

Title	Claudin 2 Deficiency Reduces Bile Flow and Increases Susceptibility to Cholesterol Gallstone Disease in Mice
Author(s)	松本, 健吾
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51941
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について＜/a> をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	松本 健吾
論文題名 Title	Claudin 2 Deficiency Reduces Bile Flow and Increases Susceptibility to Cholesterol Gallstone Disease in Mice (クローディン-2欠損はマウスの胆汁流速を減少し、胆石形成を促進する)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>胆汁の生成および分泌は肝胆道系の不可欠な機能のひとつであり、これらの機能に異常が生じると様々な疾患にいたる。肝胆道系における水の輸送は、胆汁分泌の制御機構を考える上で特に重要な事象のひとつである。肝胆道系における水の経上皮輸送が浸透圧依存的に行われることはよく知られているが、その輸送における細胞内輸送と細胞間輸送のそれぞれの寄与については未だ明らかにされていない。TJを構築する接着分子クローディンは細胞間バリアーを構築する一方で、発現するクローディンの種類により細胞間経路における透過選択性を決定することが知られている。クローディンの27種類のサブタイプのうち、肝胆道系には7種類のクローディンが発現するが、イオンや水の透過性に関わるイオンボア型のクローディンとしては、クローディン-2のみが発現している。今回我々はクローディン-2欠損マウスにおける肝胆道系に注目し、肝胆道系のホメオスタシスにおける細胞間透過性の重要性について明らかにした。</p> <p>〔方法(Methods)〕</p> <p>はじめにクローディン-2欠損マウスの肝胆道系の免疫染色、HE染色、電子顕微鏡観察によって組織学的検討を行い、胆汁流速の測定と採取した胆汁の成分の分析を行った。マウスより採取した肝内胆管、肝初代培養を用いて浸透圧勾配による水の透過量を測定し、胆嚢上皮および胆管上皮を用いてイオン透過性について電気生理的に検討を行った。また野生型およびクローディン-2欠損マウスに対し4週間の胆石食投与を行った。</p> <p>〔成績(Results)〕</p> <p>HE染色にてクローディン-2欠損マウスの肝臓、胆嚢の組織像に異常は認めず、電顕像でも毛細胆管の形成、走行に異常は認めなかった。肝臓免疫染色ではクローディン-2は中心静脈域にのみ発現することが明らかとなったが、野生型マウスと比較し、他のクローディンの発現量や発現パターンには差は認めなかった。クローディン-2欠損マウスでは野生型マウスと比較し胆汁流速は半減しており、胆汁成分は概ね2倍に濃縮していることがわかった。さらにクローディン-2欠損マウス由来の初代肝細胞および肝内胆管では高浸透圧負荷、低浸透圧負荷のいずれにおいても浸透圧勾配による水の経上皮輸送量が減少していることが明らかとなった。また電気生理的検討によりクローディン-2欠損マウス由来の胆管上皮ではコンダクタンスが低下しており、クローディン-2欠損マウス由来の胆嚢上皮においてはコンダクタンスの低下とナトリウムイオンの透過性の低下を示すことがわかった。胆石食負荷実験では、胆石食4週間投与により野生型マウスでは胆石は生じなかったが、クローディン-2欠損マウスのすべてにコレステロール結石を生じた。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>本研究によりクローディン-2欠損により毛細胆管中心静脈域および胆管上皮におけるNa⁺の透過性が低下することで、管腔内の浸透圧勾配が低下し、管腔内への水の流入が減少し、また胆汁が濃縮することで胆石を形成しやすくなることが明らかとなった。以上のことから、肝胆道系において水の経上皮輸送はクローディン-2を介して制御されており、胆汁分泌異常に起因した疾患における新たな治療標的の可能性が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松本 健吾

	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授 竹原 敏郎
	副 査 大阪大学教授 岡村 康司
	副 査 大阪大学教授 森 正樹

論文審査の結果の要旨

肝胆道系の水の経上皮輸送における細胞間輸送の寄与について、細胞間バリアを構築するクローディンの中で、肝胆道系では唯一のイオンボア型であるクローディン-2の欠損マウスを用いて検討を行った。

クローディン-2欠損マウスでは野生型マウスと比較し、胆汁流速は約半分に減速しており、胆汁は濃縮していた。クローディン-2欠損マウス由来の肝細胞および胆管では共に浸透圧勾配による水の経上皮輸送が減少した。また電気生理的検討によりクローディン-2欠損マウス由来の胆管上皮ではコンダクタンスの低下を示した。さらに胆石食を4週間投与したところ、野生型マウスでは胆石は生じなかったが、クローディン-2欠損マウスではすべてのマウスにコレステロール胆石を生じた。

本研究は、肝胆道系におけるクローディン-2を介して水の経上皮輸送の重要性を明らかとし、胆汁分泌異常に起因した疾患における新たな治療標的の可能性が示唆しており、学位論文に値する。