九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

# 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）

（別紙様式２）

| 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 |
| 論文調査委員 | 主　査　　九州大学　　教授　　目野　主税<br>副　査　　九州大学　　教授　　山﨑　晶<br>副　査　　九州大学　　教授　　中村　雅史 |

# 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肝内胆管がんは、肝小葉の門脈周囲に位置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。近年、細胞系譜追跡実験により、肝細胞は胆管系の細胞に直接変化することで、肝内胆管がんの起源になる可能性が示された。この肝細胞の胆管系細胞への運命転換にはNotchシグナルが不可欠であるが、肝細胞でNotchシグナルが活性化するメカニズムは不明であった。

本研究では、チオアセトアミド（TAA）投与による肝内胆管がんモデルマウスを解析した。TAA投与開始直後から中心静脈周囲では肝細胞の性質が変化し（グルタミン合成酵素の発現減少、カルバモイルリン酸合成酵素１の発現増加、*Hnf4a*及び*Tbx3*発現減少）、５週間後から中心静脈周囲に肝細胞に由来する胆管系細胞が出現した。TAA投与間もなく中心静脈周囲の肝細胞には一過的にNotchシグナルが発生し、γセクラターゼ阻害剤DAPTでNotchシグナルを抑制すると胆管系細胞の出現が見られなくなることから、Notchシグナルが肝細胞から胆管系細胞への分化転換に必要であることが示された。Notchシグナルの出現と一致して、Notchリガンドである Jagged-1を発現するクッパー細胞が中心静脈周囲に集積することが明らかになった。クロドロン酸によってクッパー細胞を除去すると、TAA投与による胆管系細胞の出現が著しく減少することから、クッパー細胞が肝細胞のNotchシグナルを活性化し、胆管系細胞へ分化転換させることが示唆された。さらに、クロドロン酸とTAAを同時投与すると、中心静脈周囲の肝細胞にアポトーシスが起こりマウスの致死率が上昇することから、クッパー細胞はTAAの肝細胞損傷によるアポトーシスを抑制することが明らかになった。

以上の結果は、この領域の研究に新たな知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、論文の研究目的、方法、研究結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容および関連事項について種々質問を行ったが、いずれについても概ね適切な回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格とした。