

# 29R-am04

胆管上皮細胞における Ezrin の生理学的役割の解析

○秋山 香織<sup>1</sup>, 波多野 亮<sup>1</sup>, 田村 淳<sup>2</sup>, 月田 早智子<sup>2</sup>, 浅野 真司<sup>1</sup>(<sup>1</sup>立命館大薬,<sup>2</sup>阪大院医)

【目的】 Ezrin は主に上皮細胞に発現し、膜タンパク質とアクチンを架橋するタンパク質である。これまで肝臓においては発現量が低く、肝臓での Ezrin の役割は注目されていなかった。しかし、我々は新たに Ezrin ノックダウンマウス (*Vil2<sup>kd/kd</sup>*) が肝機能障害をきたすことを発見し、Ezrin が肝機能調節に重要な役割を担う可能性を見出した。Ezrin は肝臓では胆管細胞に特異的に発現しており、胆汁の流動化やアルカリ化を担う Cl<sup>-</sup>チャネル(CFTR)や足場タンパク質 NHERF1 と相互作用することが想定される。そこで我々は *Vil2<sup>kd/kd</sup>* マウスの肝障害は胆管細胞の CFTR の機能異常に起因することを想定し、Ezrin の胆管細胞における役割を *in vivo*, *in vitro* で検討した。【方法】 *Vil2<sup>kd/kd</sup>* マウスの肝障害について血液生化学的解析及び組織学的解析を行った。更にマウス由来不死化胆管細胞(NMC 細胞)を用いて、Ezrin の発現抑制や機能阻害が CFTR の発現量や局在に及ぼす影響をウェスタンブロット及び免疫蛍光染色法により解析した。【結果及び考察】 *Vil2<sup>kd/kd</sup>* マウスは、肝障害の指標である血清中の GOT 値が高く、肝臓内胆汁うっ滞を示した。また組織染色により *Vil2<sup>kd/kd</sup>* マウスの肝臓における胆管周囲の線維化や胆管細胞の増殖を確認した。肝臓内胆汁うっ滞・線維化・胆管増殖は、Cystic fibrosis や原発性硬化性胆管炎患者において特徴的な症状である。NMC 細胞を用いた実験では、CFTR のアピカル膜での発現および cAMP 刺激によるアピカル膜への移行が、Ezrin の機能阻害や発現抑制により減少した。以上の結果、胆管細胞において Ezrin は CFTR のアピカル膜における局在の制御に重要な役割を果たすことが示唆された。Ezrin の欠損に伴う肝機能障害は、胆管細胞の CFTR の機能低下が原因となり、胆汁の粘度や pH が変化することに伴う、胆管機能障害に起因したものであると考えられる。