

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域 消化器内科学教育研究分野 消化器血液膠原病内科学講座 五十嵐 剛
(論文題目) Two contradictory roles of hyaluronan in an experimental rat acute pancreatitis model (ラット急性膵炎モデルにおいてヒアルロン酸は二面性の作用を有する)	
(内容の要旨) 【背景と目的】 急性膵炎は消化器疾患の中でも日常診療でよく経験する疾患のひとつであり、その患者数は年々増加傾向にある。急性膵炎は、膵腺房細胞内で消化酵素が種々の成因によって活性化され、膵を自己消化することで発症する。これを起点としてサイトカインカスケードが活性化され、遠隔重要臓器障害を伴い重症化する。 一方、ヒアルロン酸は、細胞外マトリックスの主要な構成成分である。近年、ヒアルロン酸が空間の充填、細胞が移動するための空間の提供といった物性としての作用以外に、免疫機構に対して直接的な作用を果たすことが明らかとなってきた。特に、低分子量のヒアルロン酸は炎症性メディエーターとして働き、炎症を促進させることが知られている。実際、臨床研究において、Intensive Care Unit 入院中の敗血症患者では血清ヒアルロン酸値が上昇し、重症度を反映するという報告がされている。 今回、我々はヒアルロン酸合成阻害剤である 4-methylumbelliferone (4-MU) の投与によりヒアルロン酸合成を抑制したラットに膵炎を誘発し、急性膵炎の病態進展におけるヒアルロン酸の役割を明らかにすることを目的とした。	
【方法】 6 週齢の Sprague-Dawley 雄性ラットを、普通飼料あるいは 4-MU を 5% 配合した特殊飼料で 2 週間飼養し、ヒアルロン酸合成抑制がラットにおよぼす影響について検討した。さらに、それらのラットに first attack として膵外分泌刺激作用のある cholecystokinin アナログの cerulein (100 µg/kg) を腹腔内投与し、その 6 時間後に second attack として細菌毒素の lipopolysaccharide (30 mg/kg) を腹腔内投与して急性膵炎を誘発し、2 時間後に検体を採取した(普通飼料で飼養して膵炎誘発した群: AP 群、4-MU 含有特殊飼料で飼養して膵炎を誘発した群: AP+4-MU 群)。採取した血液と膵組織を用いて、血清ヒアルロン酸濃度、血液生化学、血清及び腹水中の各種サイトカイン、ヘマトキシリン・エオジン染色による膵病理組織所見について比較検討した。	
【結果】 膵炎誘発前の血清ヒアルロン酸濃度は、統計学的有意差は認めなかったものの、普通飼料で飼養したラットに比し、4-MU 含有特殊飼料で飼養したラットで低値であった。膵炎誘発前の血清 monocyte chemotactic protein-1 が、4-MU 含有特殊飼料で飼養したラットで有意に低下していた。AP 群と AP+4-MU 群のいずれにおいても、肉眼的に膵の浮腫・腹水・十二指腸の発赤と浮腫といった膵局所の炎症が認められ、両群間に違いはなかった。病理組織での検索は、AP 群と AP+4-MU 群の両群で浮腫・炎症細胞浸潤・空胞化を認めたが、急性	

膵炎の組織学的スコアリングでは AP 群と AP+4-MU 群で有意差はなかった。血清アミラーゼ値と尿素窒素/クレアチニン比が、AP 群に比較して AP+4-MU 群で有意に上昇していた。膵炎誘発により血清ヒアルロン酸値が上昇したが、AP 群と AP+4-MU 群で有意差はなかった。血清中の各種サイトカイン濃度は、AP 群と AP+4-MU 群の両群間に有意差はなかったが、腹水中の tumor necrosis factor- α (TNF- α) 値が、AP 群に比較して AP+4-MU 群で有意に低下していた。

【考察】

本実験では、ラット急性膵炎モデルにおいてヒアルロン酸の関与が明らかとなった。すなわち本実験において、全身でのヒアルロン酸合成抑制下では、膵炎誘発時に局所の炎症性サイトカイン産生が抑制されているにもかかわらず、膵炎の増悪を示す血中膵酵素上昇と血管透過性亢進および血管内脱水悪化を示唆する尿素窒素/クレアチニン比が上昇していた。このことは一見矛盾しているようであるが、ヒアルロン酸の分子量の違いによるものと推測している。

すなわち、近年、1000kDa 以上の高分子量ヒアルロン酸は抗炎症作用を示す一方で、500kDa 以下の低分子量ヒアルロン酸は炎症を促進することが明らかになっている。また、4-MU はヒアルロン酸合成酵素 2 (HAS2) 及び HAS3 に作用して合成阻害することから、高分子量から低分子量までのヒアルロン酸の合成を抑制する。したがって本研究では、4-MU はヒアルロン酸の総量のみならず分子量の分布に影響を及ぼすため、相反する結果を示したと推察している。しかしながら、本研究では、ヒアルロン酸の分子量分布が解析できていないため、今後、急性膵炎におけるヒアルロン酸を介した病態生理を解明するためには、これらを含めて更に検討する必要があると考えられた。

【結論】

ラット膵炎モデルでは、全身でのヒアルロン酸合成抑制によって炎症性サイトカインは抑制されるにもかかわらず、急性膵炎の病態を悪化させた。このことから、ヒアルロン酸は生体防御と免疫系に関与していると考えられた。急性膵炎におけるヒアルロン酸の関与についてはさらなる検討が必要である。