

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御学領域 消化器外科学分野 木村 俊郎
<p>(論文題目)</p> <p>Retinoic acid-inducible gene-I and CXCL10 are involved in Biliary atresia (RIG-I と CXCL10 は胆道閉鎖症の発生に関与する)</p>	
<p>【背景】</p> <p>胆道閉鎖症 (BA; Biliary atresia)は、新生児期における難治性の肝胆道系疾患の 1 つであり、診断および治療が遅れると胆汁うっ滞性肝硬変から不可逆的な肝不全に至る難病である。その病理所見は、肝外胆管の硬化性胆管炎と線維性閉塞が特徴で、病変が肝門部胆管や肝内胆管へ波及していくとされている。その病因は未だ不明とされており、現在でも多くの説が唱えられている。</p> <p>近年では出生前後でのウイルス感染と、引き続き自己免疫応答が BA の発生と進展に関連する可能性が報告されている。胆道系自然免疫において、胆管細胞自身は胆汁を排泄する導管としてだけでなく、免疫監視機構も担っており、RNA ウイルスの PAMPs を認識する受容体の 1 つとして、RIG-I を恒常的に発現している。</p> <p>そこで、本研究では、BA とウイルス感染の関連性に関する検討を行うために、RIG-I およびその下流因子とされる CXCL10 に注目した。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>1994 年から 2015 年までに本学附属病院にて治療した BA30 例の肝生検組織と肝門部結合組織のホルマリン固定・パラフィン包埋切片を用いて、RIG-I と CXCL10 の発現の免疫組織学的検討を行った。対照群として肝芽腫の手術にて正常肝部分を生検標本として採取した 7 例を用いた。また合成 RNA ウイルスの poly (I:C)で処理した培養胆管細胞 HuCCT1 を用い、RIG-I および CXCL10 の発現を免疫組織学的に検討した。免疫染色に関しては、陰性 = 0, 弱陽性 = 1, 陽性 = 2, 強陽性 = 3 として半定量的に評価した。</p> <p>【結果】</p> <p>組織標本の免疫染色では、正常肝組織は RIG-I と CXCL10 の発現はほぼ認められず、BA 症例では生検肝で RIG-I の発現増強は認められたものの、肝門部結合組織での発現の方が有意に強かった。poly (I:C)で処理した HuCCT1 では、RIG-I は濃度依存的かつ時間依存的に発現が増強した。RIG-I の RNA 干渉施行後に poly (I:C)処理をすると、CXCL10 の発現が有意に抑制され、CXCL10 が RIG-I 反応経路の下流因子の 1 つであることが確認された。</p> <p>【結論】</p> <p>今回、我々は BA の切除標本において RIG-I と CXCL10 が発現することを見出した。また、その発現度は胆道系の中でも中枢側の方が強い傾向にあることが分かった。HuCCT1 細胞を poly (I:C)で処理すると、RIG-I の発現増強が見られ、さらに RIG-I のノックダウンにて CXCL10 の発現が抑制されることから、RIG-I-CXCL10 の反応カスケードが存在することを見出した。</p> <p>これらの結果は、RNA ウイルスの感染がヒトの胆管上皮細胞において CXCL10 の発</p>	

現を亢進させることを示唆している。CXCL10は、肝実質に単球やTリンパ球、NK細胞などをリクルートすることにより、肝臓に炎症を惹起するが、それと同時に肝細胞や肝星細胞、免疫担当細胞などと相互に関係しあい、肝線維化を促進させる因子でもあるとされている。以上のことから、ウイルス感染に対してRIG-Iが細胞内センサーとしての役割を果たし、自然免疫応答の結果としてCXCL10が亢進し、胆管細胞傷害を引き起こし、BAを発症させている可能性を示唆している。

BAに対する治療は、現在では外科的治療のみであり、今後、BAの発症機序に着目した治療法の開発が望まれる。CXCL10などのケモカインによる細胞内シグナル伝達経路の解明は、今後のBAの治療法の開発につながる可能性がある。