

学位授与番号	甲第1552号		
学位授与年月日	平成14年12月31日		
氏名	全 陽		
学位論文題目	Lipopolysaccharide Induces Overexpression of MUC2 and MUC5AC in Cultured Biliary Epithelial Cells; Possible Key Phenomenon of Hepatolithiasis (リポポリサッカライド刺激による培養胆管上皮における MUC2、MUC5AC の発現亢進機序；肝内結石形成への関与について)		
論文審査委員	主 査	教授	小林 健 一
	副 査	教授	三 輪 晃 一
		教授	馬 淵 宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

肝内結石症の結石形成過程において、胆管上皮からの粘液分泌の亢進と粘液組成の変化が重要と考えられている。特に粘性の高い MUC2、MUC5AC の発現亢進が肝内結石形成において重要と考えられている。今回、マウス由来培養胆管上皮を用いて、細菌感染と MUC2、MUC5AC 発現との関連性について検討した。

BALB/C マウス由来の培養肝内胆管上皮を用いて lipopolysaccharide (LPS) 刺激群、TNF- α 刺激群、TNF- α 阻害群 (LPS+TNF- α 中和抗体)、protein kinase C (PKC) 阻害群 (TNF- α +calphostin C) を作成し、以下の実験を行った。(1) 培養胆管上皮における CD14、CD120a、CD120b の発現を検討した。(2) LPS 刺激による培養胆管上皮での TNF- α の発現変化と、培地内 TNF- α 濃度を検討した。(3) LPS 刺激群、TNF- α 刺激群、TNF- α 阻害群、PKC 阻害群における、MUC2、MUC5 の発現変化を検討した。(4) また、細胞内 PKC 活性を測定した。得られた結果は以下のごとく要約される。

(1) 無刺激群での培養胆管上皮における CD14、CD120a、CD120b の発現が確認された。(2) LPS 刺激により培養胆管上皮での TNF- α の発現亢進が確認され、培地内 TNF- α 濃度も優位に上昇した。(3) LPS 刺激、TNF- α 刺激により MUC2、MUC5AC の発現亢進が確認された。更に LPS 刺激で誘導された MUC2、MUC5AC の発現亢進は TNF- α 阻害、PKC 阻害により抑制され、TNF- α 刺激により誘導された MUC2、MUC5AC の発現亢進は PKC 阻害により抑制された。(4) LPS 刺激、TNF- α 刺激により細胞内 PKC 活性の亢進が確認され、LPS 刺激による PKC 活性の亢進は TNF- α 阻害により抑制された。

LPS 刺激により胆管上皮において MUC2、MUC5AC の発現亢進が誘導され、その過程で TNF- α の分泌亢進と分泌された TNF- α との autocrine、paracrine 的な反応、更にその下流では PKC の活性化が関与していると考えられた。生体内でも同様の機序により経胆管的な細菌感染により胆管上皮からの MUC2、MUC5AC の発現が亢進し、肝内結石の結石形成に関与していると考えられた。

以上より細菌菌体成分であるリポポリサッカライドが胆管上皮における MUC2、MUC5AC の発現を亢進させることが明らかとなった。本研究は肝内結石症の結石形成機序の解明に貢献するものであり、学位に値する研究と考えられた。