

Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 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/2297/15915

学位授与番号	甲第 1678 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏 名	一 瀬 久美子
学位論文題目	Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts (フラクタルカインと CX3CR1 は肝内胆管の胆管上皮内リンパ球の遊走に関連する)
論文審査委員	主 査 教 授 山 本 健 一 副 査 教 授 金 子 周 一 教 授 向 田 直 史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Fractalkine(FRK)は細胞の遊走と接着の双方に関与する炎症性ケモカインで炎症局所に発現する。また、小腸での FRK/CX3CR1 発現は腸管上皮層内リンパ球の維持と Crohn 病の病態形成に関与する。原発性胆汁性肝硬変(PBC)は肝内小型胆管の選択的な破壊と消失を特徴とする自己免疫性肝疾患で、胆管周囲及び上皮層内へのリンパ球浸潤と Th1 系サイトカイン優位な環境が病態形成に重要であるとされる。今回我々は、肝内小型胆管における FRK/ CX3CR1 発現と FRK の発現調節機構について検討し、胆管上皮層内リンパ球の遊走機序について明らかにした。対象は PBC(1, 2 期)17 例、原発性硬化性胆管炎 9 例、肝外閉塞性黄疸 10 例、C 型慢性肝炎 20 例、組織学的正常肝 18 例と各疾患患者の血清。肝内小型胆管での FRK, CX3CR1 発現を免疫組織化学染色(IHC)にて検討し、胆管周囲及び上皮内の炎症細胞を CX3CR1 と CD3, CD4, CD8 との蛍光二重染色にて検討したところ、対照群に比し PBC での肝内小型胆管の有意な FRK 発現亢進と門脈域内 CX3CR1⁺細胞、特に CX3CR1⁺T 細胞数の有意な増加を認めた。各疾患患者由来の血清中 FRK 値は PBC 患者で有意に高値であった。Microdissect した胆管上皮から RT-PCR 法にて FRK, CX3CR1 mRNA が検出された。以上より PBC では、胆管上皮での FRK 過剰発現および血清中 FRK 値の上昇が胆管周囲へ CX3CR1⁺T 細胞を遊走、接着させ、PBC 特異的な胆管炎を形成していると考えられた。次に肝内胆管癌細胞株 HuCC-T1 およびヒト肝内胆管細胞培養株 HIBEC での FRK 発現を IHC, RT-PCR にて検討し、弱い発現を認めた。細胞株に対し Lipopolysaccharide(LPS)および Th1, Th2 型炎症性サイトカインで刺激したところ real time PCR にて LPS, IL-1 β , IFN- γ , TNF- α 刺激による FRK mRNA 誘導を認めた。Th2 型サイトカインである IL-4, IL-6 による誘導はほとんど認めなかった。FRK mRNA 誘導サイトカインは FRK 蛋白発現も誘導した(Western blot 法, ELISA 法)。LPS 刺激した HuCC-T1 培養上清により CX3CR1⁺単核細胞株 THP-1 は遊走され、その遊走活性は FRK/CX3CR1 によることが確認された。以上より胆管培養細胞での Th1 系サイトカインによる FRK 発現誘導が認められ、CX3CR1⁺細胞の遊走活性も認めた。PBC の障害胆管周囲での著明な炎症細胞浸潤はサイトカインネットワークの存在を示唆する。今回の結果から PBC では、障害胆管での FRK 発現亢進と血清 FRK の上昇が、胆管周囲及び上皮層内への CX3CR1⁺細胞 T 細胞を遊走し、炎症細胞の産生する Th1 有意のサイトカインによりさらに胆管上皮での FRK 発現が誘導されることで、胆管炎が形成されることが考えられた。本研究は胆管上皮層内へのリンパ球浸潤が FRK/CX3CR1 系によるものであることを明らかにし、学位授与に値するものと評価された。