

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1174 号	氏 名	秋田 眞吾
論文審査担当者	主 査 駒津 光久 副 査 天野 純 、 菅野 祐幸		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>膵星細胞 (pancreatic stellate cell、以下 PSC) は、生理的状況下では periacinar/periductular space に存在し、休止状態では細胞質にビタミン A を含む脂質小滴が認められ、desmin や glial fibrillary acid protein (GFAP) のような中間フィラメントタンパクを有している。一旦、膵の障害がおこると PSC は活性化され、細胞質のビタミン A の消失とともに筋線維芽様細胞に形質転換して alpha smooth muscle actin (α SMA) や cytoskeletal protein を発現する。活性化された PSC は線維化を促進する extracellular matrix protein だけでなく、PSC を活性化することが知られている platelet-derived growth factor (PDGF) などのサイトカインや、transforming growth factor β 1 (TGF β 1) などの成長因子も産生することが知られている。このように PSC は膵線維化において重要な役割を担っている。</p> <p>近年、マウスの慢性膵炎モデルにおいて PSC の一部は骨髄細胞 (BMC) 由来であることが確認されたが (Marrache, 2008 Gut)、BMC が膵線維化において果たす役割の詳細については明らかではない。</p> <p>本研究では CDE (Choline-deficient ethonine-supplement) によるラット膵炎モデルにおいて、BMC 由来の活性化 PSC 数の経時的変化と、同細胞が PDGF や TGF β 1 産生能を有するか否かについて検討した。</p> <p>方法: 雌の GFP (green fluororecencnt protein) transgenic rat の BMC を、10Gy の全身照射を行った雄に移植。6 週間後より CDE の摂取を開始。1, 3, 8 週後に犠牲死させ、①膵組織を GFP と desmin or α SMA を用いて二重染色を行い、BMC 由来の活性化 PSC 数をカウント、②三重染色 (GFP+α SMA+PDGF or GFP+α SMA+TGF β 1) にて、BMC 由来の活性化 PSC の PDGF or TGF β 1 産生能を検討 (CDE 開始後 1 週目のラットを使用)。BMC 移植施行、CDE 摂取未施行ラットをコントロール (CR) とした。</p> <p>その結果、根秋田 眞吾は今回の実験で次の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">(1) BMC 由来の活性化 PSC 数は、CR と比較し CDE 摂取後 1 週で有意に上昇し (全 PSC の $23.3 \pm 0.9\%$)、ピークとなりその後は CR と同程度まで低下した。(2) BMC 由来の活性化 PSC の中に、PDGF or TGF β 1 にて染色される細胞を認めた。 <p>以上の結果から、CDE によるラット膵炎モデルにおいて、BMC 由来の PSC は CDE 投与開始後 1 週間という比較的早い段階から活性化され、PDGF や TGF β 1 の産生を介して膵の線維化に関与している可能性があるという結果を得た。本論文は、CDE (Choline-deficient ethonine-supplement) によるラット膵炎モデルにおいて、BMC 由来の活性化 PSC 数の経時的変化と、同細胞が PDGF や TGF β 1 産生能を有することをはじめて、明らかにしたものであり主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			