

## 自然免疫から、胆管疾患の成り立ちを考える



金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学 中沼安二

胆管は、腸管と直接連続しており、そのため胆管には自然免疫を含めた感染防御機構が発達しています。胆管系疾患の成り立ちに、自然免疫が関連している疾患があります。特に、胆管上皮ではトル様受容体（TLR：Toll-like receptor）の発現があり、腸内の病原体成分がこれら受容体を反応し、胆管上皮そのものが免疫病理現象に関連し、胆管系疾患の発生と進展に関連します。これらの自然免疫の病理現象を明らかにし、疾患を治療することが可能になると期待されます。

### ● はじめに

肝臓では、毎日約 500ml の胆汁が作られ、肝細胞の毛細胆管に分泌され、胆管を通過して十二指腸に排泄されます。胆管周囲付属腺からの分泌物も胆管を介して胆汁に排泄されます。胆管系は肝細胞の毛細胆管に接する細胆管、小葉間胆管、隔壁胆管、大型胆管、肝外胆管とつながっています。いずれも、一層の立方～円柱上皮で覆われ、上皮層を形成しています。上皮層直下には毛細胆管血管叢があり、胆管を栄養しています。

胆管には多くの疾患が見られますが、これらの疾患の成り立ちを調べるには、十二指腸などの腸管との関連性を考慮する必要があります。

### ● 肝・胆管には消化管からの血液が流入し、胆管は腸管内腔と連続しています

腸管から吸収された大量の栄養素は門脈を介して、肝臓に運ばれ、肝細胞で中間代謝され、生体に利用されます。しかし、腸管からは種々の抗原性物質や菌体成分も同時に吸収され、門脈を介して肝臓に運ばれ、これらの多くはクッパー細胞や内皮細胞で処理されますが、一部は肝細胞から胆汁中に排泄されます。また、胆管は直接的に十二指腸に連続しており、肝管系の異常や傷害で、胆汁流の淀みが容易に生じ、上行性の病原体の感染が発生する可能性があります。

### ● 肝胆道では自然免疫機構が発達しています

胆管系は、腸管で吸収された多くの抗原性物質や病原体成分に直接、間接にさらされており、これらに対するいくつかの感染防御機構が備わっています。特に、胆管上皮や付属腺上皮は、リゾチームやラクトフェリン、 $\beta$  デイフェンシンなどの抗菌物質を分泌しており、さらに菌体成分に対する受容体としてトル様受容体 (TLR) の発現がみられ、これらの自然免疫機構が胆管を防御しています。

### ● 胆管の炎症性疾患の成り立ちと自然免疫

胆管疾患の発生、特に慢性の炎症性胆管疾患の発生や病態形成に、病原体の感染や菌体成

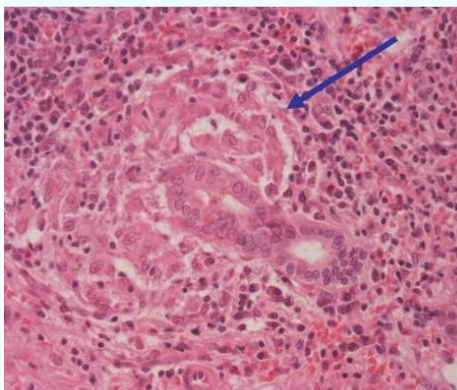
分が関係していると思われます。胆管上皮そのものは免疫細胞ではありませんが、胆管に病変が発生しますと、サイトカインやケモカインなどの免疫関連物質を発現、分泌し、胆管系の免疫病理環境の形成と進展に、胆管上皮そのものが深く係ってきます。最近、一部の慢性胆管疾患の発生と進行に、病原体成分および自然免疫が関与し、さらに獲得免疫の発生にも関連することが注目されています。代表的な2つの疾患とその成り立ちに関する考え方を紹介します。

### ● 原発性胆汁性肝硬変 Primary biliary cirrhosis と腸内細菌成分

肝内の小型胆管の慢性炎症性疾患であり、中高年の女性に多くみられ、肝不全へと進行する症例では肝移植の適応となります。免疫病理学的には、肝内の小型の胆管が障害、破壊され、傷害胆管の周囲には免疫担当細胞であるリンパ球、形質細胞の浸潤があり、さらに類上皮肉芽腫の形成がみられます(図1A)。この肉芽腫から、腸内細菌の菌体成分(蛋白成分および遺伝子成分)がしばしば検出されます。さらに、腸内細菌の菌体成分、特にリポポリサッカライドやリポタイコ酸に対する受容体であるTLR2, TLR4が胆管上皮に発現することが知られています(図1B)。そして、肝細胞から胆汁中に排泄された腸内細菌の菌体成分と胆管上皮に発現するTLRが反応し、胆管上皮から、腫瘍壊死因子 $\alpha$  (TNF $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ )などのサイトカインやケモカインが分泌され、胆管障害に関連し、さらに胆管上皮を障害する獲得免疫に関連したリンパ球や形質細胞などの増殖や遊走を促進させます。また、胆管上皮での細胞接着因子の発現が亢進し、リンパ球を介した胆管破壊に関連します。さらに、胆管上皮に発現するミトコンドリア関連抗原の発現や抗ミトコンドリア抗体の出現にも関連します。

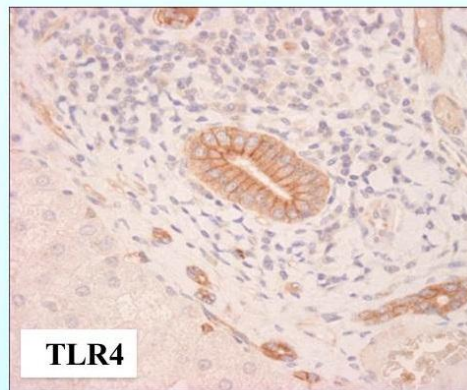
## 原発性胆汁性肝硬変

図1A



原発性胆汁性肝硬変周囲の肉芽腫  
肉芽腫性胆管炎

図1B

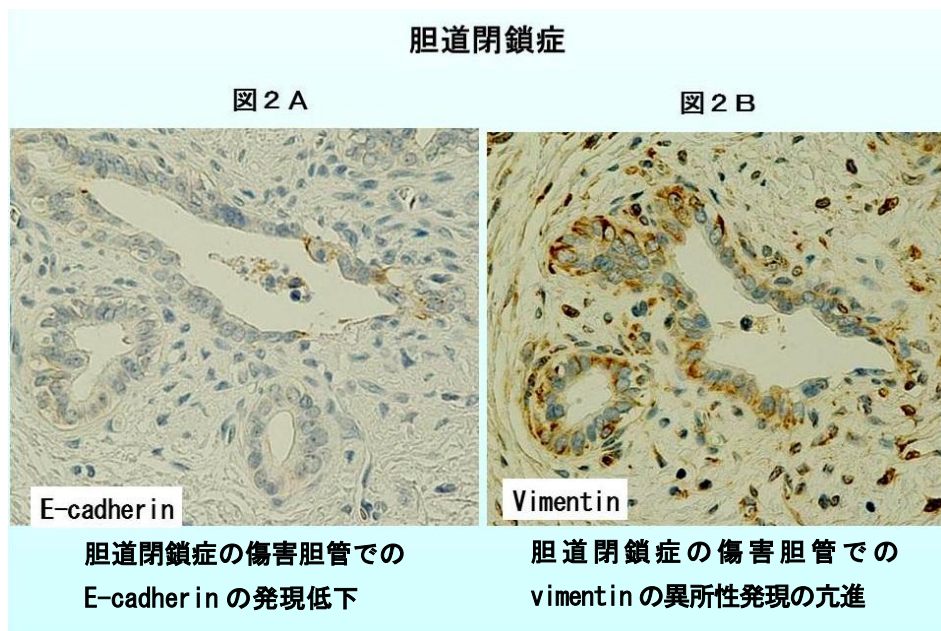


原発性胆汁性肝硬変の傷害胆管での  
TLR4の発現

### ● 胆道閉鎖症 Biliary atresia と2本鎖RNAウイルス感染

新生児にみられる硬化性胆管炎であり、出生前後から肝外胆管を中心として、進行性の胆管の線維化と胆管内腔の閉塞が発生し、胆汁性肝硬変になり、肝移植の適応となります。

胆道閉鎖症の原因としては、2本鎖 RNA ウィルスであるレオウィルスやロタウィルスなどのウィルスが胆管上皮に感染することが引き金となって、進行性の胆管の線維化や閉塞が発生する可能性が注目されています。胆管上皮にはこれらウィルスに対する受容体である TLR3 が発現することが知られています。これらの2本鎖ウィルス類似の合成品である poly(I:C) を胆管上皮に反応させますと、胆管上皮に発現する TLR3 と反応し、胆管上皮が塩基性線維芽細胞増殖因子を産生し、さらにトランスフォーミング成長因子に対する感受性が亢進します。これらの増殖因子が胆管上皮に作用すると、間葉系細胞の機能や形質を示す様になり、この現象は上皮-間葉形質転換 (EMT : Epithelial-Mesenchymal Transition) と呼ばれ、上皮細胞のマーカーの E-cadherin の発現が低下し(図 2A)、間葉系マーカーの vimentin の発現が異所性に亢進します(図 2B)。EMT を示す胆管上皮は、活発に線維沈着を来し、胆管内腔の閉塞の発生にも関連すると考えられています。さらに胆管上皮に対する獲得免疫の異常も発生し、進行性の胆管の線維化と内腔閉塞の原因になると考えられています。



#### ● これから

従来原因の不明であった胆管系の疾患の一部が、自然免疫に関連した異常を示すことが明らかになり、これら疾患の成り立ちが少しずつ明らかにされています。胆管は腸管と同じく、外界に直接、また間接的に深く関連しています。そして、この自然免疫をめぐる異常が、慢性の胆管疾患の発生と進展に深く関連すると考えられています。この自然免疫をめぐる免疫病理を解析し、従来、根本的な治療法がなかった原発性胆汁性肝硬変や胆道閉鎖症の成り立ちを調べるのが可能になると考えられます。そして、胆管を巡る病的免疫環境を調整することにより、新たな角度からこれら疾患の治療法の開発を行いたいと思っています。

第 93 回日本病理学会 宿題報告 (平成 16 年度日本病理学賞)

「肝内胆管の病理-原発性胆汁性肝硬変 (PBC) を中心に-」