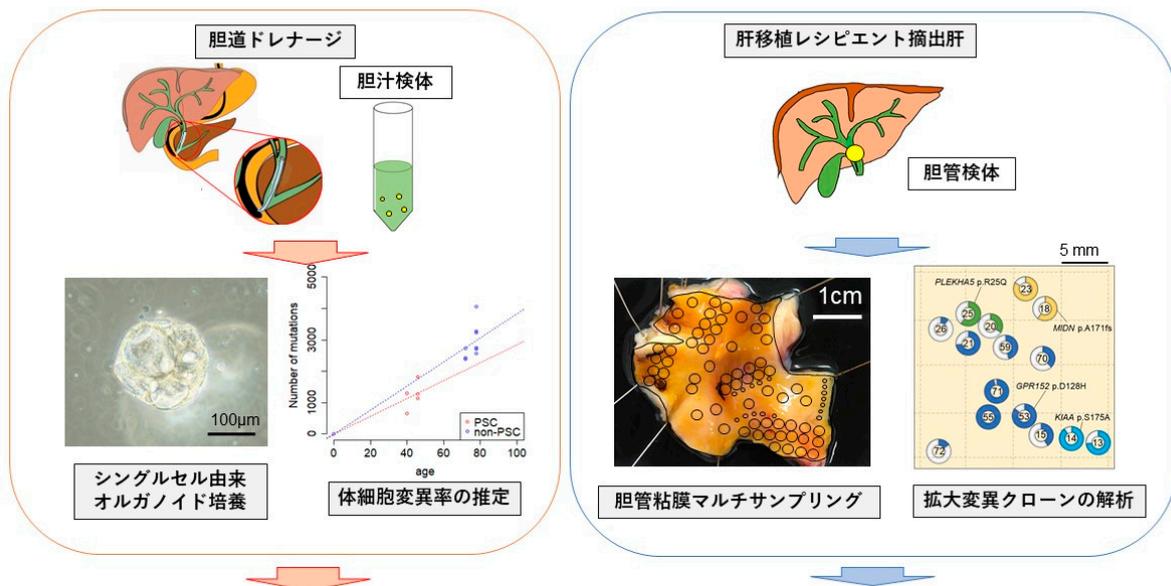


【目的】 原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis : PSC) は、肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性慢性炎症疾患である。胆汁鬱滞による肝不全のため患者の1割強は肝移植を要し、しばしば胆管癌を合併するが、その病因は未だ不明で病態の理解は進んでいない。近年ゲノム解析から、一見正常な組織にも加齢に伴って遺伝子異常が蓄積し、がんで観察されるような遺伝子異常を有するクローンが拡大しており、発癌リスクとなっていることが明らかになった。このような遺伝子変異の解析はがんの原因を特定するだけにとどまらず、慢性炎症疾患の病態を解明することも可能にする。本研究は、これまで検体収集や純度の高い上皮クローンの採取の難しさからクローン解析が進んでこなかった胆管領域において、胆管上皮オルガノイドを用いた解析方法を確立し、PSCの病態および発がんメカニズムの解明を目指すものである。

【方法】 胆汁から胆管上皮オルガノイドを作製し、全ゲノム解析を行い、PSCおよび対照群の胆管上皮に蓄積する変異を解析しその蓄積を評価した。PSC肝移植例の胆管をマルチサンプリングし、オルガノイド培養を用いて上皮を純化し全エクソーム解析を行い、変異クローンの広がり进行评估した。

【結果】 胆汁中には個細胞状に上皮が浮遊しており、単個の上皮細胞からオルガノイドを培養することで単クローン性のオルガノイド培養が可能であった。PSC2症例(各40歳、46歳)から合計5個、非PSC3症例(72~78歳、平均76歳)から合計9個のシングルセル由来オルガノイドを全ゲノム解析した。変異の蓄積率は両群で有意差は認めなかった ($P=0.029$, Two-sided Mann-Whitney U test) が、慢性炎症下であるにもかかわらずPSCにおいて変異率の上昇はみられなかった。PSC患者3症例の肝移植例の肝門部胆管のマルチサンプリング解析では、うち2症例で隣り合ったサンプルで共有される変異クローンの広がりを認めた。*ARID2*や*PIK3CA*などのがんドライバー変異を有するクローンが観察された。今後解析サンプル数を増やし更なる検討を行う。本研究により、胆管オルガノイドをモデルとして、上皮クローンの綿密な解析が可能となり、発癌に関連する可能性のある遺伝子変異を同定するとともに、複雑で異種性の混じたPSCの病態が示唆された。

原発性硬化性胆管炎の上皮クローンのゲノム解析



原発性硬化性胆管炎の病態の解明