

# 論 文 要 旨

Clinicopathological and immunological features of follicular pancreatitis-a distinct disease entity characterized by Th17 activation

(Follicular pancreatitis の臨床病理学および免疫学的特徴—Th17 活性化に特徴づけられる独立した疾患概念)

関西医科大学外科学講座

(紹介：友田 幸一学長・外科学講座 講座主任事務取扱)

良田 大典

## [はじめに]

Follicular Pancreatitis(以下 FP)は、多数の反応性リンパ濾胞が膵実質において形成されることを特徴とする膵炎の亜型として Zen らにより 2012 年に世界で初めて報告された。自己免疫性膵炎と異なる形態学的特徴を示す膵炎として 2018 年 10 月現在 13 例が論文として報告されているが、その臨床病理学的特徴、免疫学的特徴および病因は明らかにされていない。

## [研究目的]

当院で膵切除された FP の臨床病理学的背景と、パラフィン包埋検体を使用した網羅的遺伝子発現解析、免疫組織学評価を行うことによって、その遺伝子発現プロファイルを明らかにし、自己免疫性膵炎と比較することで病態機序を考察する。

## [研究方法]

2006 年 1 月から 2017 年 12 月の当院の膵切除症例のうち、FP と診断された症例は 3 例であった。臨床病理学的背景を自己免疫性膵炎と比較した。また、3 例の FP、慢性膵炎と正常膵組織のパラフィン包埋検体から RNA を抽出し、nCounter analysis system(免疫関連 770 遺伝子セット)を用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。追加でパラフィン包埋検体を薄切し、免疫染色法を用いて免疫学的特徴を検討した。

## [結果]

FP3 例の男女比は 2:1 で、年齢は 62 歳から 75 歳であった。全例において膵管周囲及び膵実質内に胚中心を伴うリンパ濾胞が多数形成されていた。リンパ濾胞周囲には軽度形質細胞が浸潤し、軽度の線維化を伴っていた。胚中心は bcl-2 陰性で、反応性濾胞と考えられた。*In situ* hybridization 法では  $\kappa$  鎖・ $\lambda$  鎖陽性細胞に偏りはなく、また IgG4 陽性細胞は少数で、IgG4/IgG 陽性形質細胞比は 30%未満であり、自己免疫性膵炎とは異なる像であった。

一方、免疫関連 770 遺伝子発現解析の結果、20 遺伝子の発現カウントが、自己免疫性膵炎と比較して FP において有意に高かった ( $p < 0.01$ )。注目すべきは、Th17 リンパ球に関連する CCR6 および IL23A の高発現であった。病変内での Th17 リンパ球の局在を検討するため、Th17 陽性リンパ球に特異的に発現するポドプラニンの免疫染色を施行したところ、3 例全ての FP のリンパ濾胞内にポドプラニン陽性リンパ球を認めた。

## [考察]

特徴的な病理組織像および遺伝子発現解析と免疫染色の結果、FP の病態形成には Th17 リンパ球が関与している可能性が考えられ、膵炎の中でも独立した疾患概念であることが示唆された。IL23A が Th17 の増殖を促進し、

Th17 陽性リンパ球が濾胞ヘルパーT 細胞へ形質転換し、LTA の作用を受けてリンパ濾胞を形成するという経路が想定された。過去の FP の報告では術前に膵癌や膵内分泌腫瘍などが疑われ、ほとんどの症例が外科切除されている。1 例のみステロイド治療により 50%の腫瘍縮小効果を認めており、当該疾患の術前診断法が確立すれば、合併症 60%におよぶ不必要な膵頭十二指腸切除を避けられる可能性があると考えられる。