

ID No.	2109
研究課題名	原発性硬化性胆管炎における腸内細菌叢の役割解明と新規治療法の開発
研究代表者	木下 裕人 （東京大学医学部附属病院・助教）
研究組織 受入教員 研究分担者	平田 喜裕 （東京大学医科学研究所・准教授） 中川 勇人 （東京大学医学部附属病院・助教） 坪井 真代 （東京大学医学系研究科・大学院生） 畑 昌宏 （東京大学医学系研究科・大学院生）
研究報告書	
原発性硬化性胆管炎(PSC)は炎症性腸疾患(IBD)をしばしば合併し、PSC-IBDという一連の病態があると考えられている。本研究ではPSCの発症機序と治療法の解明のために、腸内細菌叢の役割について検討する。 本年度は抗菌薬による腸内細菌叢の変化と胆管病変への影響を検討した。KRT19プロモーター下に E-cadherin をコードする CDH1 遺伝子をノックアウトする K19creERT;CDH1F/Fマウスを用いて、タモキシフェンの誘導によって胆管炎を発生させ、抗生剤を前投与して胆管炎と腸内細菌叢に対する影響を調べた。メトロニダゾールとネオマイシンを飲水中に混入し投与したところ糞便中細菌数は血液寒天培地上で1/100、マッコンキー培地上で1/100程度に減少した。これらの抗生剤投与マウスでは野生型に比べタモキシフェン誘導後の体重減少が軽減していた。また遺伝子変異誘導後1w、3wの肝臓組織像にて胆管周囲の小型リンパ球浸潤が著明に減弱していた。またシリウスレッド染色による線維化の検討によっても3wの時点でコントロール群では門脈周囲に膠原線維の沈着が始まっているのに対して、抗生剤投与群では軽微な変化にとどまっていた。これらの変化はKRT19で染色される胆管周囲におこっており、コントロール群では、胆管上皮の増生とCD45強陽性のリンパ球浸潤が目立つことが分かった。 最後に腸管由来のLPSを全血、門脈血で測定したが、抗生剤投与群での低下は見られなかった。またFITC-dextranによる腸管透過性を検討したが、抗生剤による改善は見られなかった。 またE-cadherinの胃粘膜における機能を解析するために、本研究で用いたCDH1F/Fマウスを胃粘膜特異的プロモーターであるTFF1-creマウスと交配して胃粘膜の形質を検討した。野生型では分化した胃底腺細胞によって構成される胃粘膜がノックアウトマウスでは年齢とともに脱落消失し、前胃から伸長してきたと考えられる扁平上皮によって置き換えられる扁平上皮化生が認められた。このモデルは他の遺伝子による腺窩上皮過形成や幽門腺化生などと比較検討することによって胃粘膜の前癌状態である化生性変化の解明に有用であった。	