原発性胆汁性肝硬変における肝内胆管破壊の分子機構

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-05-20 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	https://doi.org/10.24517/00061179

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

前のページに戻る

原発性胆汁性肝硬変における肝内胆管破壊の分子機構

研究課題

サマリー

研究課題/領域番号	14770071
研究種目	若手研究(B)
配分区分	補助金
研究分野	人体病理学
研究機関	金沢大学
研究代表者	**原田 憲一** 金沢大学, 医学系研究科, 講師 (30283112)
研究期間 (年度)	**2002 – 2003**
研究課題ステータス	完了 (2003年度)
配分額 *注記	**4,500千円 (直接経費: 4,500千円)** 2003年度: 1,800千円 (直接経費: 1,800千円) 2002年度: 2,700千円 (直接経費: 2,700千円)
キーワード	原発性胆汁性肝硬変 / 自己抗体 / 細胞 / アポトーシス / 胆管細胞 / ミトコンドリア抗体 / 分子相同性 / リポポリサッカライド / 細菌

研究概要

原発性胆汁性肝硬変(PBC)の肝内胆管破壊の分子機構として、菌体成分に対する胆管細胞の反応性(自然免疫機構)について検討し、以下の成果を得た。
1.ヒト胆管細胞の樹立:PBC(4例)の他、対照疾患3例の肝組織からヒト胆管細胞株を樹立した。
2.ミトコンドリア抗体(AMA)と菌体成分との交差反応性:ウシ心筋ミトコンドリアおよび菌株(P.acnes, E.coli)を抗原としてウエスタン法を行い、血清中AMAの対応抗原を検出した。その結果、ウシ心筋ミトコンドリアおよび菌体を抗原としたパターンとは一致せず、菌体のミトコンドリア成分の他、多数の蛋白成分と反応性を示し、AMAは菌体成分に対する自然抗体の一部であることが明らかとなったが、菌種特異的な抗体でないことが示唆された。
3.胆管細胞における自然免疫機構の解明:上記培養胆管細胞株を用いて、胆管細胞は細菌成分認識受容体であるToll-like receptor (TLR)2,3,4,5および関連分子であるMD-2、TLRの下流に存在する細胞内シグナル分子(MyD88,IRAK-1)を発現しており、さらにTLRリガンド(菌体の主要細胞壁成分であるリポポリサッカライド,ペプチドグリカン)の刺激でNF-κBの活性化およびTNF-αの産生を示した。また、胆管細胞はIFN-γ(Th1型サイトカイン)存在下でTLR発現が亢進し、さらにTLRリガンドに対する反応性も亢進した。以上より、胆管細胞はリポポリサッカライドなどの菌体成分を認識することにより炎症性サイトカインを産生し、またPBCの胆管周囲の環境であるTh1型サイトカイン優位な状態では菌体成分に対する感受性も亢進していることが示唆された。
4.以上の結果より、胆管細胞は独自の自然免疫機構を有しており、また菌体に対する自然免疫現象がPBCの胆管病態形成に加担していると推測され、自然免疫の制御がPBCの新たな治療法となることが示唆された。

報告書 (2件)

2003 実績報告書

2002 実績報告書

研究成果 (7件)

すべて その他

すべて 文献書誌

[文献書誌] Harada_K, Ozaki S, Sudo N, Tsuneyama K, Ohta H, Nakanuma Y.: "Osteopontin is involved in the formation of epithelioid granuloma and bile duct injury in primary biliary cirrhosis."Pathol Int. 53(1). 8-17 (2003)

[文献書誌] Harada K, Isse K, Tsuneyama K, Ohta H, Nakatnuma Y.: "Accumulating CD57+CD3+natural killer T cells are related to intrahepatic bile duct lesions in primary biliary cirrhosis."Liver International. 23(2). 94-100 (2003)

[文献書誌] Iwata M, Harada K, Katayanagi K, Saito T, Kaneko S, Kobayashi K, Nakanuma Y.: "Apoptosis of murine cultured biliary epithelial cells induced by glycochenodeoxycholic acid involves Fas receptor and its ligand."Hepatol Res. 25(3). 329-342 (2003)

[文献書誌] Harada K, Ohira S, Isse K, Ozaki S, Zen Y, Sato Y, Nakanuma Y.: "Lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through toll-like receptors and related molecules in cultured biliary epithelial cells."Lab Invest. 83(11). 1657-1667 (2003)

[文献書誌] Harada K, Tsuneyama K, Yasoshima M, Kanemori Y, Ohta H, Masuda S, Onai N, Matsushima K, Nakanuma Y.: "Type1 and type2 memory T cells imbalance shown by expression of intrahepatic chemokine receptors relates to pathogenesis of primary biliary cirrhosis."Hepatol Res. 24(3). 290-299 (2003)

[文献書誌] Harada K, Ozaki S, Sudo Y, Tsuneyama K, Ohta H, Nakanuma Y.: "Osteopontin is involved in the formation of epithelioid granuloma and bile duct injury in primary biliary cirrhosis"Pathol Int. 53(1). 8-17 (2003)

[文献書誌] Harada K, Tsuneyama K, Yasoshima M, Kanemori Y, Ohta H, Masuda S, Onai N, Matsushima K, Nakanuma Y.: "Type1 and type2 memory T cells imblance shown by expression of intrahepatic chemokine receptors relates to pathogenesis of primary biliary cirrhosis"Hepatol Res. 24(3). 290-299 (2002)

URL: https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-14770071/