

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1593 号	氏名	山下 祥子
審査委員	主査 滝沢 宏光 副査 高山 哲治 副査 上原 久典		

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
 (主任教授 島田 光生)

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、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M2型マクロファージが、癌進展や炎症性発癌と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)が癌進展・発癌に関与すると報告されている。

申請者らは、合流異常胆道発癌メカニズムにおける活性化線維芽細胞やM2型マクロファージとインフラマソーム活性化の意義について検討するため、合流異常の胆嚢33例(非胆癌26例、胆癌7例)(合流異常群)、正常胆嚢4例(control群)、慢性胆嚢炎7



例（胆嚢炎群）を対象とし、粘膜固有層間質の活性化線維芽細胞マーカーの α -smooth muscle actin (α 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 を免疫染色や蛍光二重染色するとともに、インフラマソームの構成分子である NLRP3 と caspase1 を免疫染色し、検討した。

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 α SMA 発現は合流異常群で control 群、胆嚢炎群より高かった。CD204/CD68 は、合流異常群で control 群、胆嚢炎群よりも高かった。胆嚢合流異常群の癌部・非癌部、非胆嚢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 caspase1 発現ともに合流異常群は control 群より高かった。胆嚢合流異常群の癌部・非癌部、非胆嚢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、非胆嚢合流異常群、胆嚢合流異常群の癌部で control 群よりも高く、caspase1 発現は非胆嚢合流異常群、胆嚢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 NLRP3 と caspase1 陽性上皮細胞の近傍の粘膜固有層間質に NLRP3 と caspase1 陽性紡錘形細胞が集簇していた。また間質の α SMA 陽性細胞に NLRP3 と caspase1 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。本研究は、合流異常における胆道癌発癌機構解明に有用な知見を与えており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。

最 終 試 験 報 告 書

報告番号	甲医第 1593 号	氏 名	山下 祥子
実施年月日	令和 6年 1月 5日		
試験方法 (該当を○で囲む)	<input checked="" type="radio"/> 口 頭 <input type="radio"/> 筆 答		
試験の結果の要旨			
<p>申請論文の内容について、公開で発表させた後、試問を行った。</p> <p>発表内容、発表態度はともに良好で、質問にも的確に答えた。</p> <p>よって、最終試験に合格と判定した。</p>			
決 定 (該当を○で囲む)			<input checked="" type="radio"/> 合 <input type="radio"/> 否
主査	氏 名	滝沢 宏光	
副査	氏 名	高山 哲治	
副査	氏 名	上原 久典	