

# 胆汁酸の免疫調節作用に関する研究

課題番号：06454254

平成6、7年度科学研究費補助金（一般研究B）研究成果報告書

平成8年2月

研究代表者 牧野 勲  
(旭川医科大学医学部教授)



## 研究組織

研究代表者：牧野勲（旭川医科大学医学部教授）

研究分担者：田中廣壽（旭川医科大学医学部講師）

研究分担者：平野史倫（旭川医科大学医学部助手）

## 研究経費

平成6年度 4、700千円

平成7年度 2、100千円

計 6、800千円

## 研究発表

### (1) 学会誌など

Yuichi Makino, **Hirotoishi Tanaka**, **Isao Makino**.

Paradoxical derepression of the collagenase gene expression by anti-rheumatic gold compound aurothiomalate.

*Mol. Pharmacol.*, 1994;46:1084-1089

Yumi Takiyama, **Hirotoishi Tanaka**, Yoshiyuki Takiyama, **Isao Makino**.

The effects of hydrocortisone and RU486 (Mifepristone) on iodide-uptake in porcine thyroid cells in primary culture.

*Endocrinology* 1994;135:1972-1979.

**Hirotoishi Tanaka H**, **Fuminori Hirano**, Yoshinobu Nomura, Yuichi Makino, Etsushi Fukawa, **Isao Makino**

Relative glucocorticoid potency revisited.

*Rheumatol. Int.* 1994;14:9-12.

Etsushi Fukawa, **Hirotoishi Tanaka H**, **Fuminori Hirano**, Shin-ichi Kawai, Hideto Akama, Yuichi Makino, Takako Tani, **Isao Makino**

Homologous down-regulation of the glucocorticoid receptor down-modulates cellular hormone responsiveness in human histiocytic lymphoma U937 cells.

*Endocrine J.* 1994;41:623-630.

Yuichi Makino, **Hirotoishi Tanaka**, Kimihide Nakamura, Masaki Fujita, Kenji Akiyama, **Isao Makino**

Arthritis in a patient with psoriasis after interferon alfa therapy for chronic hepatitis C

*J. Rheumatol.* 1994;21:1771-1772.

Sekio Nagakawa, Tsuyoshi Yokoi, **Hirotoishi Tanaka**, Yasuro Kawaguchi, Tomonobu Shirasaka, Tetsuya Kamataki.

Occurrence of autoantibody to protein disulfide isomerase in patients with hepatic disorders.

*J. Toxicological Sciences.* 1994;19:163-169.

Hideto Akama, **Hirotoishi Tanaka**, Tadashi Yoshida, Hideto Kameda, Shin-ichi Kawai.

Glucocorticoid-unresponsive fever in a patient with Weber-Christian disease.

*Br. J. Clin. Prac.* 1994;48(3):161-162.

**Hirotoishi Tanaka**, Yuichi Makino, Karin-Dahlman Wright, Jan-Ake Gustafsson, Kensaku Okamoto, **Isao Makino**

Zinc ions antagonize the inhibitory effect of aurothiomalate on glucocorticoid receptor function at physiological concentrations.

*Mol. Pharmacol.*, 48:938-945, 1995.

**Hirotoishi Tanaka**, Yuichi Makino, Masaki Hiramoto, Hiroshi Handa, **Isao Makino**.

Potentialiation of glucocorticoid-mediated gene expression by the novel benzoquinone derivative (2E)-3-[5-(2,3-dimethoxy-O-methyl-1,4-benzoquinoyl)]-2-nonyl-2-propenoic acid (E3330).

*Eur. J. Pharmacol.* (Molecular Biology Section), 291:121-127, 1995.

**Fuminori Hirano, Hirotoshi Tanaka**, Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Mamoru Inaba, Takanori Miura, **Isao Makino**.

Regulation of the major histocompatibility complex class I mRNA expression by bile acids in cultured human hepatoma cells.

*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 208:935-942, 1995

**Fuminori Hirano, Hirotoshi Tanaka**, Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Mamoru Inaba, Yoshinobu Nomura, Etsushi Fukawa, Takanori Miura, Takako Tani, **Isao Makino**.

Natural course of diabetic peripheral neuropathy in spontaneous-onset diabetic Chinese hamsters.

*Diabetes Res. Clin. Prac.*, 28:151-159, 1995.

Etsushi Fukawa, **Hirotoshi Tanaka, Isao Makino**

Identification and characterization of the guanine nucleotide-sensitive melatonin binding sites in the chicken brain.

*Neuropharmacol.*, 34:767-776, 1995.

Masaru Aoshima, **Hirotoshi Tanaka**, Masayuki Takahashi, Kimihide Nakamura, **Isao Makino**.

Meigs' syndrome due to Brenner tumor mimicking lupus peritonitis in a patient with systemic lupus erythematosus.

*Am. J. Gastroenterol.*, 90:657-658, 1995.

Hideto Akama, **Hirotoshi Tanaka**, Shinichi Kawai

Possible mechanisms of glucocorticoid-unresponsive pyrexia: Defect in lipocortin 1.

*Pol. J. Med. Pharm.*, 27:75-78, 1995.

**Hirotoshi Tanaka**, Yuichi Makino, Takanori Miura, **Fuminori Hirano**, Kensaku Okamoto, Keiji Komura, Yoichi Sato, **Isao Makino**

Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by ursodeoxycholic acid.

Repression of IFN-g-induced MHC class II gene expression via a glucocorticoid receptor-dependent pathway.

*J. Immunol.* in press.

**Fuminori Hirano, Hirotoshi Tanaka**, Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Masaki Hiramoto, Hiroshi Handa, **Isao Makino**

Induction of the transcription AP-1 in cultured human colon adenocarcinoma cells following exposure to bile acids.

*Carcinogenesis*, in press.

**Fuminori Hirano, Hirotoshi Tanaka**, Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, **Isao Makino**

Effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on major histocompatibility complex class I gene expression.

*J. Gastroenterol.*, in press.

業績 (邦文)

牧野勲、中村公英、加藤隆文  
胆汁酸  
肝胆膵 29(4):613-620, 1994

牧野勲、秋山健児  
胆石症の診断  
三和医報、36:49-52, 1994

牧野勲  
コレステロール胆石症における胆汁脂質の動態変化  
日本医事新報、3675:135-136, 1994

牧野勲  
胆石溶解療法  
室医会報、6:27-30, 1994

牧野勲、山寺一司  
内科この一年：胆、膵疾患  
内科、76(6):1023-1029, 1995

牧野勲、中村公英  
胆石症  
医学と薬学、34(2):7247-7253, 1995

岡本健作、田中廣壽、小村景司、牧野雄一、平野史倫、牧野勲  
抗酸化薬 EPC-K1 (L-ascorbic acid 2-[3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-yl hydrogen phosphate] potassium salt) のグルココルチコイド応答性遺伝子発現に対する影響  
医学と薬学 34:1001-1006, 1995

田中廣壽  
RA治療の実際 ステロイド薬  
- 最近の分子生物学的知見と今後のステロイド療法の方向性 -  
診断と治療 83:1205-1209, 1995

田中廣壽  
点突然変異  
KEY WORD 1995-'96 消化器系, pp 150-151, 1995.

田中廣壽、牧野勲  
ステロイド投与中の患者では離脱症候群を常に念頭に置く  
Medical Practice 12:422, 1995

市川陽一、松田隆秀、山田秀裕、田中廣壽  
特集 ループス腎炎 - 最新の知識  
慢性期の治療  
腎と透析、38:111-116, 1995.

田中廣壽  
『今月の治療』' 9 5 臨時増刊号  
特集- 「内科疾患の救急常備薬」  
5.ワンポイントアドバイス  
救急医療とステロイド (印刷中)

市川陽一、田中廣壽、大島久二、川合真一  
グルココルチコイド受容体検査  
日本臨床, 53:675-678, 1995

田中廣壽、平野史倫、三浦貴徳、府川悦士、牧野雄一、岡本健作、牧野勲  
原発性胆汁性肝硬変の新しい展開 - UDCA療法の基礎  
肝胆膵 31: 969-975, 1995.

田中廣壽、牧野勲  
特集 膠原病とその周辺疾患の消化管病変と治療  
SLEにおける消化管病変  
リウマチ科 13:57-62, 1995

田中廣壽、牧野雄一、岡本健作、牧野勲  
ステロイド大量療法の理論的裏付けに関して  
- グルココルチコイド受容体(GR)のレドックス制御による翻訳後修飾  
ホルモンと臨床 43: 523-526, 1995

## (2) 口頭発表

### 牧野 勲

牧野勲  
胆嚢結石の治療、私の選択  
第30回日本胆道学会総会  
1994年4月24日

牧野勲  
糖尿病と心臓・血管病  
平成6年度旭川医科大学公開講座  
1994年10月26日

牧野勲  
高脂血症の診断と治療

道北薬剤師会  
1994年10月29日

牧野勲  
内科セミナー：内科各分野における最近の動向（IV）、消化器  
第92回日本内科学会総会  
1995年4月4日

牧野勲  
PBCとUDCA療法  
平成7年度日本内科学会生涯教育講演会（札幌市）  
1995年7月2日

牧野勲  
PBCとUDCA療法  
平成7年度日本内科学会生涯教育講演会（横浜市）  
1995年10月29日

## 田中廣壽

胆汁酸によるグルコシルコイドレセプターの転写調節活性の修飾  
○田中廣壽、三浦貴徳、牧野雄一、岡本健作、平野史倫、府川悦士、野村嘉伸、稲場守、谷隆子、牧野勲  
第2回消化管分子生物学研究会  
1995年5月12日

○Hirotoishi Tanaka, Fuminori Hirano, Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Isao Makino  
Bile acids and colon carcinogenesis - activation of the transcription factor AP-1 by bile acids in colon carcinoma cell lines.  
The Second Japanese Molecular Gastroenterology Seminar & Japanese/AGA Society of Gastroenterology Symposium on Molecular Gastroenterology  
1995年9月5日

○田中廣壽、牧野雄一、岡本健作、稲場守、平野史倫、牧野勲  
ラット肝癌細胞中に存在するステロイド作用抑制性DNA結合蛋白  
第31回日本肝臓学会  
1995年7月21、22日

○田中廣壽、牧野雄一、岡本健作、平野史倫、三浦貴徳、府川悦士、野村嘉伸、稲場守、牧野勲  
ステロイド受容体のレドックス制御による翻訳後修飾に関する研究  
第39回日本リウマチ学会  
1995年5月10、11、12日

○田中廣壽  
グルコシルコイドによる転写制御  
第16回日本炎症学会  
1995年7月20、21日

○田中廣壽、牧野雄一、岡本健作、小村景司、三浦貴徳、府川悦士、野村嘉伸、稲場守、牧野勲  
ウルソデオキシコール酸の免疫調節作用に関する研究  
第25回日本免疫学会  
1995年11月28、29、30日

○田中廣壽、牧野雄一、岡本健作、広田喜一、淀井淳司、牧野勲  
ADF / Thioredoxinによるグルココルチコイドレセプター機能の制御  
第18回日本分子生物学会  
1995年12月6、7、8、9日

○田中廣壽  
副腎皮質ステロイド療法の現状と今後の可能性について  
第11回北海道成長因子談話会  
1995年11月18日

## 平野史倫

○平野史倫、田中廣壽、三浦貴徳、牧野雄一、岡本健作、府川悦士、野村嘉伸、稲場守、谷隆子、牧野勲  
胆汁酸による*c-fos*、*c-jun*遺伝子及び転写因子AP-1発現誘導作用の解明  
第2回消化管分子生物学研究会  
1995年5月9-12日

○平野史倫、田中廣壽、三浦貴徳、牧野雄一、岡本健作、府川悦士、野村嘉伸、稲場守、谷隆子、牧野勲  
ワークショップ(8) 「胆汁酸研究の進歩、臨床への応用(消化器病)」大腸癌細胞における胆汁酸の核内転写因子発現誘導作用の特異性について  
第2回日本消化器病学会  
1995年5月12日

○平野史倫、田中廣壽、牧野雄一、岡本健作、稲場守、牧野勲  
胆汁酸によるMHC class I遺伝子発現調節機構の解明  
第31回日本肝臓学会  
1995年7月21、22日

## (3) 出版物

牧野勲、中村公英  
胆石症の診断と治療  
Annual Review消化器、中外医学社、pp196-200, 1994

牧野勲  
胆嚢炎、胆管炎  
今日の診断指針、医学書院、pp387-388, 1994

牧野勲、秋山健児

胆汁酸

内科総論 4、臨床検査。最新内科学大系 4、中山書店、pp113-114, 1994

牧野勲、秋山健児

ビリルビンとその代謝物

内科総論 4、臨床検査。最新内科学大系 4、中山書店、pp115, 1994

牧野勲

胆道感染症

内科学、朝倉書店、pp1093-1095, 1995

牧野勲

胆道運動異常症

内科学、朝倉書店、pp1091095-1096, 1995

秋山健児、牧野勲

胆嚢、胆道の構造。堪能、胆道の機能

内科学書、中山書店、pp1653-1656, 1995

牧野勲

胆石根治療法の現況と治療報の選択

胆道疾患研究の進歩、自然科学社、pp133-137, 1995

牧野勲、中村公英

血清胆汁酸とその分画

臨床検査ガイド 95、文光堂、pp276-278, 1995

牧野勲

原発性胆汁性肝硬変

今日の診断指針 1995、医学書院、pp386-389, 1995

## 緒言

胆汁酸製剤であるウルソデオキシコール酸(UDCA)が原発性胆汁性肝硬変(PBC)の有効な治療薬であることは多くのコントロールスタディによってほぼ実証されたといえる。最近ではPBC以外にも多くの慢性肝疾患にUDCAが有効である可能性が示されている。かかる薬効は従来の胆汁酸の生理活性からは理解不可能であるとともに、これら難治性肝疾患の予後を改善させる可能性があるため、多くの研究者がその薬理作用機構解明に取り組んでいる。われわれの研究室においてもUDCAの免疫系機能分子の発現と機能に与える影響という観点から研究が進展している。すでに報告されたUDCAの免疫系に与える作用は、

- i) リンパ球・単球における免疫グロブリン、サイトカイン(IL-1、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFNなど)の異常産生を抑制する、
  - ii) 胆管上皮細胞、肝細胞におけるMHC class I抗原の異常産生を低下させる、
- にまとめることが可能と思われる<sup>1</sup>。しかし、PBC患者血清中のサイトカイン濃度と与えるUDCAの影響はいまだに明かでなく、また、病変肝に浸潤しているリンパ球におけるこれらのサイトカイン遺伝子の発現に関する研究もない。さらに、MHC class I抗原発現とPBCの病態との関連も明確ではない。実際、UDCAの標的臓器すら明確となっていないのが現状である。

### 1. MHC遺伝子発現に与えるUDCAの作用

UDCAの免疫調節作用の存在はPBC患者肝組織の免疫組織学的分析の結果に端を発している。1990年、PouponのグループからPBC患者の肝細胞においてMHC class I抗原の発現が増加し、UDCA療法後減弱することが報告された<sup>2</sup>。MHC class I分子はほぼすべての体細胞に表出されており、主にCD8陽性細胞障害性T細胞に抗原を提示する際に重要な機能分子である。われわれはヒト培養肝癌細胞を用いて内因性胆汁酸であるケノデオキシコール酸CDCAがMHC class I分子の発現を誘導することをFACS解析を用いて明かにした<sup>3</sup>。さらに、かかるMHC class Iの発現誘導がmRNAレベルで起こることを見出した<sup>3</sup>。この事実は昨年Pouponのグループによって追試され、さらにラットの胆汁うっ滞モデルにおいても実証された<sup>4</sup>。われわれはさらにCDCAによるMHC class I mRNA発現誘導作用は細胞のプロテインキナーゼC(PKC)活性化を介していることを強く示唆する成績をえている<sup>5</sup>。これらの研究成果は胆汁酸と肝胆道免疫系の密接な関連を示唆する。つぎに、われわれはこの実験系でUDCAの作用を検討した。まず、HepG2細胞をUDCA存在下で培養するとCDCAと比較して弱いながらもMHC class I mRNAが誘導されることを見出した<sup>6</sup>。かかるUDCAの作用はその濃度と時間に依存していた<sup>6</sup>。すでにわれわれは、胆汁酸によるMHC class I遺伝子発現誘導作用は各々の胆汁酸のhydrophobicity indexと密接に関連することも報告している<sup>5</sup>。予想どおりUDCAとCDCAが相加的にMHC class I遺伝子発現を誘導した<sup>6</sup>。ここで、UDCA投与時胆汁中の胆汁酸組成が変化することが知られている<sup>7</sup>。すなわち、UDCA投与後はCDCAに比してUDCAが優位となる。そこで、われわれは総胆汁酸濃度を一定としCDCAとUDCAの比を変化させてMHC class I mRNAの発現を検討した。その結果、UDCAが存在することによってCDCAの作用が減弱することが明かとなった<sup>6</sup>。すなわち、胆汁酸それ自体にMHC class I mRNA誘導作用が存在するもののUDCAはCDCAなどのより強力な内因性胆汁酸と置き換わることによりMHC class Iの発現量を相対的に減少させ免疫系をtone downする可能性が示唆された<sup>6</sup>。TerasakiらはUDCA療法後肝細胞のMHC class I発現が減少するとともに障害組織における細胞障害性T細胞の浸潤も減少することを報告しており<sup>8</sup>、われわれの実験事実を支持する所見ともいえる。

一方、PBC患者において胆管上皮細胞上にMHC class II分子が高発現していることも報告された<sup>2, 8</sup>。MHC class II分子は抗原提示細胞（マクロファージ、樹枝状細胞など）、B細胞上に発現しており通常その他の体細胞には発現していない。CD4陽性T細胞に対する抗原提示は一般的にMHC class II分子によって行なわれる。したがって、PBCにおける免疫異常を考察する上で胆汁酸によるMHC class IIの発現機序を解明することはきわめて意義深い可能性がある。最近われわれはHepG2細胞においてUDCA、CDCAがともにMHC class IIの発現をmRNAレベルで誘導することを示唆する成績をえた<sup>9</sup>。しかし、興味深いことに、 $\gamma$ -インターフェロン（ $\gamma$ -IFN）で刺激した場合、UDCAはむしろ $\gamma$ -IFNによるMHC class II mRNA発現誘導作用に拮抗した<sup>9</sup>。MHC class II遺伝子のプロモーター活性に与える影響の解析からかかるUDCAの作用は後述するグルココルチコイド受容体（GR）を媒介したものであると推察された<sup>9</sup>。この実験事実の肝胆道系病態生理における意義づけは今後の課題として残されている。

## 2. UDCAとグルココルチコイド

前述のごとく試験管内実験においてUDCAはT細胞・抗原提示細胞などの免疫担当細胞機能に様々な影響を与えることが報告されている。かかる作用の少なくとも一部は抗炎症薬・免疫抑制薬として汎用されるグルココルチコイドの作用ときわめて類似している。そこで、われわれはUDCAにかかるグルココルチコイド様作用が存在するかどうかを検討した。

グルココルチコイドは細胞質内に受動的拡散で入った後その特異的受容体であるグルココルチコイド受容体（GR）と結合する。このグルココルチコイド-GR複合体はheat shock protein (hsp)90を解離し活性型となって核に移行する。核内で標的遺伝子上のグルココルチコイド応答性DNA配列（glucocorticoid response element, GRE）と結合後ホルモン応答性遺伝子の転写を正あるいは負に調節し、その遺伝子産物がホルモン作用を現わすと考えられている。すなわち、ステロイドホルモン受容体スーパーファミリーに属するGRはリガンド依存性の遺伝子転写調節因子である<sup>10</sup>。UDCAをはじめとした胆汁酸とかかるGRを介した細胞内あるいは核内情報伝達系との相互作用を検討するため、GRを高レベルに発現しているCHO<sub>p</sub>MTGR細胞を用いた実験を以下に紹介する。われわれは、まず、グルココルチコイド応答性CATレポーター遺伝子を用いた遺伝子発現実験によりUDCAがグルココルチコイドホルモン応答性遺伝子の転写をGR依存性に誘導する事実を見出した<sup>11</sup>。しかし、リガンド結合実験からはUDCAとGRとの結合の親和性はリガンドであるデキサメタゾンに比してきわめて低く、UDCAがいわゆるリガンドとして作用しているのではないことが示された<sup>9</sup>。そこで次に、GRの核移行に与える影響を免疫蛍光抗体法を用いて検討した。GR特異的免疫蛍光はリガンド非存在下ではほとんど細胞質にのみ認められた。一方、デキサメタゾンを培養液中に加えた場合、GRの特異的蛍光はほぼ核に偏在した。UDCAも、デキサメタゾン同様、GRを強力に核に移行させることが判明した<sup>9</sup>。すなわち、UDCAはGRのリガンドではないにもかかわらずGRを少なくとも核移行型あるいはDNA結合型に変換させることが示唆される<sup>9</sup>。UDCA存在下で培養後の細胞から核抽出液を採取しゲルシフト法によってGREとの結合を解析した結果、UDCAによって核に移行したGRはDNA結合型であることが判明した<sup>9</sup>。すなわち、UDCAはリガンド非依存性にGRをDNA結合型に活性化しグルココルチコイド応答性遺伝子の転写を弱いながらも正に調節することが示された。GRのdeletion mutantを用いた遺伝子導入実験の結果、かかるUDCAの作用がGRのリガンド結合領域を介していることを示す成績をすでにえている。

最近、グルココルチコイドの抗炎症作用・免疫抑制作用に関し、転写レベルにおける蛋白-蛋白相互作用による遺伝子の負の調節系が注目されている。コラゲナーゼ遺伝子の発現はグルココルチコイドによって負の調節を受けるが、そのメカニズムとしてGRが転写因子AP-1活性を阻害する機構が報告された。さらに、接着分子であるE-selectin、ICAM-1、VCAM-1などの遺伝子の発現に関わる転写因子NF- $\kappa$ Bの活性もGRによって抑制性の調節を受けることがつい最近明らかになった。われわれもMHC class II遺伝子のプロモーターの解析から、UDCAがGR依存性にIFN- $\gamma$ の作用を抑制することを見い出しており、現在転写レベルの検討を進めているところである。

## 引用文献

1. 牧野勲（編）：消化器病セミナー56. 胆汁酸と消化器病. 最近の進歩.
2. Calmus Y, Gane P, Rouger P, et al. Hepatology 1990;11:12-15.
3. Hirano F, Tanaka H, Makino I. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993;195:1408-1414.
4. Hillaire S, Boucher E, Calmus Y, et al.. Gastroenterol 1994;107:781-788.
5. Hirano F, Tanaka H, Makino Y, et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995;208:935-942
6. Hirano F, Tanaka H, Makino Y, et al. J. Gastroenterol. 1995;31 (in press)
7. Jazrawi RP, de Caestecker JS, Goggin PM, et al. Gastroenterol. 1995;106:134-142.
8. Terasaki S, Nakamura Y, Ogino H, et al. Am. J. Gastroenterol. 1991;86:1194-1199.
9. Tanaka H, Makino Y, Miura T, et al. J. Immunol. (in press)
10. 田中廣壽 Modern Physician 1994;14:1523-1525.
11. Tanaka H, Makino I. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992;188:942-948.

そこで、本研究はこれらの点を踏まえ、以下の点に焦点をしばって計画した。

## 研究目的・計画

### 1) MHC class I 発現への胆汁酸の影響の解明

ヒト株化培養肝細胞を用い、MHC class I発現に与える胆汁酸の影響をフローサイトメトリー、免疫沈降法、ノーザンブロット法によって解析する。さらに、MHC class I遺伝子プロモーターの分析を通じて胆汁酸に応答性のシスDNA配列・トランス因子を同定する。

### 2) 胆汁酸とグルココルチコイド受容体の相互作用の解明。

リガンド結合実験、DNA結合実験、転写調節作用からグルココルチコイド受容体機能に与える胆汁酸の作用を解明する。さらに、グルココルチコイド受容体の細胞内挙動を免疫蛍光抗体法を用いて解析する。

### 3) 胆汁酸のTリンパ球情報伝達系への影響。

ヒト末梢血Tリンパ球を用いて、抗原類似刺激（PHA、抗CD3抗体）によるTリンパ球活性化機構に与える胆汁酸の作用を解明する。特に、細胞内情報伝達機構への影響、IL-2などのサイトカインの合成・分泌に及ぼす影響を究明する。また、T細胞のIL-2発現に関与する転写因子NF-ATに与える胆汁酸の作用を追及する。

## 研究成果

### 1) MHC class I 発現への胆汁酸の影響の解明

胆汁酸がその脂溶性指数と関連をもってmRNAレベルでMHC class I発現を正に調節すること、胆汁酸の作用はMHC class I遺伝子プロモーターへの直接作用であることを明かにした。

### 2) 胆汁酸とグルココルチコイド受容体の相互作用の解明。

胆汁酸がグルココルチコイド受容体のリガンド非依存性核移行によってホルモン作用を修飾する事実を新たに見い出した。

### 3) 胆汁酸のTリンパ球情報伝達系への影響。

Tリンパ球活性化機構を胆汁酸が抑制することを示唆する成績を得た。特に、細胞内情報伝達機構への影響、IL-2などのサイトカインの合成・分泌に及ぼす影響を現在検討中である。

なお、以上の成績の詳細は巻末の論文別冊に掲載されている。

## 今後の展開

胆汁酸がその物理化学的特性（hydrophobicityなど）によってさまざまな情報伝達系に影響を与えることはすでにコンセンサスが得られているように思われる。しかし、その病態生理学的意義づけはいまだに議論が多く今後の研究に待たねばならない。胆汁酸によって発現制御を受ける遺伝子が明かとなり、胆汁酸応答性DNA配列とそれらに結合する転写因子の同定から胆汁酸の作用点が分子レベルで解明され新たな治療法が開発される可能性もあるといえる。胆汁酸研究はUDCA療法の登場によって従来の予想をはるかに超えた展開を見せ、今や新しい学門領域を創造しつつあるといえる。今後、専門分野を異にする研究者とも積極的に交流し臨床医学へのフィードバックを企図した研究を遂行していくつもりである。