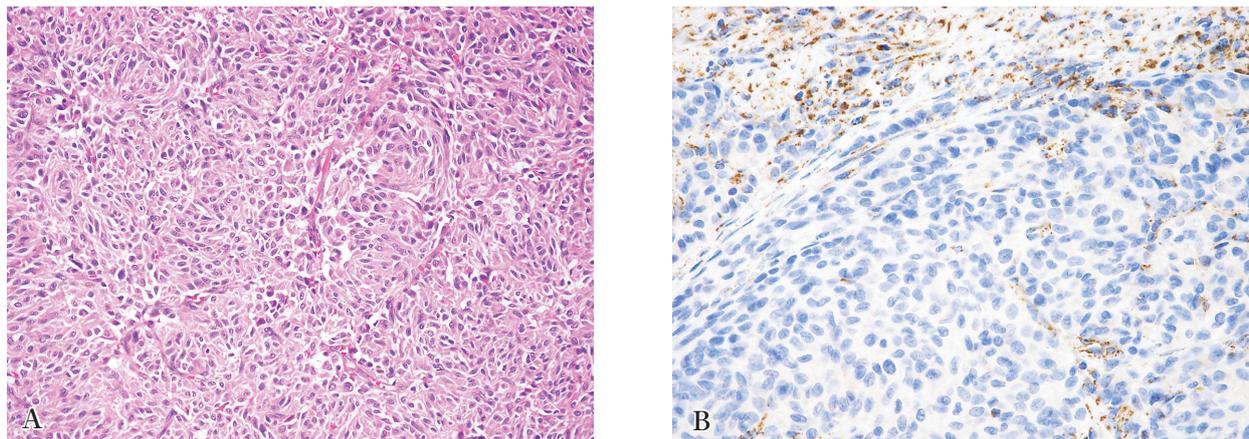


図3 SDH 欠失型 GIST

A. 小児に発生した類上皮細胞型 GIST (HE 染色) B. 小児 GIST における SDHB 発現消失 (免疫染色)

ate をフマル酸 fumarate に代謝する酵素である。SDH サブユニットのいずれかに機能喪失型変異が生じると SDH の機能が低下し、細胞内にコハク酸が蓄積する。それにより、低酸素関連因子である HIF-1 α が蓄積され、その標的遺伝子の転写が亢進する結果、細胞増殖や血管新生が誘導される。SDH 遺伝子変異は家族性パラングリオーマ症候群の原因遺伝子として知られていたが、KIT/PDGFR α 野生型 GIST の一部にも関与することが最近明らかになってきた²⁵⁾²⁶⁾。

胃 GIST とパラングリオーマが合併する Carney-Stratakis 症候群では SDH 遺伝子 (SDHA, SDHB, SDHC または SDHD) の胚細胞レベルでの変異があり、優性遺伝する²⁷⁾²⁸⁾。Carney-triad もまた胃 GIST とパラングリオーマが合併し、加えて肺軟骨腫も生じる症候群だが、SDH 遺伝子変異は胚細胞・体細胞いずれにも認められず、家族性もない²⁹⁾³⁰⁾。Carney-Stratakis 症候群と Carney-triad に関する知見は、GIST とパラングリオーマが合併するという点が注目され、家族性パラングリオーマの原因遺伝子を検索するに至ったという³¹⁾。これは稀少な腫瘍の組み合わせでも単なる偶然として見過ごさずに記録に残し、症例を蓄積することの重要性を示唆している。

さて、SDH 変異は小児や若年成人に発生する GIST においても高頻度に認められる⁹⁾³²⁾³³⁾。これらの GIST は女性、胃発生、類上皮細胞形態、多結節性増殖パターンという共通した特徴がある (表 1, 図 3)。またリンパ節転移が多いわりには、比較的経過は緩徐であり、遠隔転移をきたしてから長年生存する。通常の (KIT 変異型) GIST ではリンパ節転移は極めてまれなので、生物学的態度はかなりユニークである。

免疫染色では、Carney-Stratakis 症候群、Carney-triad、SDH 変異型小児・成人 GIST は SDHB の発現消失を示し (図 3)、SDH 欠失型 GIST と総称される⁹⁾³⁴⁾。これに対し通常の KIT/PDGFR α 変異型 GIST では SDHB は陽性であり、区別するのに役立つ。興味深いことに、SDHB 変異型だけではなく、SDHA, SDHC, SDHD に変異がある場合も SDHB の発現が消失する⁹⁾²⁶⁾³⁵⁾。これは、SDH サブユニットのいずれかに変異があれば SDH complex 全体が不安定化するため、SDHB の発現の低下することが原因と推測されている。さらに、SDH サブユニットのいずれにも明らかな遺伝子変異がない場合でも SDHB の発現が消失している場合があり³⁶⁾、詳細なメカニズムの解明が待たれる。いずれにせよ SDH 欠失型 GIST は上記のような極めてユニークな臨床病理学的特徴を持つ一群であり、SDHB 免疫染色がその診断に役立つ。また、SDH 欠失型 GIST には imatinib の効果は低いため、不必要な治療を避ける意味でもこの亜型の認識は重要である。

4-4. 多発 GIST 症候群

前述の Carney-Stratakis 症候群、Carney-triad に加え、家族性 GIST、神経線維腫症 I 型 (von Reck-

表2 GIST のリスク分類

腫瘍径 (cm)	核分裂数 (/50HPF)	腫瘍破裂	胃	その他
≤ 2	≤ 5	-	very low	very low
> 2 - ≤ 5	≤ 5	-	low	low
> 5 - ≤ 10	≤ 5	-	intermediate	high
> 10	≤ 5	-	high	high
≤ 2	> 5 - ≤ 10	-	intermediate	intermediate
> 2 - ≤ 5	> 5 - ≤ 10	-	intermediate	high
> 5 - ≤ 10	> 5 - ≤ 10	-	high	high
> 10	> 5 - ≤ 10	-	high	high
any	> 10	any	high	high
any	any	+	high	high

any, 該当項目の数値, 有無に関わらない
HPF, 強拡大視野

linghausen 病)にも多発 GIST が生じることが知られている(表1)。家族性 GIST は胚細胞レベルで *KIT* または *PDGFRA* 変異があり, 若年成人や中年以降に胃や小腸に GIST が多発する³⁷⁾。一方, 神経線維腫症 I 型に合併する GIST は小腸に発生し, 胃にはほとんど認められない³⁸⁾。我々は, 神経線維腫症 I 型関連 GIST には *KIT/PDGFR* 変異がないが, MAPK が高率に活性化していることを見出した³⁹⁾。これは, 神経線維腫症 I 型の原因遺伝子である *NF1* は本来, 細胞内で RAS の活性化を抑制するのだが, *NF1* の機能喪失があると RAS 以下のシグナルが恒常的に活性化するため, *KIT* 変異を代行して GIST の発生に関与すると推測される。

5. GIST の予後因子

GIST は幅広い生物学的態度を示し, 臨床経過も様々である。悪性例は, 腹膜播種や肝転移をきたすと, 予後不良である。しかし, 細胞所見のみから, 良性, 悪性の区別をすることは困難であるため, 再発・転移のリスクを評価する方法が定着している。腫瘍径, 核分裂数に基づいた Fletcher 分類³⁾, Miettinen 分類²⁾に加え, 最近では腫瘍破裂を加味した Joensuu 分類の有用性が報告されている(表2)⁴⁰⁾。再発・転移の危険率はおおよそ, 超低リスク (very low risk) で 2% 以下, 低リスク (low risk) で 5-10%, 中リスク (intermediate risk) で 20-30%, 高リスク (high risk) では 50-60% である。なお核分裂数は顕微鏡強拡大(対物 40 倍, 接眼 10 倍) 50 視野で計測するが, 用いるレンズの違いにより面積が異なることも指摘されており, 今後は一定の面積あたりの個数に代わる可能性がある³⁾。またこのリスク分類は一般的な GIST において適用できるものであり, *SDH* 変異型 GIST の予後予測にはあまり役立たないことが指摘されている。

我々は GIST の原発腫瘍において血管浸潤(静脈浸潤)があれば, 約 80% と非常に高率に, 後に肝転移をきたすことを見出した⁴¹⁾。高リスク GIST 群に限っても, 血管浸潤陽性例は陰性例に比べて肝転移の頻度が高く(80% vs 50%), いわば“超高リスク” GIST と言える。また低中リスク GIST で肝転移をきたした症例はすべて原発巣において血管浸潤が陽性であった。低中リスク GIST では従来のリスク分類ではいったいどの症例が転移をする危険性があるのか予測が難しいが, 病理組織標本における血管浸潤の評価はこれを補うと考えられる。

また我々は古典的な外科病理学的手法に加え, 分子病理学的手法によっても, GIST の高悪性度化に関わる分子異常を見出した。マイクロ RNA アレイを用い, *miR-133b* の低下や, *miR-133b* の標的である *fascin-1* の高発現が GIST に予後不良因子であることを見出した⁴²⁾。また, 高リスク GIST では, 22 番染色体長腕に位置する *INI* 遺伝子のヘテロ接合性の喪失 (LOH) が高頻度に生じていた⁴³⁾。これらの結果は

*KIT/PDGFR*A 変異に加え、様々な分子異常が加わることにより GIST が多段階的に progression することを示しており、将来的には悪性度の指標や治療標的のバイオマーカーとして応用されることが期待される。

おわりに

GIST は *KIT* 遺伝子変異が病因に深く関与していることが判明し、分類、診断、治療のパラダイムが大きく変化し、発展してきた腫瘍として、現代のがんの診断、治療のよいモデルとなっている⁴⁴⁾。そして、*KIT/PDGFR*A 以外にも *SDH* など他の原因遺伝子が判明し、遺伝子異常と病理学的特徴や生物学的態度の関連について、その全貌が明らかになろうとしている。一方、分子標的治療には二次耐性など克服すべき課題がまだまだ残されている。今後さらに詳細な分子異常に基づいた診断と治療が発展することが期待される。

参 考 文 献

- 1) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y and Kitamura Y : Gain-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 279 : 577-580, 1998.
- 2) Miettinen M and Lasota J : Gastrointestinal stromal tumors : pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 23 : 70-83, 2006.
- 3) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH and Weiss SW : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : A consensus approach. *Hum Pathol*. 33 : 459-465, 2002.
- 4) Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD and Fletcher JA : *PDGFRA* activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 299 : 708-710, 2003.
- 5) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman S, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B and Demetri GD : Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 344 : 1052-1056, 2001.
- 6) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD and Joensuu H : Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 347 : 472-480, 2002.
- 7) Lasota J and Miettinen M : *KIT* and *PDGFRA* mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol*. 23 : 91-102, 2006.
- 8) Corless CL : Gastrointestinal stromal tumors : what do we know now? *Mod Pathol*. 27 Suppl 1 : S1-16, 2014.
- 9) Doyle LA and Hornick JL : Gastrointestinal stromal tumours : from *KIT* to succinate dehydrogenase. *Histopathology*. 64 : 53-67, 2014.
- 10) Yamamoto H, Handa M, Tobo T, Setsu N, Fujita K, Oshiro Y, Mihara Y, Yoshikawa Y and Oda Y : Clinicopathological features of primary leiomyosarcoma of the gastrointestinal tract following recognition of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 63 : 194-207, 2013.
- 11) Liegl B, Hornick JL, Corless CL and Fletcher CD : Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than *KIT* in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol*. 33 : 437-446, 2009.
- 12) Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, Ramos R, López-Guerrero JA, García del Muro J, Maurel J, Calabuig S, Gutierrez A, González de Sande JL, Martínez J, De Juan A, Laínez N, Losa F, Alija V, Escudero P, Casado A, García P, Blanco R and Buesa JM : Deletions affecting codons 557-558 of the *c-KIT* gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors : a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol*. 23 : 6190-6198, 2005.
- 13) Andersson J, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Sihto H, Nupponen N, Joensuu H, Odén A, Gustavsson B, Kindblom LG and Nilsson B : Gastrointestinal stromal tumors with *KIT* exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology*. 130 : 1573-1581, 2006.
- 14) Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, Tschernyavsky SJ, Riedel E, Woodruff JM, Robson M, Maki R, Brennan

- MF, Ladanyi M, DeMatteo RP and Besmer P : Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior : KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 9 : 3329-3337, 2003.
- 15) Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH and Miettinen M : A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest.* 84 : 874-883, 2004.
 - 16) Agaram NP, Wong GC, Guo T, Maki RG, Singer S, Dematteo RP, Besmer P and Antonescu CR : Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 47 : 853-859, 2008.
 - 17) Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CD, Silberman S, Dimitrijevic S and Fletcher JA : Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 21 : 4342-4349, 2003.
 - 18) Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, Shiraga S, Bainbridge T, Morich J and Heinrich MC : PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors : frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol.* 23 : 5357-5364, 2005.
 - 19) Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, Leversha MA, Jeffrey PD, Desantis D, Singer S, Brennan MF, Maki RG and DeMatteo RP : Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res.* 11 : 4182-4190, 2005.
 - 20) Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, Fletcher JA and Fletcher CD : KIT-negative gastrointestinal stromal tumors : proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol.* 28 : 889-894, 2004.
 - 21) Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, Nakamura N, Takahira T, Tamiya S, Saito T, Oshiro Y, Ohta M, Yao T and Tsuneyoshi M : c-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). *Am J Surg Pathol.* 28 : 479-488, 2004.
 - 22) Yamamoto H, Kojima A, Nagata S, Tomita Y, Takahashi S and Oda Y : KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of the abdominal soft tissue : a clinicopathologic and genetic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 35 : 1287-1295, 2011.
 - 23) 山元英崇, 八尾隆史, 今村公一, 中村典資, 小嶋 綾, 恒吉正澄 : GIST の臨床病理学的特徴と遺伝子異常. *胃と腸.* 43 : 127-136, 2008.
 - 24) Ando K, Oki E, Sugiyama M, Zhao Y, Kojima A, Yamamoto H, Yamashita Y, Saeki H, Taketomi A, Morita M, Kakeji Y, Tsujitani S and Maehara Y : Secondary resistance of extra-gastrointestinal stromal tumors to imatinib mesylate : report of a case. *Surg Today.* 41 : 1290-1293, 2011.
 - 25) Gill AJ : Succinate dehydrogenase (SDH) and mitochondrial driven neoplasia. *Pathology.* 44 : 285-292, 2012.
 - 26) Janeway KA, Kim SY, Lodish M, Nosé V, Rustin P, Gaal J, Dahia PL, Liegl B, Ball ER, Raygada M, Lai AH, Kelly L, Hornick JL ; NIH Pediatric and Wild-Type GIST Clinic, O'Sullivan M, de Krijger RR, Dinjens WN, Demetri GD, Antonescu CR, Fletcher JA, Helman L and Stratakis CA : Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 108 : 314-318, 2011.
 - 27) Carney JA and Stratakis CA : Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma : a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet.* 108 : 132-139, 2002.
 - 28) Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, Boikos SA, Ferrando B, Pacak K, Assie G, Baudin E, Chompret A, Ellison JW, Briere JJ, Rustin P, Gimenez-Roqueplo AP, Eng C, Carney JA and Stratakis CA : Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet.* 16 : 79-88, 2008.
 - 29) Carney JA, Sheps SG, Go VL and Gordon H : The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med.* 296 : 1517-1518, 1977.
 - 30) Matyakhina L, Bei TA, McWhinney SR, Pasini B, Cameron S, Gunawan B, Stergiopoulos SG, Boikos S, Muchow M, Dutra A, Pak E, Campo E, Cid MC, Gomez F, Gaillard RC, Assie G, Füzesi L, Baysal BE, Eng C, Carney JA and Stratakis CA : Genetics of carney triad : recurrent losses at chromosome 1 but lack of germline mutations in genes associated with paragangliomas and gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 92 : 2938-2943, 2007.
 - 31) Stratakis CA and Carney JA : The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary

- chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome) : molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med.* 266 : 43-52, 2009.
- 32) Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P and Lasota J : Succinate dehydrogenase-deficient GISTs : a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol.* 35 : 1712-1721, 2011.
- 33) Rege TA, Wagner AJ, Corless CL, Heinrich MC and Hornick JL : “Pediatric-type” gastrointestinal stromal tumors in adults : distinctive histology predicts genotype and clinical behavior. *Am J Surg Pathol.* 35 : 495-504, 2011.
- 34) Gaal J, Stratakis CA, Carney JA, Ball ER, Korpershoek E, Lodish MB, Levy I, Xekouki P, van Nederveen FH, den Bakker MA, O’Sullivan M, Dinjens WN and de Krijger RR : SDHB immunohistochemistry : a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol.* 24 : 147-151, 2011.
- 35) Dwight T, Benn DE, Clarkson A, Vilain R, Lipton L, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ and Gill AJ : Loss of SDHA expression identifies SDHA mutations in succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 37 : 226-233, 2013.
- 36) Pantaleo MA, Astolfi A, Urbini M, Nannini M, Paterini P, Indio V, Saponara M, Formica S, Ceccarelli C, Casadio R, Rossi G, Bertolini F, Santini D, Pirini MG, Fiorentino M, Basso U and Biasco G : Analysis of all subunits, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, of the succinate dehydrogenase complex in KIT/PDGFRA wild-type GIST. *Eur J Hum Genet.* 22 : 32-39, 2014.
- 37) Antonescu CR : Gastrointestinal stromal tumor (GIST) pathogenesis, familial GIST, and animal models. *Semin Diagn Pathol.* 23 : 63-69, 2006.
- 38) Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH and Lasota J : Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1 : a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol.* 30 : 90-96, 2006.
- 39) Yamamoto H, Tobo T, Nakamori M, Imamura M, Kojima A, Oda Y, Nakamura N, Takahira T, Yao T and Tsuneyoshi M : Neurofibromatosis type 1-related gastrointestinal stromal tumors : a special reference to loss of heterozygosity at 14q and 22q. *J Cancer Res Clin Oncol.* 135 : 791-798, 2009.
- 40] Joensuu H : Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 39 : 1411-1419, 2008.
- 41] Yamamoto H, Kojima A, Miyasaka Y, Imamura M, Nakamura N, Yao T, Tsuneyoshi M and Oda Y : Prognostic impact of blood vessel invasion in gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Hum Pathol.* 41 : 1422-1430, 2010.
- 42] Yamamoto H, Kohashi K, Fujita A and Oda Y : Fascin-1 overexpression and miR-133b downregulation in the progression of gastrointestinal stromal tumor. *Mod Pathol.* 26 : 563-571, 2013.
- 43) Yamamoto H, Kohashi K, Tsuneyoshi M and Oda Y : Heterozygosity loss at 22q and lack of INI1 gene mutation in gastrointestinal stromal tumor. *Pathobiology.* 78 : 132-139, 2011.
- 44) Antonescu CR : The GIST paradigm : lessons for other kinase-driven cancers. *J Pathol.* 223 : 251-261, 2011.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)

プロフィール

山元 英崇 (やまもと ひでたか)

九州大学准教授 (病院病理診断科・病理部)。医博。

◆**略歴** : 1974年鹿児島県に生る。1999年九州大学医学部卒業。1999年九州大学医学部附属病院病理部医員 (研修医), 2004年国立病院機構九州がんセンター臨床検査部病理医, 2005年九州大学病院病理部助手, 2007年同助教, 2012年九州大学大学院医学研究院形態機能病理学講師, 2014年より現職。

◆**研究テーマと抱負** : 軟部腫瘍, 消化器癌, 頭頸部癌における分子異常の探索と形態学への還元, 診断・治療への応用。診断病理医としては, 早く正確な診断の実現を目指し, 幅広い分野の症例の経験, 知識の習得と新しいマーカーや分子病理診断の導入に励んでいます。

◆**趣味** : 魚釣り, 読書, 犬, 日本酒。