

京都大学	博士（医学）	氏 名	宮 尾 昌
論文題目	Bile canalicular abnormalities in the early phase of a mouse model of sclerosing cholangitis (硬化性胆管炎モデルマウスの病態初期における微細胆管の形態異常)		
(論文内容の要旨)			
【背景】微細胆管は胆汁運搬の最小の胆管で胆道系で唯一、肝細胞に裏打ちされている。一方、微細胆管より大型の胆管は全て胆管上皮細胞で構成されており、これまで、原発性硬化性胆管炎などの慢性肝内胆汁うっ滞症の病態初期にはこの胆管上皮細胞がまず傷害されるとされてきた。そのため、病態初期の形態異常に関する研究は主に胆管上皮細胞に焦点が当てられてきた。しかし、胆管上皮細胞で構成される胆管は微細胆管よりも下流に相当するため、病態初期には胆管上皮細胞より微細胆管がまず傷害される事が予想される。このため本研究では慢性肝内胆汁うっ滞症の病態初期における微細胆管の形態異常について検討する事を目的とした。 【方法】硬化性胆管炎を誘発する 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (以下、DDCと略) 0.1%をBALB/cマウスに食餌性に投与した。コントロールマウスには、DDCを含有していない通常の餌を与えた。これまでの研究ではDDC投与7日目以降、数週間の胆管上皮傷害が報告されているのみであるので、本研究では、DDC投与後1日、2日、4日、7日目のマウスについて、血清学的肝機能検査に加えて、免疫組織学的、超微形態学的検査により微細胆管の初期形態異常を検討した。 【結果】血清学的肝機能検査はDDC投与1日目から肝傷害が出現することを示したが、これまで初期傷害部位とされてきた胆管上皮に形態異常は見られなかった。一方、微細胆管のマーカーである carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1) に対する抗体を用いて免疫染色を行ったところ、DDC投与1日目から微細胆管には拡張、蛇行などの形態異常が出現し、この形態異常は薬剤投与後、時間依存性に増悪していた。また、電子顕微鏡では微細胆管内腔の微絨毛の消失が観察された。そこで、微細胆管を構成している肝細胞の形態変化を観察すると、微細胆管と同じようにDDC投与1日目から肝細胞の壊死像が散在性に出現していた。また、PAS染色では肝細胞内グリコーゲン顆粒の著減が1日目から確認された。グリコーゲン顆粒の減少は投与2日目には部分的に回復し始め、同時にKi67陽性肝細胞も増加していることから、肝細胞は2日目から代償的に増加し始めることが示された。しかし、胆管上皮では1日目には明らかな病変は認められず、炎症細胞浸潤が2日目から、胆管上皮細胞の増生と形態変化（細胆管反応）が4日目から、胆管周囲の線維化が7日目から出現していた。 【結論】DDC投与による硬化性胆管炎モデルマウスでは、これまで初期傷害をきたすと考えられていた胆管上皮に傷害が生じるのではなく、微細胆管と肝細胞の傷害が最初に出現することが分かった。ヒトの慢性肝内胆汁うっ滞症の病態初期においても、胆管上皮だけでなく微細胆管の形態を詳細に観察することが、正確な病態理解、早期診断、新しい治療方法の確立に繋がると考えられた。			

（論文審査の結果の要旨） 原発性硬化性胆管炎などの慢性肝内胆汁うっ滞症の病態初期では、胆管上皮細胞傷害である細胆管反応が最も早期の病変とされてきた。しかし、この時期における微細胆管の形態異常に関する報告はない。そこで、申請者らは胆汁うっ滞をきたすことで硬化性胆管炎を誘発する 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (DDC) をBALB/cマウスに投与し、血清生化学分析と微細胆管の形態異常について免疫組織化学的および超微形態学的分析を行い、胆管上皮の変化と比較した。この結果、DDC投与後1日目から、肝細胞内小器官傷害を伴って、微細胆管に拡張、蛇行、微絨毛の消失などの形態異常が出現する事が分かった。これらの形態異常は、DDC投与時間に依存して増悪していた。一方、胆管上皮では、1日目には明らかな病変は認められず、炎症細胞浸潤が2日目から、胆管上皮細胞の増生と形態変化が4日目から、胆管周囲の線維化が7日目から出現していた。以上の結果から、硬化性胆管炎モデルマウスの病態初期には、これまで初期病変と考えられていた胆管上皮細胞傷害が生じる以前に、微細胆管傷害が出現することが初めて示された。このため、ヒトの慢性肝内胆汁うっ滞症においても微細胆管の形態を詳細に観察することが早期診断や新しい治療法の確立に繋がると期待される。 以上の研究は、硬化性胆管炎の初期病態の解明に貢献し、慢性肝内胆汁うっ滞症研究の発展に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成24年12月18日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			