The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Adiponectin deficiency enhanced the severity of cerulein-induced chronic pancreatitis in mice
Author(s)	山田, 拓哉
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54146
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【77】

氏　　名	山　田　拓　哉（やま　だ　たく　や）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２３６４６　号
学位授与年月日	平成22年３月23日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Adiponectin deficiency enhanced the severity of cerulein-induced chronic pancreatitis in mice （アディポネクチン欠損はセルレイン誘発性マウス慢性膵炎を増悪させる）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　林　　紀夫 （副査） 教　授　金倉　　譲　　教　授　土岐祐一郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔目的〕

肥満は動脈硬化性疾患のみならず様々な疾患に影響を及ぼし、脂肪組織由来分泌因子のアディポサイトカインが肥満関連疾患の病態形成に深く関与していることが明らかとなっている。膵疾患においても肥満は急性膵炎重症化の危険因子であるとされ、アディポサイトカインの一つであるアディポネクチンのノックアウト（APN-KO）マウスでは急性膵炎が重症化することも報告されている。一方、急性膵炎様の発作を繰りかえし、膵内に細胞浸潤・不規則な線維化・肉芽形成・実質の脱落などが生じた結果、膵外分泌・内分泌機能の低下を来す慢性膵炎の病態進展に関して、抗炎症作用、線維化抑制作用を有するアディポネクチンがどのように作用するかは不明である。本研究は慢性膵炎の病態進展におけるアディポネクチンの意義の解明を検討することを目的とした。

〔方法〕

10-12週齢オスの野生型（WT）マウスとAPN-KOマウスに、コレシストキニンアナログであるセルレイン50μg/kgを1時間毎に計6回投与し、これを1日投与モデルとした。1日投与での炎症の重症度判定を組織学的スコアにて行った。次に週3日投与を4週間継続した慢性膵炎モデルを作成した。コントロール群はセルレインの代わりに生理食塩水を投与した。重症度の評価は、マクロ像、病理学的スコア、Sirius-red染色による線維化領域の定量化により評価した。また、膵組織中の活性化膵星細胞をα-SMA免疫染色にて評価し、膵臓へのマクロファージ浸潤をF4/80免疫染色にて評価した。膵組織の線維化に関与する遺伝子（*TGF-β*、*collagen1(α1)*）及びマクロファージ浸潤に関与する遺伝子（*MCP-1*、*CD68*）、アディポネクチンにより発現が増加し、抗線維化作用を有する遺伝子（*PPAR-α*）の発現を定量的real-time RT-PCR法にて検討した。

〔成績〕

セルレイン投与群ではWTマウスに比べAPN-KOマウスの膵実質は著明に萎縮し、病理組織学的検査では腺房細胞の萎縮、pseudotubular complexの形成、線維化の亢進を認めた。重症度を評価する病理スコアもAPN-KOマウスで有意に高く、Sirius-red染色で線維化の亢進も確認した。また、α-SMAとF4/80の免疫染色においてAPN-KOマウスの膵組織中に活性化膵星細胞数と浸潤マクロファージ数の増加が確認された。さらに、セルレイン投与群ではAPN-KOマウスの膵組織における*TGF-β*遺伝子の発現がWTマウスに比べ有意に上昇しており、*collagen1(α1)*遺伝子においては上昇傾向にあった。*MCP-1*、*CD68*遺伝子発現はWTマウスと比べてAPN-KOマウスでは有意に上昇していた。*PPAR-α*遺伝子発現はセルレイン投与群においてAPN-KOマウスにおいて有意に低下していた。コントロール群ではWTマウスとAPN-KOマウスに膵炎の誘発はなく、マクロ像、病理組織像や線維化に関与する遺伝子発現に差は認めなかった。

〔総括〕

セルレイン誘発性マウス慢性膵炎モデルにおいて、アディポネクチン欠損が慢性膵炎を増悪させる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

慢性膵炎は、急性膵炎様の発作が反復された結果、膵内に細胞浸潤や線維化を引き起こし、内分泌・外分泌機能の低下を来たす疾患である。一方、脂肪組織由来分泌因子のひとつであるアディポネクチンは、さまざまな疾患の病態形成に深く関与し、抗炎症作用、線維化抑制作用を有することが知られている。本論文ではアディポネクチンが慢性膵炎の病態進展にどのように関与するかを検討するために、アディポネクチン欠損マウスを用いて実験を行っている。その結果、アディポネクチン欠損が膵へのマクロファージの浸潤や、膵星細胞の活性化を増強することにより、慢性

膵炎を増悪させていることが明らかとなった。本論文では、低アディポネクチン血症が慢性膵炎増悪の危険因子となりうる可能性が示唆され、学術的意義が非常に高いものと思われる。よって、本論文の内容は学位に値するものと認める。