

## 中丸 洗 氏の学位審査結果の要旨

主査：木梨 達雄

副査：関本 貢嗣、蔦 幸治

1型自己免疫性膵炎（AIP）は血清 IgG4 の高値を伴う IgG4 陽性形質細胞浸潤や花筵状繊維化などを特徴すると原因不明の膵炎であり、膵臓以外の多臓器の病変を伴うことがあるため IgG4 関連疾患として注目を集めている。本研究は1型 AIP 患者血清由来の細胞外小胞 (extracellular vesicles, EV) に含まれる miRNA に着目し、AIP と健常者および慢性膵炎患者における miRNA の網羅的解析をおこない、その発現の特徴的な変化の有無について検討した。1型 AIP 患者、慢性膵炎、健常者、各 23 名について年齢、性差の有意な差がない集団について、各 10 名の血清から EV を単離し、miRNA を抽出した。網羅的マイクロアレイ解析から健常者と比較し 3 倍以上または 1/3 倍以下の変化があった miRNA について定量的 RT-PCR を行い、miR-21-5p が慢性膵炎および健常者と比べて有意に上昇していた。in situ hybridization による解析から miR-21-5p の発現は、対象疾患（膵嚢胞）では膵管上皮に発現が見られ、AIP 及び慢性膵炎では膵管上皮に加え、腺房細胞にも発現がみられた。さらに AIP においては浸潤した炎症性細胞に発現が見られ、慢性膵炎と比較し miR21-5p 陽性炎症細胞が有意に上昇していた。これらの結果から、1型 AIP では miRNA-21-5p が血液中の EV において増加しており、膵臓組織、特に炎症細胞に発現していることから、膵臓の病態を反映していることが示唆された。この研究は miRNA-21-5p が 1型 AIP に見られる Th2 型への免疫応答シフト、繊維化、腫瘍発生について重要な手掛かりを与えるものと評価され、学位に値すると判断される。