

論 文 内 容 要 旨

題目 Characteristic submucosal alteration in biliary carcinogenesis of pancreaticobiliary maljunction with a focus on inflammasome activation  
(インフラマソーム活性化に注目した膵・胆管合流異常の発癌における特徴的な粘膜下変化)

著者 Shoko Yamashita, Chie Takasu, Yuji Morine, Hiroki Ishibashi, Tetsuya Ikemoto, Hiroki Mori, Shinichiro Yamada, Takeshi Oya, Koichi Tsuneyama, Mitsuo Shimada  
2022年10月19日発行  
Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences  
第30巻4号 462ページから472ページに発表済  
DOI : 10.1002/jhbp.1253

内容要旨

膵・胆管合流異常（以下、合流異常）は、膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する形成異常で、膵液の胆道内逆流による慢性炎症により様々な病態を引き起こし、特に高率な胆道癌合併が問題となるが、そのメカニズムは依然不明な点が多い。

近年、癌関連線維芽細胞である活性化線維芽細胞や腫瘍関連マクロファージのM2型マクロファージが、癌進展や炎症性発癌とも関連することが報告されている。また炎症制御に関与するインフラマソームの構成分子 nod-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3)は癌進展・発癌に関与すると報告されている。そこで本研究では、膵・胆管合流異常胆道発癌メカニズムについて、活性化線維芽細胞やM2型マクロファージとともにインフラマソーム活性化に着目して検討した。

合流異常の胆嚢33例（うち癌合併7例）（合流異常群）、正常胆嚢（control群）4例、慢性胆嚢炎（胆嚢炎群）7例を対象とし、粘膜固有層間質と上皮における活性化線維芽細胞マーカーの $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA)、全マクロファージマーカーのCD68、M2型マクロファージマーカーのCD204、NLRP3とcaspase 1を免疫組織化学染色と蛍光二重染色で検討した。

## 様式(8)

得られた結果は以下の通りである。

1. 胆嚢粘膜固有層間質における $\alpha$ SMA発現は合流異常群でcontrol群、胆嚢炎群より高かった。CD204/CD68(M2型マクロファージ/全マクロファージ)は、合流異常群でcontrol群、胆嚢炎群よりも高かった。担癌合流異常群の癌部・非癌部、非担癌合流異常群では差を認めなかった。
2. 胆嚢粘膜固有層間質における紡錘形細胞のNLRP3発現とcaspase 1発現ともに合流異常群はcontrol群より高かった。担癌合流異常群の癌部・非癌部、非担癌合流異常群では差を認めなかった。
3. 胆嚢上皮におけるNLRP3発現は、胆嚢炎群、合流異常群、合流異常群の癌部でcontrol群よりも高く、caspase 1発現は合流異常群、合流異常群の癌部でcontrol群より高かった。
4. 合流異常群における上皮NLRP3とcaspase 1陽性細胞の近傍に粘膜固有層間質のNLRP3とcaspase 1陽性紡錘形細胞が集簇していた。また間質の $\alpha$ SMA陽性細胞にNLRP3とcaspase 1の共発現を認めた。

以上より、合流異常において胆道上皮のインフラマソーム活性化により、粘膜固有層間質における活性化線維芽細胞やM2型マクロファージの誘導とともに、活性化線維芽細胞のインフラマソーム活性化が起こり胆道発癌に至ることが示唆された。