

## 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 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
指導教授氏名	若林 孝一
論文審査担当者	主 査 大門 眞 副 査 佐々木 賀広、 大山 力
(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)	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>細胞外マトリックスの主要な構成成分であるヒアルロン酸は、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おり、急性膵炎の悪化のメカニズムとしてのヒアルロン酸の関わりについて申請者は研究した。【方法】薬剤投与により急性膵炎を誘発させたモデルラット(6 週齢の Sprague-Dawley 雄性)を用い、ヒアルロン酸合成阻害剤である 4-methylumbelliferone (4-MU) の投与によるヒアルロン酸合成抑制が急性膵炎の病態進展におよぼす影響について検討した(普通飼料で飼養した群:AP 群、4-MU 含有特殊飼料で飼養した群:AP+4-MU 群)。【結果】1)4-MU の有無で血清ヒアルロン酸濃度に違いを認めなかった。2)誘発された急性膵炎での 4-MU の投与の有無での違い: a)血清ヒアルロン酸値、血清アミラーゼ値及び尿素窒素/クレアチニン比は、急性膵炎発症により上昇した。b)2群間では、膵臓の肉眼的及び病理組織学的所見、血清ヒアルロン酸値の有意な差はなかった。一方、血清アミラーゼ値と尿素窒素/クレアチニン比は、AP 群に比較して AP+4-MU 群で有意に上昇していた。血清中の各種サイトカイン濃度は、解析数が少なく有意差を示せなかったが、腹水中の tumor necrosis factor-<math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>)値は、AP 群に比較して AP+4-MU 群で有意に低下していた。以上の結果より、ラットモデルにおいてではあるが、急性膵炎増悪へのヒアルロン酸の関与が明らかとなった。</p> <p>本研究では、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関わらず、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という、一見矛盾しているような結果が示された。この理由の詳細は不明だが、文献的考察ではあるが、ヒアルロン酸の分子量の違いが関与している可能性がある事等、ヒアルロン酸が急性膵炎の増悪と関与する機序を検討している。本分野の研究を発展させる有用な知見であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Hirosaki Medical Journal, 2017; 印刷中