

論 文 要 旨

Extracellular vesicles microRNA analysis in type 1 autoimmune pancreatitis:
increased expression of microRNA-21
(1型自己免疫性膵炎では細胞外小胞由来 microRNA-21 が高発現している)

関西医科大学内科学第三講座
(指導：岡崎 和一 教授)

中 丸 洸

【研究目的】

1型自己免疫性膵炎（AIP）は高IgG、IgG4血症、病理組織学的には著明なリンパ球やIgG4陽性形質細胞の浸潤、花筵状線維化などの特徴を有する。また種々の自己抗体の存在、ステロイドが奏功することなど、何らかの免疫学的異常の関与が示唆されており、近年ではIgG4関連疾患の膵病変とされている。我々は、自然免疫および獲得免疫、エピジェネティクスな変化が1型AIPの病態に関与することを報告してきた。また、これまでの報告ではTh2型免疫応答が1型AIPの病態に深く関与するとされている。しかし1型AIPの病態生理に関わる分子学的な機序は依然明らかではない。

一方、エクソソームに代表される細胞外小胞(extracellular vesicle; EV)は分泌細胞由来の蛋白質や核酸を内包し輸送することで細胞間コミュニケーターとして機能している。近年ではEVが悪性腫瘍や自己免疫疾患など様々な疾患の病態に関与することが報告されているが、1型AIPにおけるEVに関する研究は今まで報告されていない。我々は1型AIPの病態に関与するEV中のmiRNAに着目し網羅的解析を行った。

【研究方法】

当院に通院中の各23例の1型AIP患者（男性19例、女性4例、平均年齢63歳）、慢性膵炎（CP）患者（男性15例、女性8例、平均年齢63歳）と健常者（男性13例、女性10例、平均年齢61歳）を対象とした。まず1型AIP患者、CP患者、健常者各10例のEV由来のmiRNAについてマイクロアレイ解析を行い、対照群に比べ疾患群で3倍以上もしくは1/3以下の発現を認めたmiRNAを有意なmiRNAとした。それらを疾患関連miRNAの候補として、新たに1型AIP患者、CP患者、健常者各10例のEV由来のmiRNAの発現をRT-PCRにより定量化した。RT-PCRで有意に発現していたmiRNAの局在を1型AIP患者、CP患者、健常者各3例の膵切除切片を用いてin situ hybridizationにより解析した。

【研究結果】

マイクロアレイ解析では1型AIP患者群で健常者群より高発現していたmiRNAは8種類（miR-659-3p, -27a-3p, -99a-5p, -21-5p, -205-5p, -100-5p, -29c-3p, -125b-1-3p）、低発現していたmiRNAは2種類（miR-4252, -5004-5p）であった。RT-PCRでは、10種類のmiRNAのうちmiR-21-5pが健常者群と比べ有意($p < 0.05$)に高発現していた。CP群との比較では有意差はなかったものの発現は高い傾向にあった($P=0.05$)。またin situ hybridizationでは1型AIPの膵管上皮細胞、腺房、炎症細胞など膵全体でmiR-21-5pが発現していた。一方で、CPの膵組織においてもmiR-21-5pはびまん性に発現していたが、miR-21-5pを発現する炎症細胞数はCPに比べ1型AIPにおいて有意に多かった。

【考察】

今回、我々は1型 AIP の miR-21-5p が血液中の EV や膵組織において高発現していることを報告した。血液中の EV 由来 miR-21-5p が1型 AIP で CP よりも高い傾向にあったことは、膵組織における miR-21 の高発現する炎症細胞数の違いに起因すると推測される。miR-21 は Th2 型免疫応答、線維化、腫瘍増殖に深く関与していることが近年明らかになっており、これまで報告されている1型 AIP の病態に合致している。以上より EV を介して輸送される miR-21-5p が1型 AIP の病態生理の重要な鍵になると考える。