



Breach of tolerance versus burden of bile acids : Resolving the conundrum in the immunopathogenesis and natural history of primary biliary cholangitis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-10-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山下, 真帆 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000248

論文審査の結果の要旨

原発性胆汁性胆管炎（PBC）は、肝内小型胆管の炎症や破壊によって引き起こされる自己免疫性肝疾患で、最終的には肝硬変から肝不全に至る。原因・発症機序は未だ不明であり、完全寛解をもたらす薬剤はない。PBC のマウスモデルとして、抗ミトコンドリア抗体の対応抗原類似構造化学物質 2-octynoic acid (2OA) の腹腔内投与によるモデルが存在する。しかし、このモデルでは PBC 様の胆管炎は誘導されるが、肝線維化進展・肝硬変は再現できない。申請者はこの要因がヒトとマウスとの胆汁酸組成の違いであると仮説をたて、研究を行なった。

申請者は、*Cyp2c70* と *Cyp2a12* の double knockout (DKO) マウスを用いてこの仮説を検証した。DKO マウスは野生型 (WT) マウスと胆汁酸の組成が異なり、ケノデオキシコール酸・二次胆汁酸デオキシコール酸が多く、ヒトの胆汁酸組成に近い疎水性胆汁酸を有する。この DKO マウスを用いて 2OA 誘発 PBC モデルを誘導し、8 週間後、24 週間後に胆管炎や肝線維化について検討した（動物実験委員会承認番号：2019005）。8 週間後の解析で、DKO マウスは WT マウスに比べ、肝組織中の炎症性サイトカイン (*Tnfa*)、ケモカイン (*Cx3cl1*) などの遺伝子発現が有意に増加していた。さらに肝線維化マーカーである *Col1a1*、*Tgfb1*、*Mmp2* の有意な発現上昇を認めた。組織学的にも、DKO マウスは肝線維化の進行を認めた。24 週間後の解析においても、DKO マウスは WT マウスに比べ炎症性サイトカイン、線維化マーカーの有意な上昇を認めた。

審査委員会では、胆汁酸組成が PBC における肝線維化に深く関与していることを明らかとした点と、従来の PBC モデルに比べヒト病態により近い PBC モデルを作成した点を高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	本田	哲也		
	副査	岩下	寿秀	副査	濱屋 寧