

論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 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
指導教授氏名	大門 眞
論文審査担当者	主 査 澤村大輔 副 査 中澤 満、 副査 水上浩哉
(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)	
(論文審査の要旨) 慢性膵炎の本態は膵の線維化であり、その線維化に中心的役割を果たすのが膵星細胞である。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 α 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。 本邦で唯一のケロイド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、申請者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ている。 Wistar 系雄性ラットから膵臓から膵星細胞を抽出、培養した。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 Col-1 mRNA 発現量に対する効果について検討している。その結果、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 Col-1 mRNA の発現量減少は有意ではなかった。 本研究は、トラニラストが膵の線維化を抑制する可能性を示した意義ある論文であり、さらに、下記の学術雑誌に本論文はすでに受理されている。以上から、本研究は学位授与に値する	
公表雑誌等名	弘前医学