

Pathological study of primary biliary cholangitis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/46695

【研究紹介】

原発性胆汁性胆管炎の病態解明

Pathological study of primary biliary cholangitis

金沢大学医薬保健研究域医学系 人体病理学
(病理学第二)

原 田 憲 一

はじめに

当教室(人体病理学, 旧 第二病理)は肝胆道系疾患に特化した研究を行ってきた伝統のある病理学教室であり, 現在も肝臓病の病態解明に加えて, 正確な病理診断および新規治療法への開発など臨床応用を見据えた基礎的研究を行っている。本稿では, 先代の中沼名誉教授時代からの主たる研究対象であるPBCについて紹介する。

原発性胆汁性胆管炎(PBC)(従来の原発性胆汁性肝硬変)

PBCは中高年女性に好発し, 肝内胆管が自己免疫機序により選択的に破壊され, 胆管消失に伴う慢性胆汁うっ滞から胆汁性肝硬変へと進展する疾患である。医師国家試験レベルの常識として, PBCは女性優位, 抗ミトコンドリア抗体(AMA)の出現, IgM高値を特徴とするが, PBC研究の主流は, 胆管という臓器特異的病態に着目した研究であった。しかし, なぜ女性に多いのか?, なぜ臓器特異性のないミトコンドリアに対する自己抗体ができるのか?, またこれらの特徴と胆管病変との関連性は?など単純な疑問を抱く。いずれの疑問も未だ説明できないのが実状であるが, 現在その一端を説明しうる病態を我々は解明しつつある。

1. 微生物の関与

PBCの病因または病態形成における微生物の関与については古くから知られており, 特に膾炙または尿路系感染症がPBCの危険因子として挙げられている。また, AMAの主要対応抗原であるピルビン酸脱水素酵素複合体E2成分(PDC-E2)は種を越えてよく保存されており, PBC患者のAMAや自己反応性T細胞が大腸菌などの微生物PDC-E2と交差反応を示すことから, 分子相同性による自己免疫が病態発生の機序として想定されている。また, PBCの組織学的特徴の一つとして肉芽腫形成があるが, 肉芽腫は微生物を含めた外来抗原に対する(過敏性)免疫応答にて生ずる組織反応である。我々は, PBC肉芽腫に存在する微生物について分子生物学的に同定し, *P. acnes*などの腸内常在細菌由来の遺伝子を検出した。経門脈的または経胆管的に種々の細菌成分が肝内に流入していることを示唆する所見であるが, 肝膿瘍や胆道感染症などの化膿性炎症を生じていない限り, 菌体が生菌の状態で肝内に流入し生存しているとは考えにくく, 細菌由来の遺伝子や菌体成分の存在を臨床的な感染症として捉えるべきではない。したがって, 菌体そのものが生菌として肝内や肉芽腫部に存在するのではなく,

LPSなどの抗原性の強い菌体脂質成分や菌種特異的な何らかの抗原物質の存在, 集簇が, 肉芽腫形成の異常な免疫学的所見として現れているものと推測している。

2. 胆道における自然免疫機構

胆管は単なる胆汁排泄の導管と長らく考えられてきたが, PBC研究の一環として, 我々は胆管を異物や微生物に対する生体防御機構や固有の免疫監視機構(粘膜免疫)を有する粘膜上皮として注目してきた。研究開始当初はゲッシ動物の正常胆管細胞やヒトの胆管癌細胞を用いて検討していたが, これらの細胞はヒト正常胆管細胞とは細胞死の誘導やサイトカイン産生等の点で大きく異なっていた。したがって, ヒト生体内での胆管の機能およびPBC胆管病変を正確に模倣しうる培養胆管細胞として, 不死化操作なしでヒト正常胆管細胞を培養する方法を確立し, 現在まで我々の研究に供している。その研究成果として, ヒト胆管細胞は炎症性サイトカインの存在下のみならず無刺激の生理的状态下でも種々の液性因子を産生し, またToll様受容体(TLR)やMHC class IIの発現など自然免疫や獲得免疫に関わる分子も発現していることを明らかにした。特にヒト胆管細胞はTLRを介した自然免疫応答にて, 細菌やウイルスなどの微生物種に準じた抗菌ペプチドを産生し, マクロファージなどの免疫担当細胞の助けを借りることなく適切な感染防御機構が作動する。さらにはサイトカイン, ケモカイン等の液性因子の産生を介して樹状細胞を中心とした獲得免疫への橋渡しも作動する。胆道系の上皮層内には皮膚の樹状細胞としてよく知られているランゲルハンス細胞が分布しているが, このランゲルハンス細胞はPBCの障害胆管で増加し, 胆管局所の獲得免疫さらにはPBCの胆管病変形成に深く関わっていると考えている。また, 通常自然免疫応答には過剰な反応を回避するための抑制機構として, たとえばエンドトキシン(LPS)に対してはエンドトキシンショック回避のためのエンドトキシントレランス機構が存在する。ヒト胆管細胞もLPS等の細菌由来TLRリガンドに対してTLR2/4介在性自然免疫応答のトレランスが誘導され, 胆道系も過剰な自然免疫応答は抑制されると考えられる。しかし, 2本鎖RNAを認識するTLR3を介した自然免疫応答にはトレランスが誘導されない。ヒト胆管細胞におけるTLR2/4介在性のトレランスは, IRAK-Mと呼ばれる抑制分子の新規産生にて細胞内シグナル伝達が阻止されることによるが, TLR3の下流にはIRAK-Mが作用する部位が存在しない。また, 胆管細胞におけるTLR3介在性自然免疫応答はリガンドである2本

鎖RNA (ウイルスの他にmiRNA合成過程で発生する2本鎖RNA等も想定される)が存在する限り持続し、過剰な液性因子の産生に加えて、胆管細胞自らのアポトーシスも誘導する。このように胆管は胆汁分泌の為の単なる導管であるばかりではなく、胆管細胞自らが積極的に免疫応答に加担し、炎症の場を提供しつつ胆管病変の形成に直接関わっていることが明らかとなり、さらにPBCの胆管や門脈域内でTLR3, TLR4の反応が亢進していることが示されている。

3. 慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)の形成機序

PBCの病態の本質は肝内小型胆管の消失であり、その先行病変としてPBCの組織学的特徴である慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis, CNSDC)が出現し、最終的に胆管が消失する。CNSDCではリンパ球等の単核球の胆管上皮層内への浸潤を認め、また胆管上皮の乳頭状増生を伴いつつ胆管径が拡張する。細胞動態としては増殖、細胞死ともに正常な胆管に較べて亢進しており、胆管細胞アポトーシスの促進により最終的に胆管消失を来す(図1)。我々は、この一連の胆管病変形成および推移に女性優位およびAMAとの関連性を探究しつつ、胆管細胞におけるエネルギー代謝に注目してきた。肝細胞でのエネルギー代謝と異なり、胆管細胞での代謝は生体への直接的影響は皆無であろう。しかし、PBCで出現するAMAの対応抗原はミトコンドリア内膜に存在するピルビン酸脱水素酵素(pyruvate dehydrogenase, PDH)の複合体であるが、このPDHはミトコンドリア内でピルビン酸からアセチルCoAへと変換する酵素で、解糖系からクエン酸回路を繋げるエネルギー代謝の重要酵素である。また、女性優位の性差を考えると米国から興味深い報告¹⁾がある。ゲシ動物の胆管細胞を用いた検討にて、胆管細胞はエストロゲン受容体(ER)αおよびERβを発現し、エストロゲン存在下で細胞増殖を示すことから、胆管に対するエストロゲン作用の減弱がPBCの性差および胆管消失の原因として推測している¹⁾。しかし、我々のヒト胆管細胞を用いた検討では、細胞増殖に関わるERαの発現はなく、エストロゲンによる細胞増殖効果も見いだせない²⁾。むしろER介在性エストロゲン作用を負に制御するエストロゲン関連受容体α(estrogen-related receptor α, ERRα)が胆管細胞で発現しており、さらにPBCの障害胆管で発現亢進している³⁾。また、このERRαはperoxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α (PGC-1α)と複合体を形成し、PDH活性を制御する。具体的には、PGC-1α/ERRαはpyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4 (PDK4)を誘導し、ピルビン酸脱水素酵素複合体E1α成分(PDC-E1α)のリン酸化を介してPDH活性を阻害し、解糖系から脂肪酸分解系へのエネルギー代謝へと誘導する(図2)。PBCのCNSDCでは活性型ERRαのみならずPGC-1αの発現も特異的に認め、さらにはPDK4の発現亢進も見られ、PBCの障害胆管ではPDK4発現を介したPDH活性(解糖系)の低下が示唆される³⁾。次に、ヒト胆管細胞を用いて血清減量によりPGC-1α発現を誘導した結果、PGC-1αに加えて、ERRα, PDK4の発現亢進が見られ、PDH活性は約半分に低下し、PBC障害胆管の病態を良く反映している

実験系を確立した。この系において脂肪酸分解系酵素の一つであるcarnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2)の発現亢進があり、解糖系から脂肪酸代謝系への移行が示唆され、さらに酸化ストレスマーカーである8-OHdGの発現亢進とアポトーシス誘導分子であるBAX, BAKの発現亢進、さらにはTRAIL, Fas抗体によるアポトーシス誘導の亢進も見られた³⁾。これらの結果より、PBCの障害胆管では、PGC-1α/ERRα系を介した解糖系エネルギー代謝の障害が生じており、脂肪酸分解系のエネルギー代謝への変換により酸化ストレスやアポトーシス感受性の亢進が誘導されていると考えられる。ヒト胆管細胞を用いた本実験系は、PBC障害胆管に見られるエネルギー代謝を模倣する*in vitro*系であり、胆管障害抑止への新たなPBC治療戦略を模索するうえで有用なモデルと考えている。また、女性優位という性差およびAMA(抗PDH抗体)の意義についても、ERRおよびPDH活性の観点から研究を遂行している。

最後に

本稿では当教室の主要研究テーマであるPBC研究の一端を紹介しました。当教室は、PBCのみならず多様な肝胆道系疾患の研究を直ちに遂行する環境が整っています。伝統ある教室を築いてこられた同門の先生方のご高導とご支援との賜物であり、心から御礼申し上げます。最後になりましたが、今回の寄稿の機会を頂きました金沢大学十全医学会の皆様へ御礼を申し上げます。

参考文献

- 1) Alvaro D, et al. Gastroenterology 2000; 119: 1681-1691.
- 2) Harada K, et al. J Clin Pathol 2014; 67: 566-572.
- 3) Harada K, et al. J Clin Pathol 2014; 67: 396-402.

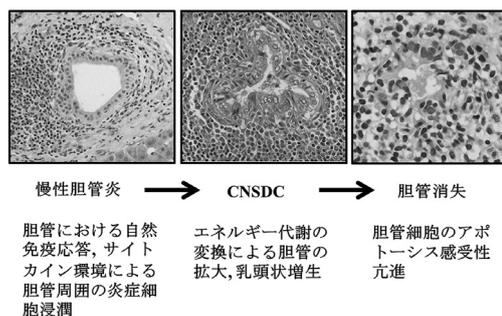
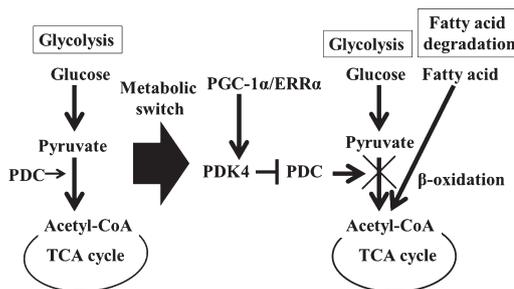


図1. PBCにみられる胆管病変の変遷



PDC: pyruvate dehydrogenase complex
PDK4: pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4

図2. PGC-1α/ERRαによる解糖系から脂肪酸代謝系への変換