

論文内容要旨

論文題目

Calcyclin-binding protein/Siah1-interacting protein (CACYBP/SIP)遺伝子のヘテロ接合病的バリエントは、顕性遺伝を示す肝内胆管減少症の病因である

指導（紹介）教授： 三井 哲夫
氏 名： 簡野美弥子

【内容要旨】（1，200字以内）

【背景】肝臓は、内胚葉前腸に由来する細胞から、胎生約4週より形成が始まり、肝内胆管は胎生約8週より形成が開始される。肝内胆管は、肝芽細胞から分化した胆管細胞から形成され、分化に際しては、様々な成長因子や転写調節因子が関与する。肝内胆管は出生時には完成しておらず、数年を要して、完成に至る。肝内胆管の形成と発達には、様々な病態で障害される。肝内胆管減少症は、形態学的に葉間胆管数と門脈数の比が0.5以下と定義され、症候性と非症候性の2つに大別される。症候性はアラジール症候群であり、特徴的な心臓、血管、骨格、眼、顔、腎、中枢神経の奇形などの症状を伴うことにより診断される。非症候性には、代謝性疾患、遺伝性疾患、感染症、炎症および免疫疾患によるものなどが含まれる。胆管の形成に関与する成長因子や転写調節因子の障害も病因となりうる。ことが推測されるが、現在、*HNF1B*の遺伝子変異のみが報告されている。【目的】生後間もなく肝内胆汁うっ滞を発症し、1歳前に自然治癒するという経過を辿り、顕性遺伝を示す肝内胆管減少症の1家系を対象とし、病因の解明を試みた。【方法】家族構成メンバーからゲノムDNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いて全エクソーム解析を施行した。生検肝標本を用いて、Calcyclin-binding protein/Siah1-interacting protein (CACYBP/SIP) およびβカテニンの免疫組織学的解析を施行した。【結果】罹患者にヘテロ接合 *CACYBP/SIP* (c.529G>C: p.E177Q)病的バリエントを検出した。発症時の肝生検標本を用いた免疫組織学的解析では、CACYBP/SIP およびβカテニン蛋白量の減少が観察され、治癒後の組織標本では、両蛋白はほぼ正常化している事が確認された。【考察】βカテニンは、肝内胆管の形成に重要な役割を果たしていることが示唆されている。CACYBP/SIPは、非リン酸化βカテニンのユビキチン化を調節するユビキチンリガーゼ複合体の構成蛋白であり、βカテニンの量的調節に関与していることが推察され、*CACYBP/SIP*の病的バリエントにより、活性の高いユビキチンリガーゼ複合体が形成され、βカテニンの代謝が亢進し、

肝内胆管の成熟を遅延させることが示唆された。【結語】本研究は、肝内胆管形成における β カテニンの必要性を示し、*CACYBP/SIP* 変異は肝内胆管減少症の病因の一つであることを明らかにした。

