



Ursodeoxycholic acid impairs liver-infiltrating T-cell chemotaxis through IFN- γ and CX3CL1 production in primary biliary cholangitis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-10-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 下山, 真 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003905

論文審査の結果の要旨

原発性胆汁性胆管炎(PBC)は門脈域への抗原特異的 1 型ヘルパーT(Th1)細胞を中心としたリンパ球浸潤と肝内胆管上皮細胞(IHBEC)の破壊、抗ミトコンドリア抗体発現を特徴とする自己免疫性肝疾患である。Th1 細胞からのインターフェロン- γ (IFN- γ)産生により IHBEC での C-X3-C モチーフケモカインリガンド 1(CX3CL1)の発現が誘導され、C-X3-C モチーフケモカイン受容体 1 陽性リンパ球が浸潤し炎症が惹起されると考えられている。

PBC の治療はウルソデオキシコール酸(UDCA)が第一選択薬として用いられる。その作用機序として、胆汁酸置換作用、抗アポトーシス作用、抗酸化作用などが知られているが、免疫調節作用のメカニズムは十分に解明されていない。

申請者は、UDCA 治療前後における PBC 患者肝組織検体、ヒト白血病由来 T 細胞株、ヒト胆管癌細胞株、PBC 患者由来 IHBEC、およびマウス PBC モデルを用いて、UDCA の免疫調節作用メカニズム解明に取り組んだ。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会、および動物実験委員会の承認を得て実施された。UDCA 治療後の胆管炎症程度は減弱し、IFN- γ の遺伝子発現は有意に低下していた。抗酸化ストレス応答転写因子 Nuclear factor erythroid 2-related factor 2(NFE2L2)は発現が上昇していた。UDCA はヒト白血病由来 T 細胞株からの IFN- γ 産生および、ヒト胆管癌細胞株、PBC 患者由来 IHBEC からの CX3CL1 産生を低下させた。マウス PBC モデルにおいて、NFE2L2 欠損マウスでは胆管炎症は増悪していた。以上の結果から、申請者は UDCA は T 細胞からの IFN- γ 産生の抑制、胆管上皮からの CX3CL1 産生抑制、NFE2L2 誘導により PBC 病態を改善すると結論づけた。

審査委員会では、UDCA の PBC における免疫調節作用メカニズムを解明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 五島 聡

副査 永田 年