HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ERCP後膵炎におけるIL-6アンプ活性化および炎症制御機構に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	古川, 龍太郎
Description	配架番号：2713
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14977号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85856
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	FURUKAWA_Ryutaro_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　古 川　龍 太 郎

主査　　教授　氏 家　英 之
審査担当者　副査　　教授　福 原　崇 介
副査　　教授　小 林　弘 一

学 位 論 文 題 名

ERCP 後膵炎における IL-6 アンプ活性化および炎症制御機構に関する研究
(Study on the mechanism of IL-6 amplifier activation and inflammation control in post-ERCP pancreatitis)

本研究は、慢性膵炎関連遺伝子を用いて IL-6 アンプと関連する遺伝子を同定し、北海道大学病院におけるコホートを用いてこれまで明らかとなっていなかった ERCP 後膵炎(PEP)に関連する一塩基多型(SNP)を見出したものである。GGT1 SNP rs5751901 が GGT1 の発現を増強することをデータベースを利用して、また組織学的に示し、GGT1 が NFκB 経路に関与することを in vitro および in vivo で証明した。

審査にあたり、まず副査の福原教授から、IL-6 アンプと関連が考えられた 5 つの遺伝子のうち、GGT1 のみの発現を確認した理由について、またその他 4 つの遺伝子の発現についての質問があった。申請者は、qPCR と並行して DNA シークエンスも行っており、コホートで有意差が期待された SNP の遺伝子が GGT1 であったため GGT1 に関して優先的に実験を行ったが、他の遺伝子については現在確認中であると回答した。また、膵炎の研究の中で皮膚炎モデルを用いた理由についての質問があった。申請者は、当研究室において IL-6 アンプに関連する遺伝子の機能をみる際に炎症性疾患の代表として皮膚炎モデルを用いることが多く、今回も皮膚炎モデルを使用して良好な結果を得たと回答した。また、シークエンスを行った rs5751901 以外の GGT1 の SNP ではデータベース上 GGT1 の発現はどうなのか質問があった。申請者は、rs5751901 以外の SNP でも GGT1 の発現が上昇すると回答した。

次に副査の小林教授より、PEP でそもそも IL-6 アンプが存在するかという質問があった。申請者は、これまで PEP と IL-6 アンプの関係を報告したものはないが、IL-6 アンプは炎症の基盤であるため PEP においても存在すると思われると回答した。また、関連する

細胞種を用いて実験を行うことが重要であると指摘があった。また、siRNA のノックダウン実験で、IL-6 が上昇する他の遺伝子および無関係の遺伝子でも確認することで、目的遺伝子が関係していることをより確かにできると指摘があった。また、皮膚炎の実験に関して、siRNA がどのように細胞内に入るのか、また siRNA はリボソーム等でプロテクトしたのか質問があった。申請者は、siRNA がどのように細胞内に入るのかは説明できないが、これまでの報告で塗布により炎症を抑えることがわかっている、また siRNA はそのまま塗布したと回答した。

最後に主査の氏家教授から、急性膵炎と IL-6 アンプの関連に関する報告はないのか、どの細胞が元になって起こっているのか、今回の研究で膵臓において STAT3 等の免疫染色はおこなっていないのか質問があった。申請者は、急性膵炎と IL-6 アンプの関連に関する報告はなく膵臓においてはどの細胞で IL-6 アンプが存在しているのかは証明されていないがおそらく腺房細胞と考えられ、今回は STAT3 等の染色は行えていないが行うことが望ましいと回答した。また、一般の膵炎ではなく PEP に注目したのはなぜか質問があった。申請者は、大学病院という特殊性がありアルコールや胆石による膵炎は少ないため PEP に限定したと回答した。また、PEP の発症において術者の技量と遺伝子的なリスクはどの程度寄与するのか質問があった。申請者は、術者の技量と手技内容が大きく寄与すると思われるが、遺伝的な素因があるとさらにリスクが上がると回答した。また、GGT と様々な疾患の関連が指摘されているが膵炎との関連は指摘されていないのか質問があった。申請者は、これまで膵炎と血中 GGT の関係は報告されていないと回答した。また、本研究では膵臓細胞を使用していないが、使用できるものはないのか質問があった。申請者は、膵臓細胞の初代培養を試みたが培養できず今回は使用できなかったこと、今後膵細胞を用いて実験する場合には膵癌細胞のセルラインを用いることも検討すると回答した。また、イミキモドモデルにおいて実際に siRNA が皮膚に作用しているかを IL-6 や NFκB、GGT1 の発現を確認したか質問があった。申請者は、耳の肥厚を計測したのみであり発現の確認は行っていないと回答した。その発現を確認できればより説得力が増すと指摘があった。また、今回の発見の臨床応用について質問があった。申請者は、ERCP 前に SNP を確認することで、リスクの低い手技内容への変更などを検討できると回答した。

この論文は、PEP の関連遺伝子として GGT1 を同定し、更に IL-6 アンプへの関与を示した点において高く評価され、今後の更なる病態解明と臨床応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。