

氏 名	おおはし しんや 大 橋 真 也
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2983 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Protective roles of redox-active protein thioredoxin-1 for severe acute pancreatitis (重症急性膵炎に対するレドックス活性蛋白チオレドキシンの防御的作用)
論文調査委員	(主 査) 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 平 出 敦 教 授 稲 垣 暢 也

論 文 内 容 の 要 旨

急性膵炎の重症化の過程においては、膵および膵周囲組織に浸潤した白血球から放出される活性酸素が深く関与することが報告されている。活性酸素は、細胞膜リン脂質の過酸化、細胞内の DNA 損傷などにより細胞毒性を引き起こすが、それに加えて、TNF- α 、IL-1 β をはじめとする炎症性メディエーターの遺伝子発現を制御する NF- κ B の活性化にも関与するため、膵局所の炎症が多臓器傷害へと進展する、いわゆる全身性炎症反応症候群の病態にも深く関与する。チオレドキシニン-1 (TRX-1) は、ウイルス感染、放射線、活性酸素など生体に対する種々の酸化ストレスにより細胞質内で発現が誘導される内因性の抗酸化物質で、分子量 12kDa、アミノ酸105個からなるタンパク質である。TRX-1 は、-Cys-Gly-Pro-Cys- というアミノ酸配列よりなる活性部位をもち、細胞内の酸化還元状態の調節 (レドックス制御) や、NF- κ B などの転写因子の活性化制御を行うことにより細胞内のホメオスタシスを保ち、生体防御にとって重要な役割を果たす。今回、 β -actin をプロモーターとして、TRX-1 を全身に高発現させた TRX-1 トランスジェニック (TG) マウス、およびリコンビナントヒト TRX-1 (rhTRX-1) を用いて、重症急性膵炎における TRX-1 の防御作用とその機序について検討した。

野生型 (WT) および TG マウスに、膵外分泌刺激作用のあるコレシストキニンのアナログであるセルレインを過剰投与し、びまん性の浮腫性膵炎を惹起した後に、細菌毒素である Lipopolysaccharide (LPS) を腹腔内投与して、エンドトキシニン血症合併重症急性膵炎モデルを作製し、TRX-1 が膵炎重症度に及ぼす影響を比較検討した。さらに、WT マウスに実験的重症急性膵炎を誘導した後に rhTRX-1 を腹腔内投与し、rhTRX-1 による治療効果についても検討した。この膵炎モデルでは、LPS による2次刺激により、活性化した好中球が膵、肺などの臓器へ集積し、好中球から放出される活性酸素が組織破壊を来し臓器傷害発症に関与していると考えられ、感染により膵炎が重症化するモデルと考えられる。TG マウスでは WT マウスに比較して膵炎誘導後の生存率、アミラーゼ・リパーゼ値、ならびに膵、肺、および肝の病理組織像は有意に改善した。TG マウスでは膵および肺のミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性において、好中球浸潤が有意に抑制されており、また脂質過酸化の指標としての Malondialdehyde (MDA) 濃度測定では膵組織中の酸化ストレスが有意に軽減していた。また TG マウスでは、膵組織における TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、KC、iNOS などの炎症性メディエーターの発現抑制がみられ、同時に I κ B- α の分解抑制が認められたことより、炎症性メディエーター発現抑制の一部は NF- κ B の活性化抑制を介する機序が考えられた。また、rhTRX-1 の治療的投与でも、WT マウスに誘導した重症急性膵炎に対して、生存率、病理組織像、血清アミラーゼ・リパーゼ値の有意な改善が認められた。マウスから分離した膵腺房細胞を用いた *in vitro* の実験では、TRX-1 は膵腺房細胞からのアミラーゼ分泌には影響を及ぼさず、TRX-1 による膵炎抑制効果は膵外分泌機能抑制によるものではないと考えられた。

以上の結果より TRX-1 は強力な抗酸化作用、抗炎症作用により膵炎の重症化に対して防御的に作用することが示された。TRX-1 は重症急性膵炎の予後改善に対する新たな治療戦略となりうる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

近年急性膵炎重症化の過程における酸化ストレスの役割が注目されており、膵局所の炎症が多臓器障害へと進展する、いわゆる全身性免疫反応症候群の病態に酸化ストレスが深く関与することが報告されている。本研究で申請者は内因性の抗酸化物質であるチオレドキシン-1 (TRX-1) を全身に高発現させた TRX-1 トランスジェニック (TG) マウス、およびリコンビナントヒト TRX-1 (rhTRX-1) を用い重症急性膵炎における TRX-1 の防御作用について検討した。

野生型 (WT) 及び TG マウスにセルレイン、LPS を腹腔内投与してエンドトキシン血症合併重症急性膵炎モデルを作製し、膵炎の病態を両者で比較検討した。さらに、WT マウスに重症急性膵炎を誘導した後 rhTRX-1 を投与しその治療効果についても検討した。TG マウスでは WT マウスに比較して生存率が向上し、膵を含めた各臓器の病理組織像の改善と膵組織における酸化ストレスの軽減が認められた。また、TG マウスでは膵組織での TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性メディエーターの低下と、その転写因子である NF- κ B の活性化抑制が認められた。rhTRX-1 の治療的投与でも生存率、病理組織像が改善した。

以上の研究は重症急性膵炎における TRX-1 の生体防御作用の解明に貢献し、重症急性膵炎の予後改善に対する新たな治療戦略として消化器病学に寄与するところが多い。従って、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成18年2月24日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。