

論 文 要 旨

Phospho-Smad3 signaling is predictive biomarker for hepatocellular carcinoma risk assessment in primary biliary cholangitis patients

(原発性胆汁性胆管炎<PBC>発癌におけるバイオマーカーとしての Smad3 リン酸化の有用性の検討)

関西医科大学内科学第三講座

(指導：長沼 誠 教授)

中村 尚広

【はじめに】

原発性胆汁性胆管炎(PBC)は、肝内胆管上皮細胞をターゲットとした自己免疫反応による持続的な胆管炎を繰り返し、肝硬変に至る病気である。本邦での肝細胞癌(HCC)の原因とし B 型・C 型肝炎ウイルスが 80%を占めるが、抗ウイルス薬の進歩に伴い減少傾向にある。一方、これまで相対的に少なかった PBC、自己免疫性肝炎、アルコール性、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)によって引き起こされる肝癌の対策が急務である。

これまで我々は、TGF- β シグナル伝達因子 Smad3 のリンカー部及び C 末端に特異的なリン酸化抗体を作成した。そして『ウイルス性慢性肝疾患の肝細胞において C 末端がリン酸化した Smad3 (pSmad3C)を介する癌抑制シグナルが、中央部にあるリンカー部リン酸化 Smad3 (pSmad3L) を介する線維化・癌化シグナルに転換するため、発癌しやすい環境が形成される』と報告した(Hepatology 46: 48-57, 2007; Hepatology 49: 1203-17, 2009)。PBC における線維化や発癌過程における TGF- β シグナルの解析や予後予測バイオマーカーの検討は不十分である。

【研究目的】

原発性胆汁性胆管炎(PBC)発癌におけるバイオマーカーとしての Smad3 リン酸化の有用性を検討する。

【研究方法】

1992 年から 2019 年に行った肝生検標本、非発癌 PBC(stage1-4)43 例、PBC 発癌 9 例、また 2007 年から 2018 年の HCV(F1-4)20 例、HCV 発癌 5 例を対象とした。リン酸化 Smad 抗体を用いた免疫染色を行い、リン酸化の割合はリン酸化された肝細胞の割合に応じて以下のようなスコアリングを行った。0%;0, 25%未満;1, 25%以上 50%未満;2, 50%以上 75%未満;3, 75%以上;4 とした(Hepatology 46: 48-57, 2007)。pSmad3L/3C 陽性率の統計学的解析は Mann-Whitney U 検定、HCC 発症率は Kaplan-Meier 法、有意差は log-rank 検定を用いて行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

①PBC・HCV 症例の患者データ・免疫染色の一例(Table1,2, Fig.1)

②HCV の pSmad3L/3C 陽性率(Fig.2)

HCV では、線維化が軽度な F1,F2 と比べて、線維化が進行した F3,F4 では、pSmad3L 陽性率が高く、pSmad3C 陽性率は低い。

③PBC の pSmad3L/3C 陽性率(Fig.3)

HCV と同じように、PBC でも線維化が軽度な stage1,2 と比べて、線維化が進行した stage3,4 では、pSmad3L 陽性率が高く、pSmad3C 陽性率が低い。

④HCC 症例での pSmad3L/3C 陽性率(Fig.4)

stage1,2 の 33 例中 5 例が HCC 症例で、HCC 症例では pSmad3L 陽性率が高く、pSmad3C の陽性率が低い。stage3,4 の 19 例中 4 例が HCC 症例で、HCC 症例で

は pSmad3L 陽性率が高い。

⑤pSmad3L/3C 陽性率と HCC 発症率(Fig.5)

pSmad3L(3-4)の 11 例中 7 例に HCC が発症し、pSmad3L(0-2)の 41 例中 2 例しか HCC が発症していない。pSmad3C(0-2)の 20 例中 9 例に HCC が発症し、pSmad3C(3-4)の 32 例中、HCC は 1 例も発症していない。

⑥HCV と PBC の pSmad3L/3C の違い(Fig.6)

C 型肝炎 F4(肝硬変期)と PBCstage4(肝硬変期)を比較すると、HCV の方で pSmad3L が高い。HCV ではウイルスと慢性炎症が線維化/発癌シグナルを促進していると考えられる。

【考察】

HCV の持続感染に伴う慢性炎症は、線維化の進行と発癌リスクを高める。PBC では発癌率がウイルス性肝炎と比較すると低いですが、PBC でも炎症や線維化が進行すると共に、pSmad3C を介する癌抑制シグナルから pSmad3L を介する線維化/発癌シグナルへシフトする。更に pSmad3L の増加は pSmad3C の減少を招き、より癌抑制シグナルが抑制される。

Smad3 リン酸化は、PBC における HCC 発症の重要な予測バイオマーカーであり、診断時から線維化/発癌シグナル pSmad3L が高い PBC 症例では早期に肝硬変に進行し、発癌する危険性が高いため、慎重な経過観察が必要である。