

Interaction of Toll-like receptors with bacterial components induces expression of CDX2 and MUC2 in rat biliary epithelium in vivo and in culture

著者	池田 博子
著者別名	Ikeda, Hiroko イケダ, ヒロコ
雑誌名	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
巻	平成20年7月
ページ	8
発行年	2008-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/19235

学位授与番号	甲第 1878 号
学位授与年月日	平成 19 年 6 月 30 日
氏 名	池田 博子
学位論文題目	Interaction of Toll-like receptors with bacterial components induces expression of CDX2 and MUC2 in rat biliary epithelium in vivo and in culture (細菌成分と Toll 様受容体の相互作用はラット胆管上皮細胞において CDX2 と MUC2 の発現を誘導する。—動物および培養実験を用いた研究—)
論文審査委員	主 査 教 授 大井 章史 副 査 教 授 金子 周一 清水 徹

内容の要旨及び審査の結果の要旨

【序論】肝内結石症における慢性胆管炎では胆管上皮に腸上皮化生がみられ、腸型ムチンである MUC2 および腸特異的因子である CDX2 が発現することが報告されている。慢性胆管炎に伴う腸上皮化生の発生には細菌感染が重要な因子であると考えられているが、その機序はこれまでに明らかになっていない。本研究ではカロリー病の動物モデルであり、慢性胆管炎を自然発症する polycystic kidney(PCK)ラットと PCK ラットから単離した培養胆管上皮細胞 (BEC)を用いて、細菌菌体成分と腸上皮化生マーカー発現との関連性について検討した。

【方法】PCK ラットの肝組織において免疫染色、*in situ* hybridization、Western blot 法を用いて MUC2、CDX2 の出現を調べた。BEC を用いて細菌菌体成分刺激による CDX2 および MUC2 の発現を RT-PCR、Western blot にて調べた。さらに細菌菌体成分認識受容体である Toll-like receptor (TLR)2 および TLR4 抗体、NF- κ B 阻害薬である MG132 による阻害実験を行った。BEC に CDX2 siRNA または expression vector を transfection して MUC2 発現の変化を調べた。

【結果】PCK ラットでは加齢に伴い慢性化膿性胆管炎および腸上皮化生の頻度が増加し、腸上皮化生では MUC2 および CDX2 の mRNA およびタンパク発現が認められた。培養実験では菌体成分刺激により、BEC において MUC2 および CDX2 の mRNA、タンパクの発現が誘導された。抗 TLR2、抗 TLR4 抗体の前処理または MG132 の前処理により、細菌菌体成分による MUC2、CDX2 発現の誘導は抑制された。CDX2 siRNA transfection により菌体成分による MUC2 の誘導は阻害された。CDX2 expression vector を transfection することにより MUC2 発現が誘導された。

【結論】培養細胞において細菌菌体成分は TLR2 または TLR4 および NF- κ B 経路を介して CDX2 と MUC2 の発現を誘導すると考えられた。胆管上皮細胞において細菌感染が腸上皮化生の原因である可能性が示唆された。

本論文は動物モデルと培養細胞について分子生物学的手法を駆使し、細菌感染が胆管上皮の腸上皮化生の原因であることを証明した労作であり、学位に値すると判断された。