

## 論文審査の結果の要旨

### Telomere length of gallbladder epithelium is shortened in patients with congenital biliary dilatation: measurement by quantitative fluorescence in situ hybridization

先天性胆道拡張症患者では胆嚢上皮のテロメア長が短縮している：  
定量的蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法による測定

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野  
研究生 青木 悠人  
Journal of Gastroenterology (web 掲載 2017 年)

先天性胆道拡張 (CBD) は、肝外胆管の拡張と膵胆管合流異常の両者を伴う先天性奇形であり、膵液の胆管系への持続的逆流により、胆嚢を含む胆道の慢性炎症および高い発癌率をもたらす。一方、テロメアの短縮による染色体不安定性は、様々な臓器の発癌に関与している。申請者らは、CBD 患者の胆嚢上皮において、テロメアの短縮が見られるかを検討し、発癌との関係を考察した。

CBD (17 例)、膵液逆流のない胆嚢結石症 (10 例)、および正常胆嚢 (対照、17 例) のパラフィン包埋切片を用い、テロメアとセントロメアをそれぞれの蛍光色素 (Cy3, FITC) 付加プローブでハイブリダイズし、胆嚢上皮細胞の両者の蛍光光度比 telomere-to-centromere ratio (TCR)を得た。さらに、同一スライド上の TIG-1 培養細胞(34PDL, テロメア長 8.6 kbp) のセルブロック切片の TCR で除して標準化し、標準化 TCR (NTCR) として算出した。

3 群の年齢については、CBD は対照に対し有意に若年であったが、胆嚢結石症は他の 2 群いずれとも有意差はなかった。CBD、胆嚢結石症および対照における NTCR は、それぞれ 1.24 (四分位範囲 (IQR)、1.125-1.52)、1.96 (IQR、1.56-2.295) および 1.77 (IQR、1.48-2.53) であった。CBD の NTCR は、若年患者であるにもかかわらず、胆嚢結石症および対照よりも、有意に小さかった ( $p=0.003$  および  $0.004$ )。

CBD 患者の胆嚢上皮のテロメア長は、対照および膵液逆流と関係がない胆嚢結石症に比べ有意に短縮していた。これは CBD のテロメア短縮は、単に炎症によるのではなく、膵液への暴露がテロメア短縮に強く影響することを示している。本研究は成人症例のみが対象であったが、20 歳代でもテロメアがすでに短縮しており、CBD は出生時・小児期からテロメア長に影響すると考えられた。したがって、ガイドラインにおける即時の予防手術の推奨が適切であると考えられた。また、様々な臓器の癌の背景組織や前癌性病変において、テロメアの短縮が報告されており、CBD における胆嚢上皮のテロメア短縮を認めた本研究結果から CBD は前癌状態でその胆道系臓器の発癌過程において重要な役割を果たすとの結論を得た。

第二次審査では、上記実験内容に加え、CBD の診断基準とテロメアの関係、発癌した組織におけるテロメアの状況、テロメア長と他の臓器の発癌、テロメア短縮の時期などについて幅広い質疑が行われたが、いずれも適切な回答がなされた。

本研究は CBD における胆嚢上皮のテロメア短縮を示し、テロメア短縮が CBD 患者の発癌過程における重要性を初めて確認したものである。また、このことから CBD 患者における早期手術を推奨しているガイドラインの妥当性を証明した重要な研究であり、CBD 治療の発展に寄与するものと考えられた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。