

# 論 文 要 旨

Role of phosphorylated Smad3 signal components in intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas

(膵管内乳頭粘液性腫瘍におけるリン酸化 Smad3 シグナルの解析)

関西医科大学内科学第三講座  
(指導：岡 崎 和 一 教授)

堀 雄 一

## 【はじめに】

膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）は緩徐に発育する新生物であるが、悪性化したものの多くは浸潤癌で発見され、その予後は不良である。現在 IPMN の臨床診療は画像診断に大きく依存しており、その良悪性の鑑別や予後において有用なバイオマーカーの検索が急がれている。ヒトの肝ならびに大腸発癌過程において、上皮細胞の Smad3 を介した TGF- $\beta$  シグナル伝達が、腫瘍増殖抑制に働くリン酸化 Smad3C (pSmad3C) から、腫瘍増殖を促進するリン酸化 Smad3L (pSmad3L) シグナルへとカスケードシフトしている事象が報告されている。本研究の目的は、IPMN 発癌過程におけるリン酸化 Smad3 シグナル伝達を解析することによって、その発癌メカニズムや予後との関連に迫ることである。

## 【研究方法】

当院で 2010 年から 2013 年の間に切除された IPMN 手術標本 51 例を用いて、pSmad3C ならびに pSmad3L について免疫組織化学的に検討する。また Ki-67、c-Myc、p-JNK についても同様に検討する。

## 【結果】

pSmad3C 陽性率の中央値は、low-grade dysplasia で 79.2%であったが、high-grade dysplasia では 74.9%、invasive carcinoma では 42.0%と漸減した ( $p < 0.01$ )。一方、pSmad3L のそれは各々 3.4%、4.3%、42.4%と増加傾向を示し ( $p < 0.01$ )、pSmad3L/pSmad3C 比は各々 0.06、0.95、5.9 と増加傾向であった ( $p < 0.01$ )。加えて、pSmad3L の標的遺伝子である c-Myc の陽性率の中央値は、IPMN の病態が進行するにつれ増加した。これは、pSmad3C のそれと負の相関を示し ( $p < 0.01$ ,  $r = -0.615$ )、pSmad3L のそれとは正の相関を示した ( $p < 0.01$ ,  $r = 0.696$ )。また、Ki-67 の陽性率の中央値は IPMN の病態が進行するにつれ増加し、これは pSmad3C のそれと負の相関を示し ( $p < 0.01$ ,  $r = -0.610$ )、pSmad3L のそれとは正の相関を示した ( $p < 0.01$ ,  $r = 0.731$ )。さらに、pSmad3L 陽性細胞において、その上流シグナルである p-JNK の発現を頻繁に認めた。最後に、pSmad3L/pSmad3C 比が、再発群と非再発群の二群間において有意差を認めた ( $p = 0.02$ )。

## 【考察】

IPMN 由来癌に対して、pSmad3L を介する癌化経路を標的とした分子生物学的治療が有用となりうる展望が示された。IPMN におけるリン酸化 Smad3 シグナルが、予後予測因子として有用である可能性が示唆された。