

Hydrophobic bile acids suppress expression of AE2 in biliary epithelial cells and induce bile duct inflammation in primary biliary cholangitis

猪口, 仁美

<https://hdl.handle.net/2324/1931760>

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名：猪口（久本） 仁美

論 文 名：

Hydrophobic bile acids suppress expression of AE2 in biliary epithelial cells and induce bile duct inflammation in primary biliary cholangitis

（疎水性胆汁酸は胆管上皮細胞上の AE2 発現を抑制し、原発性胆汁性胆管炎において炎症を引き起こす）

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

原発性胆汁性胆管炎(PBC)は病因に自己免疫的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。病理学的には小型胆管に非化膿性破壊性胆管炎を認め、病因・病態に未解決の領域を多く残している。親水性胆汁酸であるウルソデオキシコール酸(UDCA)が標準治療で用いられる。UDCA 投与で細胞障害性の強い疎水性胆汁酸の割合が減少することから、疎水性胆汁酸が病態に関与している可能性が考えられる。さらに、近年 PBC 患者の肝組織においてイオン交換チャネルである anion exchanger 2(AE2)の発現が低下していること、AE2 遺伝子の欠損によってマウスに PBC 様の病態が生じることが報告され、PBC の病態へ AE2 も関与している可能性が考えられた。そこで今回我々は、疎水性胆汁酸が胆管上皮細胞上の AE2 発現に及ぼす影響を明らかにし、AE2 発現が低下した胆管上皮細胞の表現型を検討することを目的とした。生体肝移植時の摘出肝・脾臓検体から分離したヒト胆管上皮細胞および脾臓単核球を実験に用いた。疎水性胆汁酸であるグリコケノデオキシコール酸やタウロデオキシコール酸刺激によって胆管上皮細胞における AE2 の mRNA、蛋白発現は低下し、これは活性酸素種(ROS)を阻害することで抑制された。疎水性胆汁酸刺激や siRNA によって胆管上皮細胞の AE2 発現を低下させた場合、胆管上皮細胞より産生される炎症性サイトカイン(IL-6, IL-8)やケモカイン(CXCL10)産生、抗原提示関連分子(CD40, HLA-DR)の発現、胆上皮細胞への脾臓単核球の遊走が亢進し、また細胞老化が明らかとなり、PBC 類似の表現型を示した。また、これらの効果は ROS を阻害することによって抑制された。ヒト肝生検組織を用いた病理学的検討では、高活動性 PBC 患者の病変胆管で酸化ストレスマーカーの上昇および AE2 発現の低下を認めた。本研究によって、PBC の病態における AE2 の役割が明らかとなり、ROS 阻害薬が PBC の病態を改善させる可能性があると考えられた。