

## Kupffer cells induce Notch-mediated hepatocyte conversion in a common mouse model of intrahepatic cholangiocarcinoma

寺田, 茉衣子

<https://hdl.handle.net/2324/1789438>

---

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



KYUSHU UNIVERSITY

氏名：寺田 茉衣子

論文名：Kupffer cells induce Notch-mediated hepatocyte conversion in a common mouse model of intrahepatic cholangiocarcinoma

(肝内胆管がんにおけるクッパー細胞の Notch シグナルを介した肝細胞の分化転換誘導)

区分分：甲

### 論文内容の要旨

肝内胆管がん（ICC）は、肝小葉の門脈周囲に位置する肝内胆管を構成する胆管細胞と類似した細胞からなる悪性上皮腫である。ICC は胆管細胞の形質転換によって生じる腫瘍であると考えられてきたが、近年の細胞系譜追跡実験の結果から、肝細胞が胆管系の細胞へと直接変化することで、ICC の起源となる可能性が示された。肝内胆管がん形成過程で、肝細胞が胆管系の細胞へと運命転換するために、Notch シグナルが不可欠な要素であることが明らかとなっている。しかし、肝細胞で Notch シグナルが活性化するメカニズムは、いまだ明らかになっていない。本研究では、ICC モデルマウスを用いて解析を行った結果、肝臓に存在するマクロファージであるクッパー細胞が、一過性に肝臓の中心静脈周辺に集まり、Notch リガンドの Jagged-1 を発現し、同時に中心静脈周辺の肝細胞で Notch シグナルの活性化を起こすことが判明した。クッパー細胞を除去すると、Notch シグナルを介した肝細胞から胆管系細胞への細胞運命転換が抑制され、肝細胞のアポトーシスが起こり、マウスの致死率が上昇した。これらの知見は、ICC の発症メカニズムの解明や、ICC の予防法及び治療法の開発に有用と考えられる。