

学位授与番号	甲第 1805 号
学位授与年月日	平成 18 年 9 月 28 日
氏 名	稲 邑 克 久
学位論文題目	Transgenic mice aberrantly expressing pyruvate dehydrogenase complex E2 component on biliary epithelial cells do not show primary biliary cirrhosis (胆管上皮細胞にピルビン酸脱水素酵素 E2 コンポーネントを異所性発現させたトランスジェニックマウスにおいて原発性胆汁性肝硬変の病態は出現しなかった)
論文審査委員	主 査 教 授 中 沼 安 二 副 査 教 授 太 田 哲 生 大 井 章 史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

原発性胆汁性肝硬変(以下 PBC)は胆汁うっ滞性自己免疫性肝疾患である。抗ミトコンドリア抗体(以下 AMA)は PBC 患者の 90%に高率に検出される疾患特異的な抗体で対応抗原としてピルビン酸脱水素酵素 E2 因子 (以下 PDC-E2) などが同定されている。PBC においては免疫寛容の破綻や臓器特異性など不明な点も多い。本研究は PBC 患者において胆管上皮の細胞質、特に管腔側で PDC-E2 が高発現していることに注目し、同様の PDC-E2 の動態を示す transgenic mouse を作成することによって、PDC-E2 の病的意義を明らかにしたものである。

方法として mouse PDC-E2 及び胆管特異的な promoter として mouse cytokeratin 19 promoter (以下 CK19p)をクローニングし、transgene を作成し、transgenic mouse を作成した。Founder として 49 匹のマウスが得られ、サザンブロット法にて 5 系統に transgene の組み込みが確認された。系統維持できた 2 系統のマウス(F1)から肝由来 total RNA を抽出し、RT-PCR を施行し、1 系統に mPDC-E2delFLAG messenger RNA の発現が確認され、肝組織溶解液を抗 FLAG 抗体を用いて免疫沈降を用いた発現解析にて、mPDC-E2delFLAG 蛋白の発現が確認され、さらに 6 ヶ月齢マウスで免疫組織化学染色を施行し、mPDC-E2delFLAG 蛋白の胆管上皮細胞質内での発現が確認され、transgenic mouse が確立された。結果としては生後 8 週齢、12 ヶ月齢マウス肝臓の組織学的検討では有為な変化は認められず、6 ヶ月齢のマウス血清での生化学的検討 (ALT, ALP 測定) でも異常は認めず、さらに AMA の出現も認められなかった。マウス胆管上皮細胞に PDC-E2 を異所性に発現させたマウスが確立されたが、そのみでは胆管に病的変化は出現しなかった。

本論文は PBC の臓器特異性などを解明する鍵として PDC-E2 に着目し、トランスジェニックマウスを作成、確立したものであり、さらなる検討により PBC の病態解明に有用であると考えられ医学博士の学位論文に値する。