

### 考察

今回の研究結果では、まずウシ関節軟骨細胞培養系に酸化 LDL を添加すると、軟骨結節の数、大きさがともに増大した。これは酸化 LDL が OA 軟骨にみられる肥大軟骨細胞様の形質獲得に関連している可能性を示しており、さらには軟骨組織の変性・骨化に関与する可能性を示している。X 型コラーゲンは、骨端軟骨板組織における肥大軟骨細胞への分化を示す特異的な分子マーカーである。今回の研究結果では、酸化 LDL の添加により、ウシ培養関節軟骨細胞における X 型コラーゲンの発現は遺伝子、蛋白レベルともに亢進が認められた。また酸化 LDL の添加後、さらに培養を継続すると、軟骨組織の石灰化・骨化に関連する ALP 活性の亢進も認められた。酸化 LDL 受容体である LOX-1 の knockdown 細胞においては、酸化 LDL により誘導される X 型コラーゲンの発現は有意に抑制された。

関節軟骨では肥大軟骨細胞への分化は抑制されており、静止軟骨細胞層を維持することによって永久軟骨としての機能を維持している。早期 OA の軟骨組織に肥大軟骨様細胞が見られることは、この軟骨細胞分化の抑制メカニズムに何らかの障害が生じ、軟骨細胞に内在する骨化へと向かわせる一連の遺伝子群が発現している可能性が示されているが、本論文では酸化 LDL が LOX-1 を介して細胞内 ROS を誘導し、それが軟骨細胞の肥大化および X 型コラーゲン発現亢進に関わる転写因子 Runx2 の発現を亢進することにより、永久軟骨化を阻止し、変性に向かわせる可能性を示したものである。

このように酸化 LDL から始まる一連のカスケードが軟骨変性の進展に関わる重要な経路の一つであることを示した本論文は、今後の高齢社会において増加する生活機能病としての変形性関節症と動脈硬化をはじめとする生活習慣病に基本的な共通因子が存在することを細胞レベルで証明したものであり、変形性関節症の病態の理解と治療に新たな局面を提示したといえることができる。

以上をふまえ、主査と副主査は規定の各種審査試験、ならびに博士学位論文公聴会（平成 22 年 1 月 29 日）を実施し、慎重に審査した結果、本論文は博士（医学）学位論文に十分値すると判断された。

氏名	亀井敬子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	医第 1020 号
学位授与の日付	平成 22 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in experimental severe acute pancreatitis (重症急性膵炎動物モデルにおける TREM-1 の動態)
論文審査委員 (主査)	教授 塩 崎 均
(副主査)	教授 工 藤 正 俊
(副主査)	教授 宮 澤 正 顯

## 論文内容の要旨

### 【背景・目的】

重症急性膵炎では好中球や単球／マクロファージより様々なケミカルメディエーターが放出され、遠隔臓器障害を引き起こす。しかし未だその中心的メディエーターは同定されていない。

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (以下 TREM-1) は、好中球や単球／マクロファージ上のレセプターであり、炎症性シグナルの重要なメディエーターとして近年発見された。私共は最近、重症急性膵炎臨床例において血清 TREM-1 値が高値である事を報告している。

本研究では、重症急性膵炎動物モデルにおける TREM-1 の動態を明らかにし、TREM-1 を介した経路を阻害することによる治療効果を検討した。

### 【方法】

- ① Wistar 系雄性 rat を用い、単開腹群と重症度の異なる重症急性膵炎群を作製した。重症急性膵炎は、rat の胆膵管内に濃度の異なるデオキシコール酸 (DCA) を逆行性に注入して作製した。それぞれのモデルでの血清、腹水、膵臓、肝臓、腎臓における TREM-1 発現を ELISA 法にて測定した。
- ② TREM-1 動態への腹腔内マクロファージの関与を検討するため、腹腔内マクロファージを除去した後、膵炎を惹起し TREM-1 の蛋白発現を解析した。
- ③ TREM-1 経路の阻害効果が確認されている合成ペプチドを経静脈的に投与後、膵炎を惹起し臓器障害の程度を検討した。

### 【結果】

- ① 血清、腹水中の TREM-1 値は、重症急性膵炎群で有意に高く、その重症度、病態の進行と相関した。膵臓、肝臓、腎臓においても、TREM-1 蛋白発現は増強していた。
- ② 腹腔内マクロファージ除去により、血清、腹水中の TREM-1 値の上昇を抑制できた。
- ③ TREM-1 阻害剤の投与により、重症急性膵炎群において肝機能・腎機能障害の改善が認められた。

### 【考察】

本研究により、重症急性膵炎 rat モデルにおいて、その血清、腹水中および障害臓器における TREM-1 の発現増強が確認され、TREM-1 経路阻害により臓器障害を軽減しうる可能性が示唆された。

元来、TREM-1 は感染性炎症において発現増強が報告されていたが、私共の使用したモデルでは膵炎発症早期には感染はなく、エンドトキシンが増加も認めないため、TREM-1 の発現は無菌性炎症においても起こりうると考えられた。また、腹腔内マクロファージ除去により血清・腹水中の TREM-1 濃度低下が認められたことより、膵炎発症早期における血清、腹水中の TREM-1 はその多くが腹腔内マクロファージによって産生されると考えられた。TREM-1 を介する経路の阻害により肝腎臓器障害が軽減されることから、TREM-1 の臓器障害への関与が強く示唆された。

### 【結論】

TREM-1 は、重症急性膵炎において、炎症反応と臓器障害における重要なメディエーターであり、新規治療のターゲットとなりうる可能性が示唆された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2010 年 月 日 公表予定	出版物名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery
	公 表 内 容	2010 年 月 日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

重症急性膵炎では好中球や単球／マクロファージより様々なケミカルメディエーターが放出され、遠隔臓器障害を引き起こすと考えられている。本研究では、その様なメディエーターの一つとして、Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (以下 TREM-1) に着目し、重症急性膵炎動物モデルにおける TREM-1 の動態および治療効果を検討した。

【方法】

- ①Wistar 系雄性 rat を用い、単開腹群と重症度の異なる重症急性膵炎群を作成した。重症急性膵炎は、rat の胆膵管内に濃度の異なるデオキシコール酸(DCA)を逆行性に注入して作製した。それぞれのモデルでの血清、腹水、膵臓、肝臓、腎臓における TREM-1 発現を ELISA 法にて測定した。
- ②TREM-1 動態への腹腔内マクロファージの関与を検討するため、腹腔内マクロファージを除去した後、膵炎を惹起し TREM-1 の発現を解析した。
- ③TREM-1 経路の阻害効果が確認されている合成ペプチドを経静脈的に投与後、膵炎を惹起し臓器障害の程度を検討した。

【結果】

本研究では血清、腹水、および障害臓器である膵臓、肝臓、腎臓における TREM-1 蛋白の過剰発現を確認するとともに、その一部が腹腔内マクロファージから供給されていることを証明した。また、TREM-1 に対する合成阻害剤の投与により、重症急性膵炎動物モデルにおいて肝機能・腎機能障害の改善が認められた。

【考察】

本研究により、重症急性膵炎 rat モデルにおいて、その血清・腹水中および障害臓器における TREM-1 の発現増強が確認され、TREM-1 経路阻害により臓器障害を軽減しうる可能性が示唆された。

元来 TREM-1 は感染性炎症において発現増強が報告されていたが、私共の使用したモデルでは膵炎発症早期には感染はなく、エンドトキシンの増加も認めないため、TREM-1 の発現は無菌性炎症においても起こりうると考えられた。

また、腹腔内マクロファージ除去により血清・腹水中の TREM-1 濃度低下が認められたことより、膵炎発症早期における血清・腹水中の TREM-1 はその多くが腹腔内マクロファージによって産生されると考えられた。TREM-1 経路阻害により肝腎臓器障害が軽減されることより、その臓器障害への関与が強く示唆された。

【結論】

以上の結果より、TREM-1 は、重症急性膵炎において、炎症反応と臓器障害における重要なメディエーターであり、新規治療のターゲットとなりうる可能性が示唆された。

これらの研究結果は重症急性膵炎の病態を考える上で大変意義深く、今後の新規治療の開発に役立つ研究結果であり、本論文は医学博士の学位に値する論文と判断する。