

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態制御医学講座 造血病態内科学分野	氏 名	伊野 和子
審 査 委 員	主 査 山崎 英俊 副 査 野阪 哲哉 副 査 駒田 美弘		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>Monocytes Infiltrate the Pancreas via the MCP-1/CCR2 Pathway and Differentiate into Stellate Cells</p> <p>本論文は、四塩化炭素による傷害時に膵組織に出現する膵星細胞の起源とその細胞の組織への侵入経路について検討している。</p> <p>著者らは、論文において下記の内容を述べている。</p> <p>膵星細胞は、膵臓の線維化において重要な役割を果たす。本論文では、骨髄キメラマウスを用いて膵星細胞の起源を検討している。Enhanced green fluorescent protein (EGFP)トランスジェニックマウスの造血幹細胞分画を single cell sorting し、9.5Gy 放射線照射後 C57BL/6J-Ly5.1 マウスに移植してキメラマウスを作製。四塩化炭素(CCl₄)による傷害後に膵組織の蛍光免疫組織染色を行った。傷害膵には EGFP 陽性 CD45 陰性細胞が存在し、これらは膵星細胞に発現する各種抗原が陽性であった。どの系列の造血細胞が膵星細胞の前駆細胞なのかを明らかにするため、CCl₄ 傷害 C57BL/6J-Ly5.1 マウスに EGFP マウス由来単球を輸注したところ、EGFP 陽性膵星細胞が確認されたが、単球除去末梢血細胞を輸注したマウスでは確認されなかった。これより単球が傷害膵における膵星細胞の前駆細胞と考えられた。傷害膵では MCP-1、angiotensinogen の発現増強がみられ、末梢血単球はこれらの受容体(C-C chemokine receptor 2 : CCR2, angiotensin II type 1 receptor : ATR1)を発現していた。そこで monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/CCR2 経路と angiotensin II/ATR1 経路に注目し、単球の傷害膵侵入経路を検討した。In vitro 実験で、単球は MCP-1 に対し濃度依存性に走化性を示したが、angiotensin II には反応しなかった。CCR2 と ATR1 の阻害剤である irbesartan と CCR2 特異的阻害剤 RS504393 を用いた検討では、いずれの薬剤も濃度依存的に単球の MCP-1 への走化性を抑制した。次に、EGFP マウス由来骨髄細胞移植キメラマウスに CCl₄ 傷害を与える系で、一群には通常の餌を、もう一群には irbesartan 含有餌を与えた。Irbesartan 投与群では、傷害膵に侵入した EGFP 陽性 CCR2 陽性 F4/80 陽性単球が有意に減少</p>			

し、EGFP 陽性腭星細胞も優位に減少した。以上から、CCl₄での傷害時、末梢血単球は MCP-1/CCR2 経路を介して傷害腭へ侵入し腭星細胞に分化しうることが示された。

上記の通り、本論文では、炎症下で単球が腭星細胞に分化し、線維化に関与することが示された。同様の現象は肺・肝・腎・皮膚などの臓器でも起こることが推測され、今後、本研究結果を踏まえてこれら臓器の線維症の新たな治療法開発が期待されることから、学術上極めて有益であると考え、学位論文として価値あるものと認めた。

PLoS One

Published: January 8, 2014

doi: 10.1371/0084889

著者名

Kazuko Ino, Masahiro Masuya, Isao Tawara, Eri Miyata, Keiko Oda, Yoshiki Nakamori, Kei Suzuki, Kohshi Ohishi, Naoyuki Katayama