

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Reg family proteins contribute to inflammation and pancreatic stellate cells activation in chronic pancreatitis

(Reg ファミリー蛋白は慢性膵炎における炎症と膵星細胞の活性化を制御している)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体応答制御系

分子遺伝医学 (指導教授 大村谷昌樹)

氏 名 陳文婷

【研究目的】慢性膵炎(chronic pancreatitis; CP)は、慢性的に膵外・内分泌障害が進行し、膵臓の“線維化”と“実質細胞(膵腺房細胞)の脱落”を特徴とする原因不明の炎症性疾患である。当研究室で樹立した CP モデルマウス (X-SPINK1) の膵臓を解析した結果、複数の *Regenerating gene (Reg)* ファミリー遺伝子が高い発現を示すことを見いだした。*Reg* ファミリー遺伝子は炎症を起こした膵臓、消化管上皮組織の修復と再生に関与しており、これまでにそれぞれの単一のノックアウトマウスが樹立されているが、顕著な表現型がなく、個体における *Reg* ファミリー蛋白の機能は明らかでない。本研究では *Reg* ファミリー蛋白のマウスにおける生理的、及び CP の発症における役割を明らかにする。

【研究方法】マウス *Reg1-3 (Reg1, 2, 3a, 3b, 3d, 3g)* の 6 遺伝子は 6 番染色体の約 100kb にクラスターを形成しており、CRISPR/Cas9 システムを用いて、この 100kb を欠失した *Reg1-3* 欠損マウス (*Reg^{-/-}*) を樹立した。次に *Reg^{-/-}* と X-SPINK1 を交配して、*Reg^{-/-}*;CP マウスを樹立し、経時的に膵臓の形態、炎症性サイトカインの発現、膵外分泌機能、および膵星細胞 (pancreatic stellate cells; PSCs) の活性化を調べた。

【結果】*Reg^{-/-}* マウスは予想されたメンデル比率で生まれ、その後の成長に異常は見られなかった。また *Reg* ファミリー蛋白の発現が高い膵臓、消化管上皮組織には病理学的に異常は見られなかった。次に *Reg^{-/-}* と X-SPINK1 を交配して、*Reg^{-/-}*;CP マウスを樹立した。出生直後は CP マウス、*Reg^{-/-}*;CP マウス共に、モザイク状に膵腺房細胞の壊死が見られ、差がなかった。しかし、2 週齢以降、CP マウスは約半数が死亡したのに対し、*Reg^{-/-}*;CP マウスは致死性がレスキューされ、また、体重減少も見られなかった。HE 染色とコラーゲン染色 (Azan 染色) を行い、*Reg^{-/-}*;CP マウスでは腺房細胞の脱落、炎症細胞の浸潤、線維化が抑制されていた。また定量 PCR の結果、炎症性サイトカインの産生も抑制されており、*Reg* ファミリー蛋白の欠損が CP への進展を阻止することが示された。

次に線維化が抑制されたメカニズムを明らかにするため、活性化した PSCs (膵線維化の原因細胞) のマーカーである α SMA を評価したが、*Reg^{-/-}*;CP マウスは 2 週齢から著しく α SMA の発現レベルが減少しており、*Reg* ファミリー蛋白は PSCs の活性化を促進することで、膵炎後の修復に貢献する一方、線維化を促進し、慢性炎症の持続に寄与している可能性が示された。

【考察】*Reg* ファミリー蛋白が膵腺房細胞から放出され、免疫細胞を引き寄せ、PSCs を活性化させると考えられた。*Reg* ファミリー蛋白とこれらの細胞の相互関係は、持続的な炎症を引き起こし、線維化を促進している可能性がある。

【結語】本研究は *Reg* ファミリー蛋白の CP の発症における新たな知見を提供し、治療対象となり得る可能性を示唆している。