

学位授与番号	甲第 1612 号
学位授与年月日	平成 15 年 12 月 31 日
氏 名	毛 利 久 継
学位論文題目	慢性膵炎におけるケモカインの発現とその意義

論文審査委員	主 査	教 授	澤 武 紀 雄
	副 査	教 授	向 田 直 史
		教 授	馬 渕 宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

ケモカインは各種炎症性遊走細胞の走化活性、血管内皮との接着など様々な生物学的作用を有し、多くの炎症性疾患の病態に関与することが知られているが、慢性膵炎においては未だ殆ど検索されていない。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 CINC をはじめとするケモカインの発現とその病態生理学的意義を検討しようとした。さらに、あらたな膵炎治療薬として期待されている抗炎症薬 IS-741 投与の同モデルに対する効果と、ケモカイン発現に及ぼす影響を検索した。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 週毎に膵組織の病理組織所見や CINC, MCP-1, MIP-2 mRNA 発現の変化を検討した。さらに、4 週齢より IS-741 を飼料中に 0.012% の濃度で与え、その効果を病理組織学的に評価し、CINC などのケモカインの発現を半定量的 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) WBN/Kob ラットでは、8 週齢で病理組織学的に膵炎は認められなかったが、12 週齢において慢性膵炎の発症が組織学的に確認され、炎症のピークは 12 週齢、線維化のピークは 16 週齢であった。
- 2) CINC, MIP-2 の各 mRNA は 4 週齢、MCP-1 の mRNA は 8 週齢より弱いながらも発現し、いずれも膵炎発症期の 12 週齢で強く誘導され、その後低下した。
- 3) IS-741 投与群では、非投与群に比し慢性膵炎の各病理所見は有意に改善し、また CINC などのケモカイン発現はいずれも明らかに抑制された。

以上より、ケモカインは自然発症慢性膵炎モデル WBN/Kob ラットにおける膵炎の発症・進展に関与していることが推察された。また抗炎症薬 IS-741 の本モデルの慢性膵炎に対する有効性が実証され、またケモカイン発現の変化より、それらの発現制御が慢性膵炎の治療に繋がる可能性が示唆された。

本研究は慢性膵炎の発症・進展におけるケモカインの発現動態を CINC を中心として実験的に立証し、さらに IS-741 の慢性膵炎に対する治療効果とケモカイン動態との関連を明らかにしたものであり、慢性膵炎の病態解明と治療の進展の一端に寄与するものと評価された。