

学位授与番号	甲第 1741 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日
氏 名	姜 培紅
学位論文題目	Tumor Protein p53-Induced Nuclear Protein 1 (TP53INP1) in Spontaneous Chronic Pancreatitis in the WBN/Kob Rat: Drug Effects on Its Expression in the Pancreas (自然発症慢性膵炎 WBN/Kob ラットにおける Tumor Protein p53-Induced Nuclear Protein 1 (TP53INP1) の発現：動態と抗膵炎薬の効果)
論文審査委員	主 査 教 授 大井 章史 副 査 教 授 金子 周一 中沼 安二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Tumor protein p53-induced nuclear protein 1 (TP53INP1)は急性膵炎時に膵臓にのみ強く誘導され、細胞のアポトーシスを促進する核蛋白であるが、慢性膵炎における TP53INP1 の意義については不明である。本研究では、自然発症慢性膵炎モデル WBN/Kob ラットを用い、慢性膵炎における TP53INP1 の発現動態を、膵房細胞のアポトーシスとの関連及び膵炎治療薬の効果という 2 点から検討した。

4 週齢の雄性 WBN/Kob ラットを特殊繁殖飼料 MB-3 で 24 週間飼育し、4 週毎に TP53INP1 mRNA 及び p53 mRNA の発現を RT-PCR 法にて、また、アポトーシスを、TUNEL 法にて検討した。さらに、4 週齢より膵炎治療薬、メシル酸カモスタットあるいは柴胡桂枝湯を投与、その効果と TP53INP1 の発現を半定量的 RT-PCR 法にて検討した。得られた結果は以下のごとく要約される。

- 1). TP53INP mRNA は 8 週齢より発現し、膵炎発症期である 12 週齢でピークに達し、16 週齢で一旦低下し、膵炎進展期の 20 週齢で再上昇し、第 2 のピークを形成して、以後漸減した。
- 2). 膵腺房細胞のアポトーシス指数と TP53INP mRNA の発現とは有意な相関性を示した。また両者は経時的にもほぼ平行した変動を示した。
- 3). p 53 mRNA は 8 週から発現し、12 週でピークに達した後、漸減し、再上昇は認められなかった。
- 4). メシル酸カモスタットあるいは柴胡桂枝湯投与群では、病理組織学的に膵炎の程度は軽度で、TP53INP1 mRNA の発現およびアポトーシスの発生を抑制した。

以上より、自然発症慢性膵炎モデル WBN/Kob ラットでは TP53INP1 mRNA が強く誘導され、その発現強度は膵腺房細胞のアポトーシスと相関して変動した。TP53INP1 の第 1 のピークは膵炎の極期に一致し、その際のアポトーシスは有害膵酵素などの放出を阻止し、膵炎重症化の抑制に、第 2 おピークは線維化の進展期におけるリモデリングに関わるものと推察される。さらに膵炎治療薬により膵炎の発生・進展が抑制され、同時に TP53INP1 の発現も著明に阻止されることを明らかにした。

本研究は慢性膵炎における TP53INP1 の意義を明らかにしたものであり、慢性膵炎の病態解明と治療に貢献するものと考えられ、学位論文に値すると評価された。