

学位授与番号	医博甲第1414号		
学位授与年月日	平成12年3月31日		
氏名	岩田 充弘		
学位論文題目	グリコケノデオキシコール酸による培養マウス胆管上皮でのアポトーシス誘導およびアポトーシス関連蛋白の発現		
論文審査委員	主査	教授	小林 健一
	副査	教授	馬 淵 宏
		教授	須 田 貴 司

内容の要旨及び審査の結果の要旨

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) では、アポトーシスが胆管消失の基本病変であると考えられている。胆汁の重要な構成成分である疎水性胆汁酸は、肝細胞に対しアポトーシス誘導作用を有すると報告されているが、胆汁酸による胆管細胞のアポトーシス誘導に関連した検討は殆どなされていない。本研究では、PBC に代表される免疫介在性肝胆道系疾患における肝内胆管の破壊機序の一端を実験的に明らかにするため、野生型マウス (BALB/c) および機能的 Fas 受容体 (FasR) 欠損マウス (C3H・MRL-Fas^{pr}) 由来培養肝内胆管上皮細胞株を用い、抱合型疎水性胆汁酸であるグリコケノデオキシコール酸 (GCDCA) のアポトーシス誘導およびそのプロセスについて検討した。その結果、GCDCA は BALB/c マウス由来胆管上皮細胞株 (MBEC-W) において、用量および時間依存性にアポトーシスを誘導した。免疫組織化学的、分子生物学的検討により GCDCA 負荷 MBEC-W では、FasR、Fas リガンド (FasL)、アネキシン V、加工型カスパーゼ-3 およびアピカル側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター (ASBT) の発現が亢進していることが示された。さらに GCDCA の負荷により、インターロイキン-18 (IL-18) mRNA の発現亢進が FasL mRNA の発現に先行して認められ、さらに培養液に活性型 IL-18 の分泌が認められた。また IL-18 のレセプターである IL-18 受容体 α mRNA の恒常的な発現が確認された。一方、機能的 FasR 欠損マウスである C3H・MRL-Fas^{pr} 由来胆管上皮細胞株 (MBEC-1pr) ではアポトーシスの誘導は認められなかった。以上の結果から、GCDCA は ASBT を介してマウス胆管上皮細胞内に取り込まれ、その結果 FasR 発現の亢進および IL-18 産生に伴う FasL 発現亢進をきたし、胆管上皮細胞相互のオートクリン、パラクリンの機序で FasR/FasL 系シグナルにより胆管上皮のアポトーシスを誘導していることが示された。また、この系のアポトーシスはカスパーゼ-3 の活性化により実行され、その過程でアネキシン V の細胞質から細胞膜への移動が生じていることも示された。

以上、この実験モデルは PBC における胆管破壊機序の解明に有用であり、肝臓病学に資するところが大きいものと評価された。