

胆道系の発生とその異常

著者	佐藤 保則, 五十嵐 紗耶, 中沼 安二
雑誌名	小児内科 = Japanese journal of pediatric medicine
巻	43
号	6
ページ	976-980
発行年	2011-06-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/31499

胆道系の発生とその異常

佐藤保則* 五十嵐紗耶 中沼安二

はじめに

胆道系は肝細胞から分泌された胆汁が十二指腸に流出するまでの排泄経路であり、大きく肝外胆管系と肝内胆管系に分類される。胆道系の発生過程を理解することは、胆道形成異常などの先天性胆道疾患における病因・病態を解明するうえで重要であり、近年は胆道系の発生に関与するシグナル伝達系も明らかとなりつつある¹⁾。

肝内胆管系の発生過程においては胆管板 (ductal plate) の形成とリモデリングが重要である。一部の先天性胆道疾患はこのリモデリング過程の異常、すなわち ductal plate malformation (DPM) に起因する²⁾。DPM が関与する代表的な疾患として多嚢胞性肝疾患が知られている。いくつかの疾患では原因遺伝子も同定され、遺伝子改変動物の解析も含めて、病因・病態の解明が試みられている³⁾。DPM を自然発症する動物モデルも存在し、このモデルを用いた研究も進行している⁴⁾。

本稿では、胆道系の発生について概説し、次いで DPM の関与が想定される疾患として多嚢胞性肝疾患に属する Caroli 病、ならびに胆道閉鎖症を取り上げる。

I 胆道系の発生

1. 胆道の解剖

胆道系は肝外胆管系、肝内胆管系に分類され、

肝外と肝内胆管の境界は一般的に左右肝管の第1分枝部とされる。肝外胆管系は乳頭部を含む肝外胆管と胆嚢に区分され、肝外胆管は左右肝管、総肝管、総胆管で構成される。肝内胆管は左右肝管の第1分枝とその肝側の胆管系から成る。

肝内胆管系は肝内大型胆管と肝内小型胆管に区分される⁵⁾。肝内大型胆管は肉眼的に同定できるレベルの胆管で、左右肝管の分枝である区域枝と領域枝、その1次・2次分枝を含む。肝内大型胆管の組織形態と周囲の微小環境は肝外胆管に類似している。肝内小型胆管は顕微鏡下で同定されるレベルの胆管であり、隔壁胆管、小葉間胆管、細胆管に区分される。

2. 胆道系の発生

1) 肝外胆管系

肝外胆管系と膵臓は類似した過程で発生する。胎生4週ごろに原始腸管の前腸内胚葉の十二指腸領域から肝の原基(肝窩)が発生する。肝窩は肝細胞索を形成する頭側部分と、肝外胆管系や腹側膵臓を形成する尾側部分とに分かれる。肝内胆管は前者に由来し、肝外胆管系とは別々に発生して後に肝門部(左右肝管の第1分枝レベル)で結合する。肝外と肝内胆管の結合プロセスには不明な点が残されているが、細胞の行動に依存した確率論的な現象である可能性が高いといわれている⁶⁾。

胆嚢は肝窩の基部で起こる内胚葉性肥厚が十二指腸腹側に出現し、腹側腸間膜中へ萌芽した胆嚢窩を原基とする。胆嚢窩は胎生4週ごろに発生し、胆嚢窩から胆嚢と胆嚢管が形成される。胆嚢管と肝管の合流部の細胞が増殖して総胆管が形成される。主膵管の形成とともに、総胆管は十二指腸に開口し Vater 乳頭を形成する。

Sato Yasunori Agarashi Saya Nakanuma Yasuni

* 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学

[〒920-8640 金沢市宝町 13-1]

TEL 076-265-2199 FAX 076-234-4229

E-mail: sato-ya@med.kanazawa-u.ac.jp

2) 肝内胆管系

肝内胆管系は胎生 5~6 週ごろに肝窩より発生する肝芽細胞（原始肝細胞）に連続して形成される ductal plate, ならびに門脈枝周囲の間葉組織に由来する。ductal plate は門脈様の静脈周囲の結合織に接した肝実質の辺縁に形成され, 1~2 層の細胞が円筒状に配列する (図 1)。胎生 12 週ごろに ductal plate はリモデリングを示し, その多くは消失する。一部の ductal plate は門脈域間葉組織内へ遊走し, 胎生 20 週ごろに未熟な肝内胆管が形成され, 最終的に肝実質から分離し肝内胆管系を形成する (図 2)。ductal plate のリモデリングはヒトでは生後 1~2 年までに完成するといわれている。このリモデリング過程には周囲の間葉組織や細胞外マトリックスとの相互作用が重要である。

ductal plate の形成は肝門部近傍から始まり, 次第に末梢側へと進展し, 互いに連続して肝内大型胆管, 隔壁胆管, 小葉間胆管を形成する。肝細胞の毛細胆管とは細胆管を介して結合する。肝内の胆管周囲付属腺も ductal plate の遊走とリモデリングにより形成される。

3) シグナル伝達系

前腸内胚葉の均一な細胞集団が肝臓や膵臓の原基に分化するが, 細胞分化の観点からみると, 前腸内胚葉の前駆細胞はまず肝芽細胞と胆道系・膵臓に共通の前駆細胞に分化し, さらに前者から肝内胆管と肝細胞が, 後者から肝外胆管系と腹側膵臓が発生する。

肝芽細胞は自己複製能とともに 2 次分化能を有しており, 旺盛な細胞増殖の後, 胆管細胞 (肝内胆管) と肝細胞へと分化していく, この分化過程では Notch や TGF- β , Wnt/ β -catenin などを用いたシグナル伝達系が重要である¹⁾。Alagille 症候群では *Notch2* や *Notch* リガンドである *Jagged1* の欠失により肝内胆管が減少するが, このことは Notch シグナルが胆管細胞の正常な分化に必要であることを明確に示している。これまでに肝内胆管系の発生に重要とされているシグナル伝達系, 転写因子を表に示す。

転写因子である *HNF1 β* や *HNF6* の遺伝子欠失マウスでは胎生期の肝に DPM 類似の異常を生

表 胆道系の発生に関わるシグナル伝達系・転写因子

シグナル伝達系・ 転写因子	機能
シグナル伝達系	
Notch	胆道系分化・管腔形成の促進
TGF- β	胆道系分化の促進
Wnt/ β -catenin	肝芽細胞増殖・胆管系分化の促進
転写因子	
<i>C/EBPα</i>	胆道系分化の抑制 (<i>HNF1β</i> , <i>HNF6</i> の発現抑制)
<i>FoxA1</i>	胆管細胞の増殖抑制
<i>FoxA2</i>	胆管細胞の増殖抑制
<i>FoxM</i>	胆道系分化の促進
<i>Hex</i>	胆道系分化・胆道形成の制御 (<i>HNF1β</i> , <i>HNF4α</i> , <i>HNF6</i> の発現制御)
<i>Hes1</i>	管腔形成・胆管板リモデリングの促進
<i>HNF1β</i>	胆道形成の制御
<i>HNF6</i>	胆道系分化・胆道形成の制御
<i>OC2</i>	胆道系分化の促進, 胆道形成の制御
<i>Prox1</i>	肝芽細胞分化の制御
<i>Sox9</i>	管腔形成の制御
<i>Sall4</i>	胆管細胞への分化誘導, 肝細胞への分化抑制
<i>Tbx3</i>	胆管細胞への分化抑制, 肝細胞への分化誘導

(Zong, Stanger¹⁾ 2011 より改変)

ずることが知られている。*C/EBP α* の遺伝子欠失マウスでは肝細胞の成熟が抑えられ, 肝臓全体に胆管様構造が増生する。また, 胆道系と膵臓の器官分化を決定する因子として Notch シグナルの下流に位置する *Hes1* が重要で, *Hes1* が欠失すると肝外胆管系の代わりに膵臓様組織が形成される⁷⁾。

II DPM

ここでは, DPM が病因・病態へ関与する疾患として Caroli 病, ならびに胆道閉鎖症をとり上げる。

1. Caroli 病

Caroli 病は高率に先天性肝線維症を合併し, 常染色体劣性多発嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease: ARPKD) の肝胆管病変としても知られる⁸⁾。2002 年に ARPKD の原因遺伝子として *PKHD1* がクローニングされ, この遺

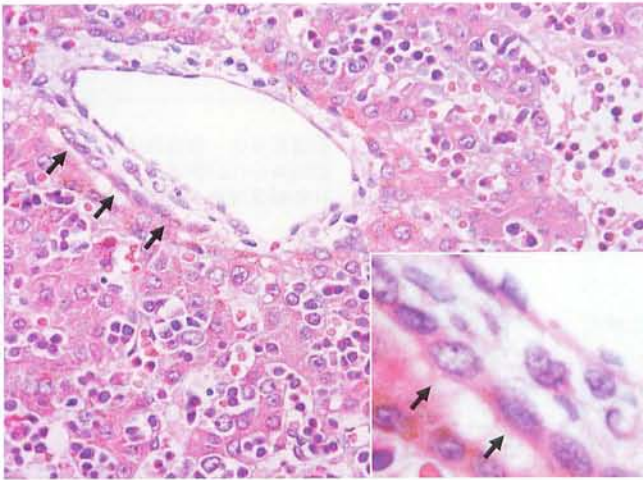


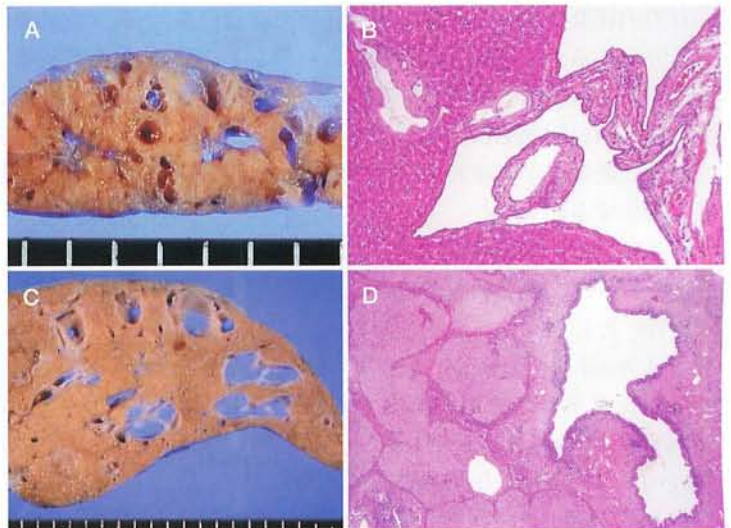
図 1 ヒト胎児肝の ductal plate
門脈様の静脈周囲の結合織に接する肝実質の
辺縁に形成された ductal plate (矢印)。
インセットは拡大像。HE 染色



図 2 ヒト肝内胆管発生における ductal plate のリモデリング
ductal plate はリモデリングを示し (A)、やがて消失していくが (B)、一部は門脈域間葉組織内へ
遊走し肝内胆管が形成される (C)。Cytokeratin19 免疫染色

図 3 PCK ラットとヒト Caroli 病の
肝臓

Caroli 病動物モデルである PCK ラットの肝臓 (A, B) は肉眼像、組織像ともヒト Caroli 病 (C, D) に類似する。
B, D: HE 染色



伝子がコードする蛋白質として、fibrocystin/
polyductin が同定された。

Caroli 病の病態を忠実に再現する動物モデルとして polycystic kidney (PCK) ラットが存在す

る⁴⁾。PCK ラットは *Pkhd1* に変異を有し、遺伝学的にも確立された Caroli 病、ARPKD の動物モデルである。PCK ラットの肝内胆管は多発性、進行性の嚢状拡張を示し、その肉眼像ならびに組

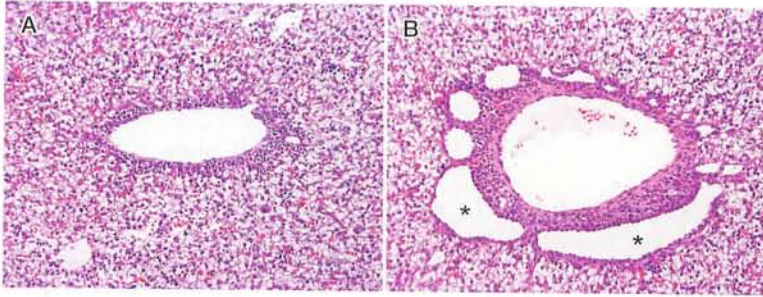


図 4 PCK ラット胎児肝の ductal plate malformation
 正常ラットの胎児肝 (A) と比較して、PCK ラット (B) では ductal plate の遺
 残と拡張が明らかである (*). HE 染色

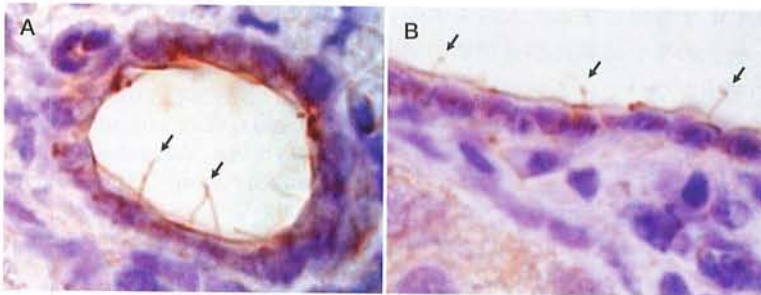


図 5 PCK ラット胆管細胞の primary cilia
 正常ラット胆管細胞に存在する primary cilia (A, 矢印) と比較して、PCK ラッ
 トでは primary cilia の形態異常、短縮がみられる (B, 矢印)。Tubulin 免疫染色

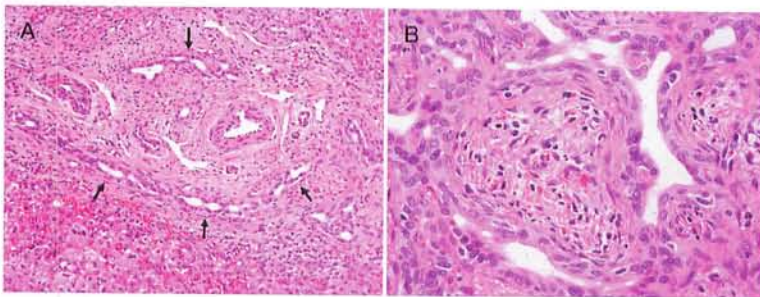


図 6 胆道閉鎖症の ductal plate malformation 様構造
 胆道閉鎖症の肝内胆管でみられる ductal plate malformation 様構造 (A, 矢印)。
 胎児肝の ductal plate に類似する。B は拡大像。HE 染色

織像はヒト Caroli 病にきわめて類似している (図 3)。PCK ラットの胎児肝では ductal plate の遺残と拡張が明らかで、DPM に起因する肝内胆管拡張の過程を観察することができる (図 4)。

fibrocystin/polyductin は胆管細胞の primary cilia に発現している。primary cilia は胆管細胞の管腔側に存在する非運動性の線毛で、osmo-sensor, chemosensor, mechanosensor として作

用し、 Ca^{2+} や cAMP などを通じて胆管細胞の増殖、分泌を制御している。PCK ラットでは primary cilia の長さの短縮などの形態異常がみられ (図 5)、さらに primary cilia において fibro-cystin/polyductin の発現を欠如している。近年、Caroli 病を含めた多嚢胞性肝疾患は primary cilia の機能異常、すなわち “cholangiocilio-pathies” として理解されている⁹⁾。胆管細胞にお

いて primary cilia を介したシグナル伝達異常による細胞増殖の亢進, 分泌促進が生じ, 肝内胆管の嚢状拡張をきたすと考えられている。

2. 胆道閉鎖症

胆道閉鎖症の病因は未だ不明であり, ウイルス感染や遺伝子異常, 自己免疫異常などの関与が推定されている¹⁰⁾。病因の一つとされる DPM は, 胆道閉鎖症の 20~40% の症例の肝内胆管に出現する所見とされる (図 6)²⁾。DPM により肝外胆管閉塞の原因を説明することはできないが, 胆道閉鎖症の一部に DPM を基盤とする先天的要素の強い症例があり, 胎生の早い時期に胆道閉鎖の病因となる何らかの要因を受けている可能性が示唆される。DPM を有する症例は肝線維化の進行が急速であることがあり, DPM の存在は本症の予後因子の一つである可能性が指摘されている²⁾。

内臓逆位を生ずる変異マウス (*inv* マウス) は閉塞性黄疸と肝内胆管の DPM を示し, 胆道閉鎖症の動物モデルとして注目されている。このマウスでは DPM だけではなく門脈や肝動脈の組織構築異常 (門脈トリアッド異常) も生じ, また, ヒトにおいて *INVS* 遺伝子の変異は胆道閉鎖症を発症しない。このように *inv* マウスは DPM を発生するが, ロタウイルスのマウス感染モデルなどと同様, 胆道閉鎖症の病態を完全に再現しているわけではなく, 胆道閉鎖症の病因には複数の要因が関与していることが示唆される¹⁰⁾。

おわりに

胆道系の発生とその異常について, とくに ductal plate に着目して概説した。近年, Notch シグナルの重要性など ductal plate リモデリングの分子機構の一端が解明されつつある。また, DPM による代表的疾患である多嚢胞性肝疾患では胆管細胞に存在する primary cilia の異常が重要であることがわかってきた。胆道系の発生メカニズムが解明され, その成果が先天性胆道疾患やその他の肝胆道系疾患の病態解明, 治療へ応用されることを期待したい。

Key Points

- ① 肝内胆管の発生過程では ductal plate の形成とリモデリングが重要である。
- ② ductal plate のリモデリングに重要な Notch などのシグナル伝達系が明らかになってきた。
- ③ 近年, ductal plate malformation に起因する多嚢胞性肝疾患は cholangiociliopathies と理解されている。

文 献

- 1) Zong Y, Stanger BZ: Molecular mechanisms of bile duct development. *Int J Biochem Cell Biol* **43**: 257-264, 2011
- 2) Desmet VJ: Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: Variations on the theme 'ductal plate malformation'. *Hepatology* **16**: 1069-1083, 1992
- 3) Raynaud P, Carpentier R, Antoniou A, et al: Biliary differentiation and bile duct morphogenesis in development and disease. *Int J Biochem Cell Biol* **43**: 245-256, 2011
- 4) Nakanuma Y, Harada K, Sato Y, et al: Recent progress in the etiopathogenesis of pediatric biliary disease, particularly Caroli's disease with congenital hepatic fibrosis and biliary atresia. *Histol Histopathol* **25**: 223-235, 2010
- 5) Nakanuma Y, Hosono M, Sanzen T, et al: Microstructure and development of the normal and pathologic biliary tract in humans, including blood supply. *Microsc Res Tech* **38**: 552-570, 1997
- 6) Shiojiri N: Cell lineages in hepatic development and molecular mechanisms of cell-cell interactions underlying hepatoblast differentiation into mature hepatocytes and biliary epithelial cells. *Func Dev Embryol* **1**: 91-98, 2007
- 7) Sumazaki R, Shiojiri N, Isoyama S, et al: Conversion of biliary system to pancreatic tissue in Hes1-deficient mice. *Nat Genet* **36**: 83-87, 2004
- 8) Harris PC, Torres VE: Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* **60**: 321-337, 2009
- 9) Masyuk T, Masyuk A, LaRusso N: Cholangiociliopathies: genetics, molecular mechanisms and potential therapies. *Curr Opin Gastroenterol* **25**: 265-271, 2009
- 10) Hartley JL, Davenport M, Kelly DA: Biliary atresia. *Lancet* **374**: 1704-1713, 2009