



Title	Pancreatic STAT3 Protects Mice against Caerulein-Induced Pancreatitis via PAP1 Induction
Author(s)	重川, 稔
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59814
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

氏 名	重 川 稔
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 25909 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 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	Pancreatic STAT3 Protects Mice against Caerulein-Induced Pancreatitis via PAP1 Induction (セルレイン急性膵炎モデルにおいて膵 STAT3 は PAP1 の分泌を介して膵保護的に働く)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 竹原 徹郎 (副査) 教 授 熊ノ郷 淳 教 授 仲野 徹

論 文 内 容 の 要 旨

〔背景ならびに目的〕

急性膵炎は異常活性化された膵酵素によって膵腺房細胞の自己消化が引き起こされることが発症の機序であると考えられている。膵局所の壊死や炎症に伴い膵周囲に浸潤した炎症細胞からは炎症性サイトカインが産生され、サイトカイン産生が過度になるとSIRS (systemic inflammatory response syndrome) や多臓器不全を引き起こすこともある。実際、これらの炎症性サイトカインの血中濃度が膵炎の重症度と相関することが報告されている。

一方、STAT3は様々なサイトカインや増殖因子などの細胞外刺激を細胞内に伝達する働きに加え、細胞の生存、増殖、炎症、血管新生などに関わる遺伝子の発現調節や他の転写因子の制御などを行う重要な蛋白である。しかし急性膵炎におけるSTAT3の役割は未だ不明な点が多い。そこで私は膵特異的STAT3ノックアウトマウスを用いて、急性膵炎における膵STAT3の意義について明らかにすることを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

マウス急性膵炎モデルとして、消化管ホルモンであるコレシストキニンアナログであるセルレインを反復腹腔内投与することで急性膵炎を惹起するモデルを使用した。膵におけるSTAT3の役割を検討するために、STAT3のエクソン21及び22をloxP配列で挟んだSTAT3 floxed (*STAT3^{fl/fl}*) マウスとPdx1プロモータ下にCre recombinaseを発現するPdx1Creトランスジェニックマウスを交配させ、膵特異的STAT3ノックアウトマウス (*STAT3^{fl/fl}Pdx1Cre*) (KOマウス) を作成した。コントロールは同腹の*STAT3^{fl/fl}*マウス (WTマウス)とした。セルレイン最終投与時からそれぞれ3時間、24時間後、3日後、5日後、7日後、14日後に検体を採取し、組織学的、分子生物学的評価を行った。

WTマウスにセルレイン反復投与を行うと、ウエスタンプロット法にてSTAT3のリン酸化は投与後3時間で最も強く発現を認め、以下経時にその発現は低下していた。また、3時間で血清中アミラーゼ値、リバーゼ値の上昇を認め、組織学的に最も強い膵炎像を呈していた。一方セルレイン投与後3時間でKOマウスではWTマウスに比し、血清アミラーゼ、リバーゼの有意な上昇、広範な膵壊死、炎症細胞浸潤を強く認め、膵炎の有意な重症化が認められた。さらに膵炎後の回復過程を経時的に評価すると、KOマウスではWTに比し膵組織像回復や細胞増殖の遅延が認められた。膵炎急性期において、WTマウスでは急性期蛋白であるpancreatitis-associated protein 1 (PAP1)が膵において強く発現していたが、KOマウスではその発現が完全に消失していた。そこでPAP1のfull-length cDNAを組み込んだプラスミドDNAをマウス尾静脈より急速静注しPAP1を強制発現させSTAT3 KOマウスにセルレイン反復投与により急性膵炎の程度を

評価した。PAP1発現プラスミドの投与を行うことでSTAT3 KOマウスにおける脾壊死所見、血清学的所見、炎症細胞浸潤所見が有意に改善することが明らかとなった。またセルレイン投与後3日後にて脾炎後治癒率を評価するとPAP1発現プラスミドを投与した群では有意に回復遅延が改善していた。

〔総括〕

セルレイン急性脾炎において、PAP1は脾STAT3依存的に分泌され、炎症細胞浸潤を伴う脾壊死に対して保護的に働くことが示された。

論文審査の結果の要旨

重症急性脾炎は、脾壊死や炎症所見の増悪に加えて全身性炎症反応症候群や多臓器不全を引き起こす致死率の高い疾患である。このため急性脾炎の病態形成及び重症化に関与する分子機構を解明することは重要な課題である。今回申請者は脾特異的STAT3ノックアウトマウスを用いて、脾STAT3がセルレイン投与に伴う脾実質細胞傷害および炎症細胞浸潤を軽減し脾保護的に働くことを示した。また急性脾炎時に脾臓細胞から分泌される蛋白であるPancreatitis-associated protein 1 (PAP1)が脾STAT3依存的に分泌されること、さらにSTAT3ノックアウトマウスに分泌蛋白であるPAP1を投与することでセルレイン投与に伴う脾壊死、炎症細胞浸潤が改善し、急性脾炎後の脾再生を促進することを示した。急性脾炎における脾STAT3の意義についてこれまでに報告がない点で本研究は新規性が高く、またPAP1が脾炎所見を改善する可能性を示した点で臨床的に意義の高い研究と考えられる。

以上より、申請者は学位の授与に値すると考えられる。