

論 文 内 容 要 旨

題目 Carcinogenic Potential of Biliary Epithelium of Congenital Choledochal Cyst Model in Rats: A Special Reference to HDAC Expression

(胆道拡張症モデルラットの胆道上皮における発癌ポテンシャルの可能性：特に HDAC の発現に注目して)

著者 Hisako Kuyama, Yuji Morine, Mitsuo Shimada, Yu Saito, Tohru Utsunomiya, Hiroki Ishibashi, Satoru Imura, Tetsuya Ikemoto, Hiroki Mori and Jun Hanaoka

平成 26 年発行 Hepato-Gastroenterology に掲載予定

内容要旨

先天性胆道拡張症(膵胆管合流異常症)は膵液の胆道内逆流による炎症、更に K-Ras、p53 などの遺伝子発現変化により胆道癌を高率に発症する。近年、ラットに dibutyltin dichloride (DBTC) を投与すると、胆管上皮の炎症により十二指腸開口部近傍での肝外胆管閉塞及び膵液の胆道内逆流が生じる胆道拡張症モデルとしての有用性が報告された。また histone deacetylase (HDAC) はエピジェネティックな遺伝子発現の変化により、食道 Barrett 上皮や大腸腺腫などの前癌病変で発現が増加することを報告してきた。

今回、膵・胆管合流異常患者の胆道癌発癌のメカニズムを解明する目的で、胆道拡張症モデルラットの胆道上皮における発癌関連遺伝子の発現、特に HDAC の発現について評価検討を行った。

得られた結果は以下の如くである。

1) DBTC 投与ラットの血清 T-Bil 値、ALP 値は高値を示した。7 日目に著明な胆管拡張を認め、胆道拡張症に類似した病態と考えられた。H.E.染色では胆管周囲の炎症とともに胆管上皮の乳頭状の再生性増殖を認めた。

様式 (8)

2) Ki67 の labeling index は DBTC 群で経時的に増加を示し、14 日目に 6%と最も上昇した。COX2 は 3 日目：1.9%、7 日目：3.3%、14 日目：3.6% と経時的に発現が増強した。HDAC1 は DBTC 投与後早期に発現が増強し、7 日目に 15%と最も上昇した。

3) ヒト胆管癌細胞 cell line に対し、HDAC1 inhibitor である VPA を投与すると HDAC1 および COX2 mRNA 発現が低下した。

これらの結果から、胆道拡張症モデルラットの胆道上皮は炎症をきたして乳頭状の増殖を示していた。この胆道粘膜において、HDAC は COX2 に先行して発現が増強しており、膵胆管合流異常症患者の胆道上皮において、COX2 制御を介して発癌に関与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1217 号	氏名	久山 寿子
審査委員	主査 丹黒 章 副査 高山 哲治 副査 坂下 直実		

題目 Carcinogenic Potential of Biliary Epithelium of Congenital
 Choledochal Cyst Model in Rats: A Special Reference to HDAC
 Expression
 (胆道拡張症モデルラットの胆道上皮における発癌ポテンシャル
 の可能性：特に HDAC の発現に注目して)

著者 Hisako Kuyama, Yuji Morine, Mitsuo Shimada, Yu Saito, Tohru
 Utsunomiya, Hiroki Ishibashi, Satoru Imura, Tetsuya Ikemoto, Hiroki
 Mori and Jun Hanaoka
 平成 26 年発行 Hepato-Gastroenterology に掲載予定
 (主任教授 島田 光生)

要旨 先天性胆道拡張症（膵・胆管合流異常症）では膵液の胆道内逆
 流による炎症や K-ras、p53 などの遺伝子発現変化等により胆道癌
 を発症することが知られている。近年、ラットに dibutyltin
 dichloride (DBTC) を投与すると胆管上皮の炎症により十二指腸
 開口部近傍で胆管閉塞及び膵液の胆道内逆流が生じ、胆道拡張症
 動物モデルとして有用であることが報告された。申請者らは、こ
 れまで Barrett 食道上皮や大腸腺腫などの前癌病変でエピジェネ
 ティックな遺伝子発現の変化により histone deacetylase (HDAC)
 の発現が増加することを報告してきた。

今回、膵・胆管合流異常患者の胆道癌発がんのメカニズムを解
 明する目的で、DBTC 投与による胆道拡張症モデルラットの胆道
 上皮において、Ki-67、発癌関連遺伝子 (K-ras, COX2, p53) およ

び HDAC の発現について免疫組織化学染色により評価を行った。また、ヒト胆管癌細胞 HuCCT-1 を用いて、HDAC 阻害薬の valproic acid (VPA) 添加による HDAC と COX2 の発現を RT-PCR にて検討した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) DBTC 投与ラットの血清 T-Bil 値、ALP 値は高値を示した。7 日目に著明な胆管拡張を認め、胆道拡張症に類似した病態と考えられた。HE 染色では胆管周囲の炎症とともに胆管上皮の乳頭状の増殖を認めた。
- 2) Ki-67 の labeling index は DBTC 群で経時的に増加し、14 日目に 6%と最も上昇した。COX2 陽性細胞率は 3 日目：1.9%、7 日目：3.3%、14 日目：3.6%と経時的に増加した。HDAC1 は DBTC 投与後早期に陽性率が増加し、7 日目に 15%と最も上昇した。
- 3) HuCCT-1 に VPA を投与すると HDAC1 および COX2 mRNA 発現が低下した。

以上の結果から、胆道拡張症モデルラットの胆道上皮は乳頭状の増殖を示すとともに増殖活性の増加も認めた。この胆道粘膜の変化には HDAC が COX2 の発現を制御して発がんに関与することが示唆された。本研究の結果は、膵・胆管合流異常症における発がん機序解明に寄与するところが大きく、学位授与に値すると判定した。