

論 文 内 容 要 旨

題目 Effect of Twist and Bmi1 on intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas

(膵管内乳頭粘液性腫瘍における Twist、Bmi1 発現に関する検討)

著者 Daichi Ishikawa, Mitsuo Shimada, Tohru Utsunomiya, Yuji Morine, Satoru Imura, Tetsuya Ikemoto, Yusuke Arakawa, Mami Kanamoto, Shuichi Iwahashi, Yu Saito, Shinichiro Yamada and Hidenori Miyake

平成 26 年発行 Journal of Gastroenterology and Hepatology に
掲載予定

内容要旨

膵管内乳頭粘液腫瘍 (Intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN) は low-grade dysplasia から invasive carcinoma へと悪性転化していくことが知られているが、その腫瘍進展メカニズムに関しては明らかにされていない。近年、様々な癌種において癌細胞が本来の上皮細胞の性質を失い間葉系細胞に似た性質を獲得することで浸潤・転移能を有する悪性度のより高い細胞に転換すること、すなわち上皮間葉転換 (Epithelial mesenchymal transition: EMT) が着目されている。EMT を促進する重要な因子として Twist や Bmi1 といった分子が報告されており、これらは直接、細胞接着因子である E-cadherin の発現を抑制することが知られている。また Twist の上流では Notch シグナルが重要な役割を果たし、EMT に対して促進的に働くシグナルとされている。

今回、IPMN における上皮間葉転換の機序を解明する目的で、IPMN に対して膵切除術を施行した 35 例 (low-grade dysplasia 13 例、moderate-grade dysplasia 4 例、high-grade dysplasia 7 例、invasive carcinoma 11 例) の切除標本を用いて、免疫組織染色により EMT 関連因子である Twist、Bmi1、E-cadherin、Notch シグナルのリガンドである Jagged1 のタンパク発現量を解析した。評価は染色強度および染色面積を用いてスコア化し評価した。Twist、Bmi1 と E-cadherin、Jagged1 発現の相関および予後を含む臨床病理学的因子との関連を検討した。

得られた結果は以下の如くである。

1) Twist、Bmi1 発現は、IPMN の病理学的悪性度の増悪に伴い有意に上昇して

様式 (8)

いたが、IPMN の型(主膵管型、分枝型)や嚢胞の性状 (多胞性、単胞性)、嚢胞径、壁在結節の有無とは相関を示さなかった。

- 2) E-cadherin 発現に関しては、Twist、Bmi1 発現と逆相関しており、一方 Jagged1 発現に関しては、Twist 発現と相関する傾向を認めた。
- 3) Twist や Bmi1 高発現群で無再発生存率は不良である傾向を認めたが、全生存率では差を認めなかった。また Twist と Bmi1 が共に高発現である群とそれ以外の群で分類したところ共に高発現である群で無再発生存率が有意に不良であった。予後因子解析では、Twist と Bmi1 が共に高発現であることが唯一有意な予後因子として抽出された。

これらの結果から、IPMN において Twist、Bmi1 は Notch シグナルを介して EMT を誘導することで悪性度増悪に関与していることが示唆され、Twist、Bmi1 は新たな予後予測因子となり得ると考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1219 号	氏名	石川 大地
審査委員	主査 丹黒 章 副査 高山 哲治 副査 西岡 安彦		

題目 Effect of Twist and Bmi1 on intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas
(膵管内乳頭粘液性腫瘍における Twist、Bmi1 発現に関する検討)

著者 Daichi Ishikawa, Mitsuo Shimada, Tohru Utsunomiya, Yuji Morine, Satoru Imura, Tetsuya Ikemoto, Yusuke Arakawa, Mami Kanamoto, Shuichi Iwahashi, Yu Saito, Shinichiro Yamada and Hidenori Miyake
平成 26 年発行 Journal of Gastroenterology and Hepatology に掲載予定
(主任教授 島田 光生)

要旨 膵管内乳頭粘液性腫瘍(Intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN)は low-grade dysplasia から invasive carcinoma へと悪性転化することが知られている。近年、様々な癌種において癌細胞が悪性度のより高い細胞に転化する際に上皮細胞の性質を失い間葉系細胞に似た性質を獲得する上皮間葉転換 (Epithelial mesenchymal transition: EMT) が重要であること、EMT を促進する重要な因子として Twist や Bmi1 が報告されており、これらは細胞接着因子である E-cadherin の発現を抑制することが知られている。また、Twist の上流では Notch シグナルが重要な役割を果たし、EMT に対して促進的に働くシグナルとされている。

申請者らは、IPMN における EMT の機序を解明する目的で、IPMN に対して膵切除術を施行した 35 例 (low-grade dysplasia 13 例、moderate-grade dysplasia 4 例、high-grade dysplasia 7 例、invasive

carcinoma 11 例) の切除標本を用いて、免疫組織染色により Twist、Bmi1、E-cadherin や Notch シグナルのリガンドである Jagged1 のタンパク発現を解析し、それらの発現の相関および臨床病理学的因子との関連を検討した。
得られた結果は以下の如くである。

- 1) Twist、Bmi1 発現は、IPMN の病理学的悪性度に伴い上昇していたが、IPMN の型や嚢胞の性状、嚢胞径、壁在結節の有無とは相関を認めなかった。
- 2) E-cadherin 発現は、Twist、Bmi1 発現と逆相関しており、一方 Jagged1 発現に関しては、Twist 発現と相関する傾向を認めた。
- 3) Twist と Bmi1 が共に高発現である群はそれ以外の群に比し、無再発生存率が有意に不良であった。予後因子解析では、Twist と Bmi1 が共に高発現であることが唯一有意な予後因子として抽出された。

以上の結果から、IPMN において Twist、Bmi1 は Notch シグナルを介して EMT を誘導することで悪性転化に関与していることが示唆され、Twist、Bmi1 は新たな予後予測因子となり得ると考えられた。本研究の結果は、IPMN における悪性転化や腫瘍進展における機序解明に寄与するところが大きく、学位授与に値すると判定した。