

論文の要約

報告番号	① 乙	医 第 1217 号	氏名	久山 寿子
学位論文題目	Carcinogenic Potential of Biliary Epithelium of Congenital Choledochal Cyst Model in Rats: A Special Reference to HDAC Expression			
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>得られた結果は以下の如くである。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>				