

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1237 号	氏 名	衣川 康弘
論文審査担当者	主 査 本田 孝行 副 査 栗田 浩 ・ 花岡 正幸		

(論文審査の結果の要旨)

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis ; AIP) は原因不明の炎症性疾患であり、IgG4 高値を血清学的特徴とする代表的な IgG4 関連疾患である。また、病理学的に病変組織へのリンパ球、形質細胞浸潤および花筵状線維化を呈することが特徴である。さらに近年、AIP と発癌との関連性も報告されている。慢性炎症と発癌の関連性としては、潰瘍性大腸炎や慢性膵炎などにおいて発癌に関連する遺伝子にエピジェネティック変異の一つである DNA メチル化異常が生じることが知られており、DNA メチル化異常は慢性炎症組織における発癌過程に関与していると考えられている。しかし、慢性炎症性疾患である AIP における発癌関連遺伝子の DNA メチル化異常の解析は報告がほとんどない。本研究では AIP における網羅的メチル化アレイ解析の結果を基に選定した、がん遺伝子である *SKI* についてさらにメチル化状態の再検索を行い、臨床病理学的な検討を加えた。

その結果、衣川康弘は以下の結論を得た。

1. AIP における *SKI* メチル化率は膵癌によって生じた閉塞性膵炎 (PDA)、正常膵 (NP) と比しては有意に低値であった。
2. *SKI* に対する免疫組織化学において、AIP の膵腺房細胞および膵管上皮細胞、PDA の膵腺房細胞に陽性であったが、NP では陰性であった。
3. AIP は NP に比して *SKI* の染色指数 (SI) が有意に高値であったが、AIP と PDA において有意差は認められなかった。
4. *SKI* のメチル化率と血清 IgG4 値には強い負の相関、SI と血清 IgG4 値では中等度の正の相関、*SKI* のメチル化率と SI は中等度の負の相関傾向が認められた。

本研究により AIP において *SKI* プロモーター領域の低メチル化が *SKI* の転写を抑制することや膵腺房細胞および膵管上皮細胞の *SKI* 発現増加が認められたことは、*SKI* 低メチル化が発現の一端を担い、TGF- β シグナル経路の細胞増殖抑制機能や転写活性機能を抑制することで AIP における腫瘍発生の一因となる可能性が明らかとなった。また今後は *SKI* 発現の DNA メチル化以外の制御機構や *SKI* 脱メチル化による IgG4 産生機構に関するさらなる解析も加え、AIP と発癌の関連性や AIP の病因についてのより深い理解が期待される。

よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

