

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域内分泌代謝内科学教育研究分野 氏名 近澤真司
(論文題目) Tranilast inhibits proliferation of pancreatic stellate cells and activation of pancreatic fibrosis (トラニラストは膵星細胞の増殖および膵線維化の活性化を抑制する)	
(内容の要旨) 慢性膵炎の病状の程度は不均一であるが病状の進行に従い膵外分泌および内分泌機能が低下しその多くは非可逆性である。膵外分泌機能の低下により食物の消化吸収能が低下し栄養不良に陥る。また、内分泌機能が低下することにより耐糖能異常を来し最終的に膵性糖尿病に至る。この場合はインスリンによる治療が不可欠である。また、膵性糖尿病では高血糖と低血糖を繰り返すことが多く、しばしば血糖の安定化に難渋することを経験する。現在、慢性膵炎の治療法には膵酵素を補充する方法があるがこの方法は慢性膵炎の進行を抑制するというよりは消化吸収を補助し栄養不良を改善させる治療法である。慢性膵炎の本態は膵の線維化であり、病状が進行するにつれて線維化も進展する。その線維化に中心的役割を果たすのが膵星細胞である。近年、膵の線維化機序が解明され、膵星細胞が主たる細胞外基質産生細胞であることが明らかになっている。すなわち、膵が傷害を受けて膵の炎症が始まると膵星細胞が活性化し alpha smooth muscle actin (α-SMA) を発現するようになる。活性化した膵星細胞は血小板由来増殖因子 (Platelet derived growth factor, PDGF) の下で増殖する。また、トランスフォーミング増殖因子ベータ 1 (Transforming growth factor β 1, TGF- β 1) の存在下でコラーゲン産生が亢進し、膵の線維化は進展する。もし、膵の線維化を抑制することができれば慢性膵炎の進展を抑えることができる。しかし、そのような手法は臨床現場では用いられていない。一方、本邦で唯一のケロイド、肥厚性瘢痕治療薬であるトラニラストには皮膚の炎症細胞からのコラーゲン産生抑制効果があることおよび繊維芽細胞の増殖を抑えることが知られている。そこで、我々はトラニラストに膵星細胞の増殖抑制効果があるのではないかという仮説の下に、膵の線維化抑制効果について以下の検討を行った。(方法) Wistar 系雄性ラットから膵臓を摘出し、 Apte らの方法を一部修正し膵星細胞を抽出、培養した。この膵星細胞を継代培養し passage2 、 passage3 、 passage4 を実験に使用した。1. 25 ng/ml PDGF 刺激の有無における膵星細胞増殖に対する効果、2. 2 ng/ml TGF- β 1 および 25 ng/ml PDGF 刺激下での α -SMA の発現に対する効果、3. 2 ng/ml TGF- β 1 刺激下での培養液中のコラーゲン量に対する効果、2 ng/ml TGF- β 1 刺激下での膵星細胞の <i>Col-1</i> mRNA 発現量に対する効果について検討をおこなった。(結果) 1. 25 ng/ml PDGF 刺激の有無に関わらずトラニラストの濃度依存的な膵星細胞の増殖抑制は有意であった。また、刺激が有る場合の方が抑制効果は強かった。2. 2 ng/ml TGF- β 1 刺激に対しトラニラスト 1×10^{-4} M、 3×10^{-4} M で、25 ng/ml PDGF 刺激に対しては 3×10^{-4} M で α -SMA の発現が抑制された。3. 2 ng/ml TGF- β 1 刺激に対し培養液中のコラーゲン量の濃度依存的な減少は見られなかった。4. 2 ng/ml TGF- β 1 刺激に対し <i>Col-1</i> mRNA の発現量減少は有意ではなかった。(結論) トラニラストによる膵星細胞の増殖抑制効果および活性化抑制効果が見られた。すなわちトラニラストは膵の線維化を抑制する可能性があり、慢性膵炎の治療薬の 1 つになり得ると考えられた。	