

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域 消化器外科学分野 氏名 木村俊郎
指導教授氏名	袴田健一
論文審査担当者	主 査 黒瀬 顕 副 査 下田 浩, 副 査 横山良仁
(論文題目) 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)	
(論文審査の要旨) 胆道閉鎖症 (biliary atresia, BA) は、肝外胆管の硬化性胆管炎と線維性閉塞を特徴とする新生児期の難治性肝胆道系疾患であり、治療が遅れると胆汁うっ滞性肝硬変から肝不全に至る難病である。病因は未だ不明であるがウイルス感染による自己免疫応答が発生および進展に関与する可能性が報告されている。胆管細胞にはウイルスのパターン認識受容体のうち RIG-I が恒常的に発現しているとの報告、およびケモカインの一つである CXCL10 が肝臓の炎症に関与するとの報告がみられることから、BA の発症への両者の関与を調べた。 BA30 例の肝生検組織と肝門部組織のホルマリン固定パラフィン包埋検体を用い、免疫組織学的方法により RIG-I と CXCL10 の発現を調べた。対照として肝芽腫の手術の際に摘出された 7 例の正常肝を用いた。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 の mRNA およびタンパク発現と、RIG-I の RNA 干渉による CXCL10 の mRNA およびタンパク発現の変化について調べた。 その結果、正常胆管上皮には RIG-I および CXCL10 発現が殆ど認められなかったが、BA の胆管上皮では両者の発現がみられ、さらに肝内よりも肝門部の方が両者の発現が強かった。HuCCT1 を poly(I:C) で処理すると RIG-I 発現は mRNA、タンパクともに濃度依存的および時間依存的に増加し、mRNA は 24 時間後にピークに至った。RIG-I の RNA 干渉後に poly(I:C) 処理をすると CXCL10 発現は mRNA、タンパクともに有意に抑制された。 以上の結果から、RNA ウイルス感染がヒト胆管上皮細胞において RIG-I を介して CXCL10 の発現を亢進させている可能性が示された。CXCL10 はケモカインとして炎症を惹起し肝線維化を促進させる可能性が報告されていることから、ウイルス感染に対して RIG-I が細胞内センサーとして働き CXCL10 発現を促す事によって BA を発症させている可能性が示唆された。 本研究は難病の一つである BA の発症機序にウイルス感染とそれに引き続く RIG-I および CXCL10 の関与を示したもので、BA の病因の解明のみならず治療にも益するところ大であり、学位授与に値する。	
公表雑誌等名	弘前医学に受理済み