

氏 名	あさ だ まさ のり 浅 田 全 範
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 3168 号
学位授与の日付	平 成 20 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis (自己免疫性膵炎患者における抗膵分泌性トリプシンインヒビター自己抗体の同定)
論文調査委員	(主 査) 教 授 清 水 章 教 授 三 森 経 世 教 授 坂 口 志 文

### 論 文 内 容 の 要 旨

近年、自己免疫性膵炎 (AIP) は慢性膵炎に含まれる新しい疾患概念として認められるようになった。AIP の診断は、画像所見、血液生化学所見および病理組織所見に基づくが、臨床的には膵癌などとの鑑別診断が困難な症例が存在する。AIP 患者血清中には抗核抗体やリウマチ因子などの他、carbonic anhydrase-II やラクトフェリンに対する自己抗体が存在することがよく知られている。AIP 患者の 90%では抗 carbonic anhydrase-II 抗体または抗ラクトフェリン抗体が陽性となるが、残りの 10%の患者ではいずれの自己抗体も陰性である。そこで、本研究では AIP における新たな疾患特異的自己抗体の同定を目的とした。

最初に、AIP 患者血清を用いて正常ヒト膵 cDNA ライブラリースクリーニングを行った。陽性クローンは DNA シークエンスを行い、pGEX-4T-1 発現ベクターにサブクローニングした。cDNA ライブラリースクリーニングで陽性反応を示したクローン中には、膵酵素やリボソーム蛋白などのほかに膵分泌性トリプシンインヒビター (以下 PSTI) の完全長 cDNA が含まれていた。PSTI は内因性トリプシンインヒビターであり、膵腺房細胞で合成されチモゲン顆粒にトリプシノーゲンとともに存在する。生理的には総トリプシン活性の約 20%を阻害する能力を持つが、異所性のトリプシノーゲン活性化が PSTI による活性化阻害を上回ると膵炎が生じるとされる。また、PSTI 遺伝子変異と遺伝性膵炎や特発性膵炎発症との関連が報告されている。

抗 PSTI 抗体が AIP 患者血清中に存在する可能性が示唆されたため、PSTI リコンビナント蛋白を合成したのち、これを抗原とした Western blotting および ELISA 法により AIP を含む各種膵疾患における抗 PSTI 抗体の検出頻度と疾患特異性について検討した。AIP 患者 26 例、アルコール性慢性膵炎 10 例、特発性慢性膵炎 10 例、急性膵炎 17 例、膵癌 16 例、健常人 12 例を対象とした検討では、Western blotting 法で AIP26 例中 11 例 (42.3%) がリコンビナント PSTI 蛋白と反応した。しかし、他の膵疾患患者や健常人では反応性は見られなかった。また、AIP では血清 IgG4 の上昇が特徴とされているが、抗 PSTI 抗体の IgG サブクラスは IgG1 であった。ELISA 法による検討では、AIP 患者の抗 PSTI 抗体価はアルコール性慢性膵炎、特発性慢性膵炎、急性膵炎、膵癌、健常人と比べて有意に高値を示した。さらに、カットオフ値を健常人の平均値+3SD に設定すると、AIP26 例中 8 例 (30.8%) で抗 PSTI 抗体が陽性であったが、他の膵疾患患者では全て陰性であった。

現在、抗核抗体やリウマチ因子などの自己抗体の存在が AIP 診断基準の一つとなっているが、これらの免疫学的マーカー自身は疾患特異性に乏しい。本研究で同定した抗 PSTI 抗体は AIP に特異性が高く、新しい診断マーカーとして他の膵疾患との鑑別に有用であると考えられた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

自己免疫性膵炎 (AIP) の診断は、画像所見、血液生化学所見および病理組織所見に基づくが、臨床的には膵癌との鑑別

が困難な症例が存在する。本研究では AIP における新たな疾患特異的自己抗体の同定を目的とした。

AIP 患者血清を用いてヒト膵 cDNA ライブラリースクリーニングを行ったところ、陽性反応を示したクローンに膵分泌性トリプシンインヒビター（以下 PSTI）cDNA が含まれていた。

抗 PSTI 抗体が AIP 患者血清中に存在する可能性が示唆されたため、PSTI リコンビナント蛋白を合成したのち、これを抗原として AIP を含む各種膵疾患における抗 PSTI 抗体の検出頻度と疾患特異性について検討した。AIP 患者、アルコール性慢性膵炎、特発性慢性膵炎、急性膵炎、膵癌、健常人を対象とした検討では、Western blotting 法で AIP26 例中 11 例(42.3%) が PSTI 蛋白と反応したが、他の膵疾患患者や健常人では反応性は見られなかった。ELISA 法では、AIP 患者の抗 PSTI 抗体価は他の膵疾患患者や健常人のものと比べて有意に高値を示した。カットオフ値を健常人の平均値+3SD に設定すると、AIP26 例中 8 例（30.8%）で抗 PSTI 抗体が陽性であったが、対照群では全て陰性であった。

以上の研究は AIP に特異的な新しい診断マーカーの開発に貢献し、AIP とその他の膵疾患との鑑別診断に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 19 年 11 月 14 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。