

学位授与番号	医博乙第1539号
学位授与年月日	平成13年7月4日
氏名	三善隆広
学位論文題目	Polycystic Kidney Rat Is a Novel Animal Model of Caroli's Disease Associated with Congenital Hepatic Fibrosis (先天性肝線維症を伴うカロリ病の新たなラットモデル)
論文審査委員	主査 教授 浅野雅秀 副査 教授 小林健一 教授 三輪晃一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

カロリ病は、末梢の肝内胆管から肝門部の肝内大型胆管の多発性、嚢状および円筒上の拡張を特徴とする先天性肝内胆管拡張症であり、先天性肝線維症 (CHF) をしばしば伴う。カロリ病および CHF の胆管病変は、胎児期の肝内胆管成分(ductal plate)の再構築異常、いわゆる“ductal plate malformation”に由来すると考えられている。このような先天性疾患の病態を明らかにするため、適切な動物モデルによる検討が必要であるが、CHF やカロリ病の胆管病変を研究するのに適切な動物モデルは知られていない。本研究は、Crj:CD ラットから新たに見出された先天性腎嚢胞ラット (PCK ラット) が CHF を伴うカロリ病のモデルとなりうるかどうかを検討したものであり、さらに、本ラットの肝内胆管病変の発生と進行における胆管上皮細胞の cell kinetics との関連性を検討した。得られた結果は以下のように要約される。

PCK ラット肝の肉眼観察では、生後 3 週齢から肝腫大が、生後 6 週齢から多発性の嚢胞形成が確認された。嚢胞内腔にはヒトのカロリ病にみられる胆管上皮と胆管壁からなる橋形成像および球状突出像がしばしば観察された。また、肝内胆管のシリコンラバー鑄型標本では分節状および嚢状の拡張が観察され、PCK ラットに発生する肝嚢胞が肝内胆管の拡張であることが確認された。組織学的検討では、胎児期に門脈を取り囲むように存在する未熟な肝内胆管成分が、胎齢 19 日からすでに拡張していることが確認された。この内腔が拡張した未熟な胆管成分はしばしば門脈域の結合組織を取り囲んでおり、ヒトの“ductal plate malformation”の組織像に類似していた。生後、肝内胆管の拡張は次第に進行し、3 週齢では門脈域は拡張した胆管と結合組織で占められるようになった。また、ヒトの CHF に類似した肝の線維増生もみられた。PCK ラットの肝内胆管上皮の細胞増殖活性 (Ki-67 陽性率) は、胎児期から生後 10 週齢まで、対照である Crj:CD ラットに比べて高く推移した。一方、PCK ラットの肝内胆管上皮のアポトーシス (TUNEL 陽性率) は、生後 1 週までは Crj:CD ラットに比べて低く推移したが、生後 3 週以降は逆に高くなった。

以上の結果から、PCK ラットに発生する肝嚢胞の本態は肝内胆管の分節状および嚢状の拡張であり、本ラットはヒトの CHF を伴うカロリ病の動物モデルとして有用であることが示唆された。また、本ラットの肝内胆管病変の発生と進行には胆管上皮の cell kinetics の異常が関与している可能性が考えられた。本研究は、PCK ラットがヒトの肝線維性多発嚢胞性疾患、特に CHF を伴うカロリ病の病因解明のための有用な動物モデルであることを示した価値ある研究と評価された。