

# 潰瘍性大腸炎に伴う colitic cancer における Smad3リン酸化シグナルの検討

内田 一茂、鉢嶺 大作、川股 聖二、松崎 恒一、岡崎 和一

関西医科大学 内科学第三講座

## 1. はじめに

Smadを介したTGF- $\beta$ 細胞内シグナル伝達は、癌化過程において中心的役割を果たしていると考えられているが、その分子機構については未だ不明な点が多い。TGF- $\beta$ シグナル伝達因子Smad3はTGF- $\beta$ 刺激によりI型TGF- $\beta$ 受容体(T $\beta$ RI)によってリン酸化されたアイソフォーム(pSmad3C)とc-Jun N-terminal kinase(JNK)でリン酸化されたアイソフォーム(pSmad3L)に変換される。

われわれはpSmad3Cを介するシグナルは、細胞の増殖抑制に働き、JNK依存性のpSmad3Lを介するシグナルは、細胞の浸潤能を高めると報告してきた。さらにヒトの大腸ならびに肝癌発癌過程において、上皮細胞のTGF- $\beta$ シグナル伝達が、pSmad3CからpSmad3Lカスケードへシフトしていることを報告した。

潰瘍性大腸炎の癌化については1925年にCrohnらが最初に報告して以来多くの報告がなされている。Eadenらはそれら194報告のなかから評価可能な116報告に対してmeta-analysisを行いcolitic cancerの累積確率を2%/10年、8%/20年18%/30年と算出している。sporadic cancerに比較してcolitic cancerの特徴として、年齢が若いこと右側大腸に多いこと、また同時性多発性腫瘍であることを特徴としているが、その発癌過程のメカニズムについては不明である。

今回われわれはSmad3のリン酸化シグナルは、spoladicな大腸癌の発生だけでなく潰瘍性大腸炎に伴うcolitic cancerにおいても深く関わっているのではないかと考え、大腸炎自然発症マウスであるIL10 knock out (KO) マウスとヒトcolitic cancerの検体においてSmad3C/Lのリン酸化について検討することとした。

## 2. 方法

### (1) IL-10KO マウス

IL-10KO マウス(n=18)は、4週から32週にわたり経時的に屠殺した。全大腸をホルマリン固定しパラフィン切片として薄切した。

### (2) ヒト手術標本

手術標本は8例でこれらの症例について、パラフィン切片として薄切した。

### (3) 免疫組織学的検討

これらの標本に対しわれわれが作成したpSmad3CもしくはpSmad3Lに対する特異的な抗体を用いて免疫染色を行い、Smad3C/Smad3Lのリン酸化について検討した。またマウス標本においてはp53についても免疫染色にて検討した。

## 3. 結果

(1) IL-10KO マウスでは、7週令より腸炎を発症し12週にて半数が大腸に癌を有し16週以降は全例が癌を有していた。Smad3Lのリン酸化はdysplasiaの12例中5例に認められ癌部では全例に認められたが、腸炎においてSmad3Lはリン酸化されていなかった。一方p53は腸炎、dysplasiaでは全例陰性であったが、癌部では5例しか認められなかった。

(2) colitic cancerの手術標本8例は、7例が高分化腺癌で1例は中分化型腺癌であった。潰瘍性大腸炎の手術標本では、Smad3Lはcoliti-dysplasia-cancerと進むに従い、42.98%-61.89%-67.29%と陽性細胞の比率は増加していた。一方Smad3Cについては84.91%-78.83%-74.96%と減少していた。

#### 4. まとめ

IL-10KO マウス、潰瘍性大腸炎手術標本においても癌化にしたがって pSmad3L は増加しており、潰瘍性大腸炎手術症例では pSmad3C は低下していた。以上より Smad3 のリン酸化シグナルは、spoladic な大腸癌の発生だけでなく潰瘍性大腸炎に伴う colitic cancer においても深く関わっているのではないかと考えられた。

慢性炎症性疾患において Smad3L リン酸化は、発癌予知のバイオマーカーとなりうる可能性を秘めているものと推測された。



プロトンポンプインヒビター 薬価基準・収載  
 指定医薬品 処方せん医薬品<sup>※</sup> 注）注射—医師等の処方せんにより使用すること

**タケプロン**<sup>®</sup> カプセル15・30  
 OD錠15・30  
 静注用30mg  
(ランソプラゾールカプセル&口腔内崩壊錠、注射用ランソプラゾール)

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については「添付文書」をご参照ください。

〔資料請求先〕  
 **武田薬品工業株式会社**  
 〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
<http://www.takeda.co.jp/>  
(0711)